

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS MUTACIONES DEL GEN AXIN2 Y LA  
PRESENCIA DE CÁNCER DE COLON E HIPODONCIA**

**FRANCISCO SIR MENDOZA  
FARITH GONZÁLEZ MARTÍNEZ**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
CARTAGENA DE INDIAS**

**2017**

**ASOCIACIÓN ENTRE LAS MUTACIONES DEL GEN AXIN2 Y LA  
PRESENCIA DE CÁNCER DE COLON E HIPODONCIA**

**FRANCISCO SIR MENDOZA**

Estudiante de decimo semestre de odontología, Universidad de Cartagena

**FARITH GONZÁLEZ MARTÍNEZ**

Candidato a doctorado en Toxicología Ambiental, magister en Salud Pública,  
odontólogo, especialista en Investigación Social, docente asociado facultad de  
odontología, Universidad de Cartagena

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**CARTAGENA DE INDIAS**

**2017**

## CONTENIDO

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCION.....	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.1 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	14
2. JUSTIFICACION.....	15
3. OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
4. MARCO TEÓRICO.....	19
4.1 CÁNCER DE COLON Y SU ETIOLOGÍA.....	19
4.1.1 FACTOR GÉNÉTICO COMO ETIOLOGÍA EN EL CÁNCER DE COLON.....	23
4.1.2 VÍA WNT/ $\beta$ - CATENINA.....	24
4.1.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON.....	25
4.1.4 MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE COLON.....	27
4.1.4.1 COLONOSCOPIA CONVENCIONAL.....	27
4.1.4.2 ENDOSCOPIA CAPSULAR.....	28
4.1.4.3 POINT-OF-CARE TESTING (POC).....	29
4.1.4.4 SANGRE FECAL OCULTA.....	30
4.1.4.5 PROTEINAS FECALES.....	30

4.1.4.6	COMPUESTOS	ORGÁNICOS
VOLÁTILES.....		31
4.1.4.7	MARCADORES TUMORALES Y ANÁLISIS DE DNA.....	31
4.2	HIPODONCIA, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA.....	33
4.3	ASOCIACIÓN ENTRE LAS MUTACIONES DEL GEN AXIN2 CON EL FENOTIPO DE HIPODONCIA Y CÁNCER DE COLON.....	36
5.	METODOLOGÍA.....	40
5.1	TIPO DE ESTUDIO.....	40
5.2	POBLACION Y MUESTRA.....	40
5.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	40
5.4	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	41
5.5	EXTRACCIÓN DE DNA Y GENOTIPIFICACIÓN.....	42
5.6	ANÁLISIS ESTADISTICO.....	43
5.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	44
6.	RESULTADOS.....	45
7.	DISCUSIÓN.....	55
8.	CONCLUSIONES.....	61
9.	RECOMENDACIONES.....	62
	BIBLIOGRAFÍA.....	63
	ANEXOS.....	73

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución de los individuos participantes según su condición de estudio.....	45
<b>Tabla2.</b> Características Sociodemográficas en los sujetos de estudio.....	46
<b>Tabla 3.</b> Antecedentes Familiares de los participantes.....	47
<b>Tabla 4.</b> Prevalencia órganos dentarios afectados con hipodoncia.....	48
<b>Tabla 5.</b> Reporte histopatológico para cáncer de colon.....	50
<b>Tabla 6.</b> Estadificación de Dukes para cáncer de colon.....	50
<b>Tabla 7.</b> Asociación entre las variables sociodemográficas y la condición de estudio.....	51
<b>Tabla 8.</b> Asociación entre los antecedentes familiares y la condición de estudio.....	52
<b>Tabla 9.</b> Asociación entre cáncer de colon y el polimorfismo en el gen AXIN2.....	53
<b>Tabla 10.</b> Asociación entre hipodoncia y el polimorfismo en el gen AXIN2.....	54

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Formato de consentimiento informado.....	73
<b>Anexo 2.</b> Formato de recolección de información.....	75

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar si existe asociación entre las mutaciones en el gen AXIN2 en individuos con hipodoncia y en individuos con cáncer de colon.

**Metodología.** Estudio de casos y controles retrospectivo, en una muestra de 51 casos (hipodoncia de dientes anteriores y cáncer de colon) y 82 controles. Se realizó protocolo de extracción y cuantificación de ADN mediante el kit Oragene y través del espectrofotómetro NanoDrop 2000 Thermo Scientific, la amplificación e identificación del SNP rs2240308 en el gen AXIN2 mediante (Restriction Fragment length polymorphism) RFLP-PCR, utilizando la enzima de restricción Nsil por incubación durante 8 horas a 37 grados. Los datos se analizaron mediante el test de equilibrio de ligamento de Hardy Weinberg y para la significancia entre el polimorfismo, el cáncer de colon y la hipodoncia se utilizó la prueba Chi<sup>2</sup> (X<sup>2</sup>).

**Resultados.** Al analizar la asociación entre la presencia del SNP rs2240308 en el gen AXIN2, el cáncer y la hipodoncia, se obtuvo una significancia estadística en sujetos con cáncer de colon en comparación con los controles ( $p= 0,01$ ), mientras que en los individuos con hipodoncia no hubo significancia ( $p=0,26$ ).

**Conclusiones.** El polimorfismo rs2240308 del gen axin2 se encuentra presente con mayor frecuencia en la población del caribe colombiano que presenta cáncer de colon y podría hallarse en ciertos individuos con hipodoncia, indicando que este marcador genético podría ser útil en el diagnóstico precoz y oportuno de esta patología maligna en individuos de esta población con agenesia dental, siendo un método efectivo, rápido y de bajo costo.

**PALABRAS CLAVE.** AXIN2, Cáncer de colon, hipodoncia, diagnóstico

## ABSTRACT

**Aim:** To determine whether exist association between axin2 mutations in subjects with hypodontia and with colon cancer.

**Methods:** Retrospective case-control study in a sample of 51 cases (anterior teeth hypodontia and colon cancer) and 82 controls. It was carried out protocol of extraction and quantification of DNA through Oragene kit and spectrophotometer NanoDrop 2000 Thermo Scientific, the amplification and identification of SNP rs2240308 in AXIN2 gene through (Restriction Fragment lenght polymorphism) RFLP-PCR using Nsil restriction enzyme for 8 hours of incubation in 37°C. The data was analyzed through Hardy Weinberg test and for significance between polymorphism, colon cancer and hypodontia was carried out Chi square test ( $\chi^2$ ).

**Results:** The analysis of the association between the presence of SNP rs2240308 in axin2 gene, cancer and hypodontia, it was obtained statistical significance in subjects with colon cancer in comparison with controls ( $p=0,01$ ), while there was no significance in subjects with hypodontia ( $p=0,26$ ).

**Conclusions:** Through this study it can report that rs2240308 polymorphism is present in Colombian Caribbean population with colon cancer and could present in certain subjects with hypodontia, indicating this genetic biomarker could be useful in early diagnosis of this malignant disease in people of this population with dental agenesis, being an effective, fast and low-cost method.

**KEYWORDS:** Axin2, colon cancer, hypodontia, diagnostic

## INTRODUCCIÓN

El colon es una estructura anatómica que conforma en su mayoría al intestino grueso, su función es permitir el paso de las sustancias de desecho hacia el recto, así mismo, absorbe agua y sales minerales de los restos alimenticios restantes después que pasan por el intestino delgado. Esta estructura está conformada por varias capas, mucosa (la más interna), submucosa, muscular y serosa. Los factores que podrían conllevar a la formación de lesiones pre-malignas que posteriormente podrían causar cáncer de colon, se asocian a estilos de vida relacionados con el hábito de fumar, ingerir alcohol excesivamente, dieta rica en carnes rojas y procesadas, diabetes, obesidad, y factores genéticos. Actualmente, el diagnóstico precoz de cáncer de colon no es certero, generando altos índices de morbi-mortalidad en la población.

El cáncer de colon hace referencia a la formación y/o aparición de pólipos intestinales, los cuales son considerados lesiones pre-malignas, pero en el cáncer adquieren características de malignidad. Una de las particularidades presentes en el cáncer es la presencia de displasias celulares, las cuales pueden aparecer en las lesiones poliposicas o en el tejido de revestimiento del colon.

Existen dos tipos principales de pólipos: **Los Pólipos Adenomatosos** (Adenomas) los cuales son considerados pre-malignos, y poseen probabilidades de transformarse en cáncer; y los **Pólipos Inflamatorios o**

**Hiperplásicos** los cuales no son precancerosos. Además, existen distintos tipos de cáncer de colon, los adenocarcinomas que representan el 95% de los cánceres colorrectales, tumores carcinoides, tumores estromales gastrointestinales y linfomas.

El cáncer de colon, es considerado un tipo de cáncer heterogéneo, debido a su etiología multifactorial, uno de estos factores consiste en que puede desarrollarse a partir de varias vías genéticas. Los genes involucrados en el desarrollo de cáncer pueden dividirse en tres grupos principales: Proto-oncogenes, genes supresores de tumores, genes que mantienen la estabilidad genómica. Entre los oncogenes/genos supresores de tumores, se destacan las mutaciones en el gen AXIN2 por su relación con el desarrollo de cáncer de colon. Las mutaciones en el gen AXIN2 además de vincularse con el desarrollo de cáncer, también se relacionan con la hipodoncia de incisivos. Lo anterior indica que el hallazgo clínico de ausencias dentales, particularmente incisivos, podría ser un predictor precoz del desarrollo de cáncer de colon. Por lo tanto, se realiza esta investigación, con el objetivo de determinar si existe asociación entre las mutaciones en el gen AXIN2 encontradas en individuos con hipodoncia y la presencia de cáncer de colon, lo cual ayudará a estimar las probabilidades que posee un individuo de desarrollar cáncer de colon, permitiendo un diagnóstico oportuno, y así disminuyendo los índices de morbi-mortalidad generados por esta patología maligna.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipodoncia se produce por alteraciones en los genes que controlan el desarrollo dental. Estos genes también tienen importantes funciones en otras partes del cuerpo. Algunos de ellos son genes maestros que están involucrados en la proliferación, diferenciación y morfodiferenciación de los maxilares y de muchos órganos<sup>1</sup>. Aunque no existen estudios de prevalencia de hipodoncia en Colombia, esta alteración dental es más frecuente en la raza blanca (27%) que en la raza negra (11%) y afecta más los terceros molares, seguido por los dientes laterales superiores y los segundos premolares inferiores<sup>2</sup>.

Los genes asociados a la etiología de la hipodoncia no varían de acuerdo a la raza, sino al tipo y número de dientes afectados. Los genes MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, IRF6, TGFA y FGFR1 parecen tener un papel significativo en la etiología de las agenesias<sup>3</sup>. PAX9 se ha visto relacionado con agenesias de molares, MSX1 con agenesias de premolares<sup>4</sup> y AXIN2 con agenesias de incisivos<sup>5</sup>. Es relevante destacar que en casos de agenesias de varios órganos dentales, más de un gen está asociado a la hipodoncia. AXIN2, MSX1 y PAX9 han demostrado tener un papel significativo en la etiología de la hipodoncia no

---

<sup>1</sup> COBOURNE, M.T; SHARPE P.T. Tooth and Jaw: molecular mechanisms of patterning in the first brancial arch. En: Arch Oral Biol. 2003;48(1):1-14.

<sup>2</sup> HARRIS, E.F; CLARK L.I; Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. En: Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008;134(6):761-7.

<sup>3</sup> NIEMINEN P. Genetic basis of tooth agenesis. En:J Exp Zool B Mol Dev Evol.2009;312B(4):320-42.

<sup>4</sup>KAPADIA, H; MUES, G; D'SOUZA, R. Genes affecting tooth morphogenesis. EN: Orthod Craniofac Res. 2007.Vol.10, N°3, p:105-13.

<sup>5</sup> CALLAHAN, N; MODESTO, A; MEIRA, R. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. En: Arch Oral Biol. 2009 Jan; Vol 54, N°1, p:45-9.

asociada a síndromes<sup>6</sup>. Adicionalmente MSX1 y AXIN2 juegan un importante papel en la etiología de fisuras labio alveolo palatinas no sindrómicas combinada con hipodoncia<sup>7,8</sup>.

Recientes investigaciones han demostrado que las mutaciones en algunos de los genes involucrados en la dentinogénesis durante la embriogénesis podrían resultar en cáncer en la vida adulta. En la actualidad, el cáncer de Colon se ha fijado como una de las patologías malignas más prevalentes y mortales en la población mundial. Según el Instituto Nacional de Cancerología en un reporte generado sobre cáncer de colon y recto, expresa que es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado en el mundo, siendo diagnosticado a 1.23 millones de personas. Específicamente en Colombia y el Reino Unido, dicha patología maligna es la tercera más prevalente en hombres, después del cáncer de próstata y pulmón, y es la segunda más frecuente en mujeres, después del cáncer de seno; en cuanto a la relación con los niveles de mortalidad que genera, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres alrededor del mundo<sup>9</sup>.

El gen AXIN2, también conocido como la proteína de inhibición de AXIS, regula el desarrollo del esqueleto axial e interviene en la morfogénesis del cráneo y de las estructuras dentales<sup>10,10</sup>. Las mutaciones en este gen se han

---

<sup>6</sup>MATALOVA, E; et al. Tooth Agenesis: from Molecular Genetics to Molecular Dentistry. EN: J Dent Res. 2008 Jul. Vol 87. N°7, p: 617-23.

<sup>7</sup>BAILLEUL - FORESTIER I, MOLLA M, VERLOES A, BERDAL A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. EN: Eur J Med Genet. 2008; Vol 51, N° 4, p:273-91.

<sup>8</sup>MODESTO A, MORENO LM, KRAHN K, KING S, LIDRAL AC. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. EN: J Dent Res. 2006; Vol 85, N° 6, p:542-6

<sup>9</sup>TÁRRAGA, PJ; ALBERO, JS; RODRÍGUEZ-MONTES, JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. EN: Clin Med Insights Gastroenterol. 2014 Jul 14. Vol 7, p: 33-46.

<sup>10</sup>YU HM, LIU B, COSTANTINI F, HSU W. Impaired neural development caused by inducible expression of Axin in transgenic mice. EN: Mech Dev. 2007 Feb; Vol124, N° 2, p:146-56.

visto asociadas a hipodoncia<sup>11</sup>, fisuras orofaciales<sup>12</sup> y cáncer oral<sup>13</sup>. Callahan y col<sup>8</sup> (2009) demostraron que la hipodoncia producida por una mutación en AXIN2 aumentaba el riesgo de cáncer de colon y otro tipo de tumores. Chalothorn y col<sup>14</sup> (2008) en la universidad de Kentucky adelantaron un estudio de casos y controles y reportaron que las mujeres con cáncer de ovario presentaron 8,1 más posibilidades de presentar hipodoncia que las mujeres del grupo control. Lammi y col<sup>15</sup> (2004) demostraron que el SNP rs2240308 para el gen AXIN2 se segregó conjuntamente en una familia con hipodoncia y cáncer de colon en 8 de los 12 miembros afectados. Menezes y col<sup>15</sup> (2009) estudiaron 75 familias con Fisura Labio Alveolo Palatina No Sindromica (FLPNS) y 93 familias con historia de cáncer y encontraron que las familias con FLPNS que presentaron mutaciones en el gen AXIN2 reportaron un incremento significativo de historia de cáncer de colon en sus familiares. Es relevante mencionar que a nivel local no existe evidencia científica relacionada al estudio de mutaciones genéticas relacionadas con cáncer de colon e hipodoncia, a pesar del alto índice de morbi-mortalidad que genera esta patología maligna en Colombia.

---

<sup>11</sup>DE COSTER PJ, MARKS LA, MARTENS LC, HUYSSSEUNE A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. En: J Oral Pathol Med. 2009;Vol 38, (1):1-17.

<sup>12</sup>MENEZES R, MARAZITA ML, GOLDSTEIN McHENRY T, COOPER MEBARDI K, et al. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. En: J Am Dent Assoc. 2009;Vol 140, N° 1,p:80-4.

<sup>13</sup>WANG, W; LIU, H; WANG, S; HAO, X; LI, L. A diterpenoid derivative 15-oxospiramilactone inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and colon cancer cell tumorigenesis. En: Cell Res. 2011; Vol 21, N° 5,p:730-40.

<sup>14</sup> CHALOTHORN LA, BEEMAN CS, EBERSOLE JL, KLUEMPER GT, HICKS EP, et al. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: a case-controlled study. En: J Am Dent Assoc. 2008;Vol 139, N° 2,p:163-9.

<sup>15</sup>LAMMI, L; ARTE, S; SOMER, M; et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. EN: Am J Hum Genet 2004.Vol.74, p:1043–1050.

## 1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Están asociadas las mutaciones en el gen AXIN2, responsables de hipodondia con la presencia de cáncer de colon?

## 2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon es una patología maligna que afecta a la población mundial, la incidencia varía según el sexo alrededor del mundo, la mayor prevalencia de esta enfermedad se encuentra en Oceanía y la menor en el occidente de África. Para el 2012, 354.000 nuevos casos y 152.000 muertes relacionadas a cáncer de colon fueron reportadas por la Unión Europea, en la región este de Europa y Asia donde la prevalencia era baja, se ha venido observando el incremento de esta<sup>16</sup>. El riesgo aumenta continuamente con la edad; en Alemania la tasa de supervivencia relativa a 5 años es del 63% para ambos sexos<sup>1</sup>, indicando que el tratamiento quirúrgico y las quimioterapias no son totalmente efectivas para la resolución de la enfermedad, pero sí representa la única opción curativa<sup>17</sup>.

Las intervenciones quirúrgicas y las subsecuentes quimioterapias pueden curar el 75% de los pacientes que presentan cáncer de colon, pero más del 30% de estos pacientes pueden desarrollar nuevos pólipos neoplásicos, y el 10% maligniza<sup>18</sup>.

La etiología del cáncer de colon es multifactorial y está condicionada a los estilos de vida de cada persona, por ende, cada tratamiento médico está enfocado no solo a la práctica quirúrgica y aplicación de quimioterapias, sino

---

<sup>16</sup> FERLAY, J; SOERJOMATARAM, L; ERVIK, M; DIKSHIT, R; et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France. En: International Agency for Research on Cancer, 2013. globocan.iarc.f

<sup>17</sup> RENTSCH M, SCHIERGENS T, KHANDOGA A, WERNER J. Surgery for colorectal cancer- Trends, Developments, and future perspectives. En: Visc Med 2016;32:184–191

<sup>18</sup> ROY, S; MAJUNDAR, A. Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer: Genetic and Epigenetic Changes. EN: J Stem Cell Res Ther. 2012 Dec 17. Vol 7, N°6, p: 10342.

que también se enfatiza en regular factores ambientales tales como la dieta, consumo de alcohol, tabaco, entre otros. Este tipo de tratamiento convencional no posee total efectividad, debido que se han reportado recidivancias de lesiones poliposicas en pacientes que fueron previamente tratados.

Lo anteriormente expresado refleja que al momento de diagnosticar y tratar se brinda poca importancia al aspecto genético, el cual se encuentra fuertemente vinculado con la aparición de cáncer de colon, enfatizando en mayor medida en factores ambientales. Kolligs<sup>1</sup> menciona que hasta un tercio del riesgo de presentar cáncer colorrectal se atribuye a factores hereditarios. Individuos quienes poseen familiares biológicos con antecedentes de este tipo de patología, su riesgo de desarrollo de cáncer será mayor, indicando la relevancia del aspecto genético en la aparición de la enfermedad. Existen muchas vías genéticas y genes involucrados en el desarrollo del cáncer, particularmente se han reportado mutaciones en el gen AXIN2 en relación con el desarrollo de esta patología maligna. Además, es importante mencionar que este gen se asocia con hipodoncias de órganos dentarios incisivos.

Por tal motivo, la finalidad de este estudio consiste en determinar si existe asociación entre las mutaciones del gen AXIN2 y la presencia de cáncer de colon e hipodoncia. La evidencia que demuestre que las mutaciones asociadas a hipodoncias son también responsables del desarrollo y/o aparición del cáncer de colon, permitirá diseñar estrategias diagnósticas basadas en exámenes genéticos predictores, como también con base en radiografías panorámicas

para detectar verdaderas hipodoncias y estimar que dicho individuo con aquella anomalía dentaria, presenta mayores probabilidades de desarrollar esta patología maligna, y así prevenir el desarrollo de cáncer, disminuyendo los índices de morbimortalidad relacionados a esta enfermedad.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si existe asociación entre las mutaciones en el gen AXIN2 encontradas en individuos con hipodoncia y las mutaciones del mismo gen encontradas en individuos con cáncer de colon.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características socio-demográficas en los participantes (edad, sexo, estrato socioeconómico, procedencia y ocupación).
- Establecer la frecuencia de antecedentes familiares de cáncer de colon en los individuos que presentan hipodoncia.
- Establecer la frecuencia de hipodoncia en individuos que presenten
- de cáncer de colon.
- Evaluar las diferencias entre las mutaciones encontradas en el gen AXIN2 en los individuos con hipodoncia y con cáncer de colon.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 CÁNCER DE COLON Y SU ETIOLOGÍA

El colon es una estructura anatómica que conforma en su mayoría al intestino grueso, su función es permitir el paso de las sustancias de desecho hacia el recto, así mismo, absorbe agua y sales minerales de los restos alimenticios restantes después que pasan por el intestino delgado. Esta estructura está conformada por varias capas, mucosa (la más interna), submucosa, muscular y serosa<sup>19</sup>. Las manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal se relacionan con el tamaño y la localización, signos y síntomas frecuentes de neoplasias proximales (tumor en el ciego y ángulo esplénico) incluyen dolor abdominal indefinido, pérdida de peso y sangrado oculto, las neoplasias distales (tumor en el colon descendente y recto) pueden presentarse con alteraciones en los hábitos intestinales, disminución del calibre de la deposición y/o hematoquezia<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista histológico, la organización mundial de la salud considera variantes para el cáncer colorrectal, tales como Adenocarcinoma, Adenocarcinoma mucinoso, Carcinoma de células en anillo de sello, Carcinoma de células pequeñas, Carcinoma medular, Carcinoma indiferenciado y Carcinoma neuroendocrino<sup>21,22</sup>. Para el análisis del cáncer de colon se toman

---

<sup>19</sup> AMERICAN CANCER SOCIETY. Cáncer Colorrectal [en línea]. <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf> > [citado en 20 de octubre de 2016]

<sup>20</sup> GALIANO, M.T..Cáncer colorrectal (CCR).En: Rev. Colombiana de Gastroenterología. 2005 Vol 20, N° 1.

<sup>21</sup>FENOGLIO, C. Gastrointestinal pathology. 3 Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

en cuenta ciertas clasificaciones tales como la de Dukes, posteriormente modificada por Astler y Coller<sup>23</sup>, TNM, clasificación R<sup>24</sup>, el tipo histológico y el grado de diferenciación celular, y su localización anatómica en el órgano<sup>25</sup>. La estadificación de Dukes, modificada por Astler y coller, relacionan la localización del tumor con los tejidos adyacentes (mucoso, muscular y ganglios linfáticos)<sup>5</sup>, TNM evalúa etadificación del tumor, nódulo linfático, y metástasis a distancia; la clasificación R para identificar la presencia o ausencia de tumor residual en el tumor primario, en el tejido linfático o a distancia tras el tratamiento quirúrgico, radioterapéutico o quimioterapéutico<sup>6</sup>. El diagnóstico del carcinoma colorrectal es histológico, por lo que las pruebas destinadas a su clasificación debe realizarse cuando el diagnóstico patológico es positivo<sup>26</sup>.

En relación al riesgo de padecer cáncer de colon, es variable entre países e incluso dentro una misma nación, dependiendo del estilo de vida de los individuos y la herencia, lo que involucra factores genéticos y ambientales. Es un tumor de carácter crónico, evoluciona lentamente a través de los años a partir de un pólipo intestinal, el cual se transforma en cáncer posteriormente. Entre los factores predisponentes se encuentran patologías de base como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, poliposis adenomatosa familiar síndrome de Lynch, estos dos últimos con alteraciones genéticas. Así mismo

---

<sup>22</sup>ODZE, R; Goldblum, J. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 2 Ed. Philadelphia, Elsevier, 2009.

<sup>23</sup>ASTLER VB; COLLER FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon and rectum. EN: Ann Sur 1954; Vol 139 N° 6, p: 846-51.

<sup>24</sup>AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC Cancer Staging Atlas. Chicago: Springer, 2006.

<sup>25</sup>COMPTON, CC; FIELDING, LP; BURGART, LJ; CONLEY, B; COOPER, HS; HAMILTON, SR; *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer: American College of Pathologists consensus statement 1999. EN: Arch Pathol Lab Med 2000; Vol 124, N° 7, p: 979-94.

<sup>26</sup>COLELLA, JR; PAGÉS, M. Estadificación del cáncer de recto. EN: Radiología.2010;Vol 52, N°1, p: 18–29

se relacionan factores ambientales como el tabaquismo, alcoholismo, obesidad, dietas ricas en carnes rojas y en grasas insaturadas<sup>27,28,29</sup>. El síndrome de Lynch o Cáncer colorrectal hereditario no polipósico, es un desorden autosómico dominante causado por una alteración en la línea germinal de 1 de los 4 genes implicados en la reparación del ADN: MSH2 en el cromosoma 2p16, MLH1 en el cromosoma 3p21, MSH6 en el cromosoma 2p16, PMS2 en el cromosoma 7p22. La inactivación de uno de los anteriores conllevará a fallos en la reparación del ADN, resultando un incremento en el número de mutaciones, especialmente en regiones de secuencias repetitivas de nucleótidos, llamadas microsatelites. Este es el síndrome de cáncer de colon hereditario más común, presentándose en 1 – 4% de todos los casos de cáncer de colon, además aumenta el riesgo de padecer cáncer de ovario, endometrio, gástrico, pancreático, biliar, intestino delgado<sup>30,31</sup>.

La Poliposis Adenomatosa Familiar, es una enfermedad autosómica dominante, caracterizada por múltiples pólipos en el colon, debido a mutaciones germinales en el gen adenomatous polyposis colic (APC). Los

---

<sup>27</sup>BENDARDAF, R; BUHMEIDA, A; HILSKA, M; LAATO, M; SYRJANEN, S; SYRJANEN, K, et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease- specific survival. EN: Anticancer Red 2008. Vol.28, N°6B, p: 3865 – 70.

<sup>28</sup>BORI, R; SEJBEN, I; SVÉBIS, M; VAJDA, K; MARKÓ, L; PAJKOS, G; et al. Heterogeneity of p53 colorectal carcinomas according to the depth of invasion. EN: Pathol Oncol Res 2009; Vol 15, N°3, p:527-32.

<sup>29</sup>GUÍA DE PRACTICA CLINICA PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE COLON Y RECTO. EN: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL, Colciencia. 2013.

<sup>30</sup> AGARWAL, R; LIEBE, S; TURSKI, ML; et al. targeted therapy for hereditary cancer syndromes: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial Adenomatous Poliposis and lifraumeni syndrome. EN: Discov Med. 2014 Dec; Vol 18, N° 101, p:331-9.

<sup>31</sup> SNOWSILL, T; HUXLEY, N; HOYLE, M, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. EN: Health Technol Assess. 2014 Sep; Vol 18, N° 58, p:1-406

pólipos adenomatosos son lesiones benignas localizadas, que se originan en un epitelio glandular que presenta morfología displásica y alteraciones en la diferenciación de células epiteliales<sup>18,32</sup>.

En esta enfermedad cancerígena, las células madres adquieren características de malignidad en la transición epitelio – mesénquima, la cual contribuye a la intra y/o extravasación del cáncer (metástasis), debido al sistema vascular y linfático presente en esta localización histológica. Las células madre alteradas fenotípica y genotípicamente, poseen ciertas características las cuales les permiten contribuir de manera eficaz en el desarrollo del cáncer de colon, dentro de las características a destacar son las siguientes:

**Auto – renovación:** Hace referencia a la capacidad que tienen dichas células para formar nuevas células, manteniendo intacta las propiedades de proliferación, diferenciación y permitirles la constante persistencia en las vías proto – oncogénicas, tales como la vía Wnt/  $\beta$  Catenina.

**Diferenciación:** Es la capacidad que poseen dichas células de desarrollarse dentro de un grupo heterogéneo de células, las cuales progresivamente se diversifican y especializan.

**Control homeostático:** Es la habilidad que tienen las células de balancear y modular la auto – renovación y la diferenciación<sup>33</sup>.

---

<sup>32</sup> AMAYA, TA; BACALLAO, EG; VALLIN, SL; et al. Poliposis adenomatosa familiar en niños cubanos. EN: Rev Cubana Pediatr. 2014; Vol 86, N°3, p: 325-335.

<sup>33</sup> GARZA, EN; SAID, SL; MARTINEZ, HG. Understanding the colon cancer stem cells and perspective on treatment. EN: Cancer Cell Int. 2015; Vol 15, N°1, p: 2.

**4.1.1 Factor genético como etiología en el cáncer de colon.** El cáncer de colon, es considerado un tipo de cáncer heterogéneo, debido a su etiología multifactorial, uno de estos factores consiste en que puede desarrollarse a partir de varias vías genéticas<sup>34,35</sup>. Su patogénesis es compleja y requiere el acúmulo de alteraciones de múltiples genes y vías genéticas. La existencia de un cáncer hereditario, se demuestra objetivamente en la mutación de un gen en la línea germinal. Los genes involucrados en el desarrollo de cáncer pueden dividirse en tres grupos principales: Proto-oncogenes, genes supresores de tumores, genes que mantienen la estabilidad genómica. Si la alteración se produce en un proto-oncogen, el defecto es denominado *con ganancia de función*, ya que determinada aberración aumenta o altera la función del gen, generando un potencial oncogénico. Por el contrario, si la aberración se produce en genes supresores de tumores, se denomina *con pérdida de función*. Entre los oncogenes/ genes supresores de tumores que han sido reportados por su alta relación con el cáncer de colon, se encuentran: K-RAS, APC, BRAF, TP53, PIK3CA, MLH1, MLH2, AXIN1 - AXIN2<sup>36</sup>.

En adición a esto, se ha reportado que en más del 80% de los casos, la señalización de la vía Wnt/  $\beta$ - catenina regula la progresión del cáncer de colon. Así mismo, se ha demostrado que la vía Hedgehog/ Gli, juega un rol

---

<sup>34</sup> FEARON, ER. The molecular genetics of colorectal cancer. EN: Annu Rev Pathol. 2011; Vol 6, p:479-507

<sup>35</sup> JUAERZ, CI; ROSALES, MA; Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. EN: Gaceta Médica de México. 2014; Vol 150, p: 154 - 64.

<sup>36</sup> MENÉNDEZ, P; VILLAREJO, P; PADILLA, D; et al. Epigenética y cáncer colorrectal. EN: cir esp. 2012. Vol 90, N° 5, p: 277–283

importante en el mantenimiento de tumores en el colon, y su activación es conjunta a la vía Wnt/  $\beta$ - catenina en este tipo de cáncer<sup>37</sup>. En el epitelio intestinal normal, la señalización Wnt regula la diferenciación y proliferación de células madre intestinales, por lo que la activación de esta vía, permitirá que los pólipos persisten por mucho tiempo, proporcionando una oportunidad para que se adquieran mutaciones en ciertos genes requeridos para el desarrollo de tumores colorrectales malignos<sup>38</sup>.

**4.1.2 Vía Wnt /  $\beta$ - catenina.** La vía Wnt, comprende 2 vías: La canónica (dependiente de  $\beta$ - catenina) y la no canónica. Para que se active la vía canónica, es necesaria la existencia de ligandos wnt1, wnt3a, wnt8 que se unen a receptores de membrana Frizzled (Fzd) y a correceptores LRP 5,6; ante la presencia de esto, la  $\beta$ - catenina no es degradada intracelularmente, debido a que Dishevelled (Dvl) fosforila el 3- glucógeno sintetasa quinasa e inhibe el complejo de destrucción de  $\beta$ - catenina, gracias a esto, la  $\beta$ - catenina se transloca al núcleo, uniéndose a factores de transcripción Tcf (T – cell factor) y Lef (Lymphoid enhancer binding factor), regulando la expresión genética de ciertos genes y de proteínas asociadas con proliferación celular, apoptosis, angiogénesis.

---

<sup>37</sup> SONG, L; LI, ZY; LIU, WP; ZHAO, MR. Crosstalk between Wnt/b-catenin and Hedgehog/ Gli signaling pathways in colon cancer and implications for therapy. EN:Cancer Biol Ther. 2015.Vol 16, N°1, p: 1-7

<sup>38</sup> SCHOLER-DAHIREL, A; SCHLABACH, MR; LOO, A; et al..Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.EN: Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 11.Vol 108, N° 41, p:17135-40

Por el contrario, ante la ausencia de ligandos Wnt, el complejo de proteínas APC, Axin1, GSK3 $\beta$  se unen a la  $\beta$  catenina; GSK3 $\beta$  fosforila esta última, marcándola para el proceso de ubiquitinación por el complejo de ubiquitina ligasa SKP1–Cullin-1–F-box (SCFbKP1-) E3 y subsecuentemente la degradación en el proteosoma<sup>20, 39</sup>.

**4.1.3 Epidemiología del cáncer de colon.** En la actualidad, el cáncer de Colon se ha fijado como una de las patologías malignas más prevalentes y mortales en la población mundial<sup>40</sup>. Según el Instituto Nacional de Cancerología en un reporte generado sobre cáncer de colon y recto, expresa que es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado en el mundo, siendo diagnosticado a 1.23 millones de personas. Específicamente en Colombia y el Reino Unido, dicha patología maligna es la tercera más prevalente en hombres, después del cáncer de próstata y pulmón, y es la segunda más frecuente en mujeres, después del cáncer de seno; en cuanto a la relación con los niveles de mortalidad que genera, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres alrededor del mundo<sup>9</sup>. El incremento rápido de la incidencia de mortalidad y morbilidad son observados en países con mediano a alto índice de desarrollo humano (HDI), particularmente Europa oriental, Asia y Sudamérica, en contraste con los países con alto índice de desarrollo humano (HDI), tales como Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda y algunos países del occidente europeo, donde los índices de mortalidad e incidencia se han estado

---

<sup>39</sup> VOLOSHANENKO, O; ERDMANN, G; DUBASH, TD, et al. Wnt secretion is required to maintain high levels of Wnt activity in colon cancer cells. EN: Nat Commun. 2013; Vol 4, p: 2610.

<sup>40</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: The World Health Organization and The International Agency for Research on Cancer; 2002.

manteniendo o disminuyendo<sup>41</sup>. Las razones de esta disminución están mal definidas, sin embargo, podría reflejar un incremento en la detección temprana y prevención a través de polipectomía (al menos en USA). Así mismo se ha reportado que los cuidados preoperatorios, tanto como quimioterapia y radioterapia han contribuido uniformemente con la tendente disminución de la mortalidad del cáncer colorrectal<sup>42,43</sup>. Dadas las proyecciones demográficas y los perfiles temporales, se espera que el índice global de cáncer colorrectal aumenta en un 60% a más de 2.2 millones de nuevos casos y 1.1 millones de muertes para el 2030<sup>16</sup>.

El incremento de la incidencia y mortalidad sobre los más recientes 10 años, se ha observado en población de algunos países del este europeo, Latino américa y asia. En relación al sexo, en hombres la más alta incidencias fue en Brasil (7.5% a 24.2%), Bulgaria (3.1% a 4.2%) y Costa Rica (3.1% a 4.2%), mientras que los rangos de mortalidad aumentaron rápidamente en Filipinas (4.7% a 6.7%) y Bielorrusia (2.5% a 4.3%). Las tasas de mortalidad parecen nivelarse en países como Bulgaria, Rusia, Croacia, España, Letonia y Estonia, donde las tendencia en hombres fue similar a las mujeres. Los índices de morbilidad y mortalidad fueron generalmente bajos en países latinoamericanos, exceptuando Brasil, Costa Rica y Colombia, en estos las tendencia en hombres

---

<sup>41</sup> CENTER, MM; JEMAL, A; SMITH, RA; et al. Worldwide variations in colorectal cancer. EN: CA Cancer J Clin 2009. Vol 59, p:366–78

<sup>42</sup> CENTER, MM; JEMAL, A; WARD, E. International trends in colorectal cancer incidence rates. EN: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009. Vol 18, p:1688–94.

<sup>43</sup> MURPHY, CC; HARLAN, LC; LUND, JL; et al. Patterns of colorectal cancer care in the United States: 1990–2010. EN: J Natl Cancer Inst 2015. Vol.107, p:11-1

fue similar a las mujeres<sup>44</sup>. La gran mayoría de los carcinomas colorrectales son adenocarcinomas (95%), otros subtipos menos frecuentes de cáncer son Linfoma, Carcinoide y Leiomiomasarcoma<sup>20</sup>.

**4.1.4 Métodos para el diagnóstico de cáncer de colon.** La vía actual de diagnóstico establecida para cáncer colorrectal sigue un índice de sospecha clínico basado en la presentación de síntomas y valoración clínica en la atención primaria, con posterior remisión hacia la atención secundaria y seguido por una investigación especializada multidisciplinar con endoscopia, diagnóstico histológico y radiología. Este modelo de diagnóstico actual podría estar sujeto a potenciales fallas, estando la más importante en la valoración por atención primaria la cual es altamente dependiente del profesional de la salud, sujeta a imparcialidades. Por lo tanto, esta vía de diagnóstico posee baja sensibilidad y resulta en un largo número de endoscopias con resultados negativos, representando un significativo gasto financiero, junto con molestias en el paciente y daños potenciales<sup>45</sup>.

Los métodos utilizados para el diagnóstico de cáncer de colon son los siguientes:

**4.1.4.1 Colonoscopia Convencional.** La colonoscopia convencional consiste en la introducción de un instrumento a través del ano llamado colonoscópico, el

---

<sup>44</sup> ARNOLD, M; SIERRA, M; LAVERSANNE, M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. EN: Gut Published Online First: [22-11-2016] doi:10.1136/gutjnl-2016-310912

<sup>45</sup> HUDDY, JR; NI, MZ; MARKAR, SR; HANNA, GB. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: Current technology and future directions. EN: World J Gastroenterol 2015. Vol. 21, N°14, p: 4111-4120

cual consiste en un tubo flexible dotado de un sistema de iluminación y visión. El procedimiento tiene una duración aproximada de 30 a 45 minutos<sup>46</sup>. Este método es considerado el “*gold standart*” para la valoración diagnóstica del colon<sup>47</sup>, a pesar de algunas limitaciones tales como la invasividad, poca preparación intestinal en ciertos pacientes, miedo de complicaciones y molestias por parte del individuo<sup>48,49</sup>. La colonoscopia requiere de cuidados para su realización, se precisa conocer si el paciente presenta alteraciones cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas y renales; cirugías previas del tracto gastrointestinal podrían afectar el procedimiento. Así mismo, por lo general está indicado la administración de sedantes, por ende se debe valorar el historial médico del paciente, concerniente a reacciones alérgicas por estos. Además, es necesario que el paciente no ingiera líquidos (antes de 2 horas) ni alimentos (antes de 6 horas) previo a la colonoscopia<sup>50</sup>.

**4.1.4.2 Endoscopia Capsular.** Con el objetivo de reducir la invasividad de los métodos convencionales para evaluar el colon, se ha diseñado la cápsula Pillcam Colon, la cual consiste en un dispositivo ingerible por el paciente, posee dimensiones de 31x11 mm, posee 2 reproductores de imágenes permitiendo la

---

<sup>46</sup> LÓPEZ, L; OLIVENCIA, P. Colonoscopia. EN: Rev esp enferm. dig. 2008 Jun. Vol 100, N°6, p: 372-372.

<sup>47</sup> HAGEL, A; GABELE, E. Colon capsule endoscopy: Detection of colonic polyps compared with conventional colonoscopy and visualization of extracolonic pathologies. EN: Can J Gastroenterol Hepatol. Febrero 2014. Vol. 28, No 2, p: 77

<sup>48</sup> LEVIN, B; LIEBERMAN, DA, MC FARLAND, B; et al. Screening and surveillance of 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. EN: Gastroenterology 2008. Vol.134, p:1570-95

<sup>49</sup> PONCHON, T. Colon tumors and colonoscopy. EN: Endoscopy 2007. Vol.39, p:992-7

<sup>50</sup> HEE, S; JIN, J. Preparation and patient evaluation for safe gastrointestinal endoscopy. EN: Clin Endosc. 2013 May. Vol. 46. N°3, p: 212–218.

captación de video imágenes en ambos extremos. Sin embargo la sensibilidad para detectar lesiones en el colon es baja comparada con la colonoscopia convencional<sup>54</sup>.

**4.1.4.3 Point-of-care testing (POC).**La colonoscopia es el método actual de diagnóstico de cáncer de colon más utilizado a pesar de su alto grado de invasividad y molestias al paciente. Sin embargo, durante el transcurrir de los años se han estudiado y desarrollado nuevas técnicas menos invasivas y sensibles para la detección de lesiones en el colon, a estas se les conoce como Point-of-Care testing (POC).Point-of-Care testing se refiere a pruebas de laboratorio que se realizan cerca al paciente sin necesidad de realizarlas en un laboratorio central, estas proveen rápidos resultados para facilitar decisiones clínicas inmediatas. POC test son usualmente ejecutados por individuos no entrenados en manejo de laboratorio, tales como enfermeras, médicos, perfusionistas, asistentes de anestesia y paramédicos <sup>51</sup>. Point-of-care testing están establecidos en algunas prácticas médicas con el objetivo de monitorear niveles de glucosa en sangre, anticoagulación y embarazo, así mismo estas pruebas ya están siendo utilizadas en la atención primaria como screening para pacientes con cáncer de colon, algunas de estas son el test de sangre fecal oculta, proteínas fecales, componentes orgánicos volátiles, marcadores tumorales y análisis de ADN<sup>47</sup>.

---

<sup>51</sup> SHAW, J. Practical challenges related to point of care testing. EN: Practical laboratory medicine. 2016. Vol 4, p: 22 - 29.

**4.1.4.4 Sangre fecal oculta.** Esta es la point-of-care test más ampliamente aceptada para cáncer gastrointestinal, aunque puede generar resultados de falsos positivos por el consumo de carnes, vegetales y productos frutales que contienen peroxidasa<sup>52</sup>, así como por sangrado gastrointestinal superior cuando es generado por el consumo de aspirinas o por drogas antiinflamatorias no esteroideas. El análisis con estos dispositivos sugiere una sensibilidad aproximada del 79% y especificidad del 94% con pruebas inmunoquímicas<sup>53</sup>.

**4.1.4.5 Proteínas fecales.** Varias proteínas incluidas lactoferrina, lisozimas y albúmina han sido estudiadas como potenciales marcadores fecales de patologías intestinales.

La calprotectina es una proteína producto de la degradación de neutrófilos, relacionado con inflamación intestinal<sup>54,55</sup>. La prueba de calprotectina fecal se podría usar como una herramienta para valoración de riesgo de enfermedades intestinales<sup>56</sup>, debido que se ha reportado 83% de sensibilidad y 84% de especificidad<sup>57</sup>.

---

<sup>52</sup> HOEPFFNER, N; SHASTRI, YM; HANISCH, E; ROSCH, W; et al. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. EN: Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol 23, p:145-154

<sup>53</sup> LEE, JK; LILES, EG; BENT, S; LEVIN, TR; CORLEY, DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. EN: Ann Intern Med. 2014, p:171

<sup>54</sup> TIBBLE, JA; SIGTHORSSON, G; FOSTER, R. et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. EN:Gastroenterology 2002. Vol 123, N°2, p: 450–460

<sup>55</sup> KONIKOFF, MR; DENSON, LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. EN:Inflamm Bowel Dis 2006. Vol. 12, N°6, p:524–534.

<sup>56</sup> TURVILL, J; et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. EN: British Journal of General Practice, July 2016. Vol 66, N° 648,p:499-506

<sup>57</sup> GISBERT, JP; MC NICHOLL, AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. EN:Dig Liver Dis 2009. Vol.41, p : 56-66

Por otro lado, se ha evidenciado que estos análisis fecales a pesar de contribuir con el diagnóstico de cáncer colorrectal, poseen un alto rango de falsos positivos y falsos negativos, así mismo, presenta una pobre sensibilidad para la detección de lesiones en estadios iniciales<sup>58,59</sup>.

**4.1.4.6 Compuestos orgánicos volátiles.** Los compuestos orgánicos volátiles son el resultado de procesos metabólicos dentro del organismo, pueden ser medidos in-vitro con modernas técnicas de laboratorio a través de aire exhalado, sudor, orina, heces fecales<sup>31</sup>. Estudios en cáncer colorrectal han demostrado un patrón diferente de compuestos orgánicos volátiles en el aire exhalado de pacientes con presencia de esta enfermedad maligna y sujetos controles con una sensibilidad del 86% y especificidad del 83%<sup>60</sup>.

**4.1.4.7 Marcadores tumorales y Análisis de ADN.** Los métodos actuales de diagnóstico para cáncer colorrectal poseen muchas desventajas y algunos de ellos presentan riesgos durante su implementación, por ello, surge la urgente necesidad de estudiar nuevas estrategias para mejorar el resultado de diagnóstico. Particularmente, existe una necesidad clínica para la identificación de biomarcadores específicos con el objetivo de diagnosticar en estadios

---

<sup>58</sup> BURCH, JA; SOARES-WEISER, K; et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. EN: J Med Screen 2007, Vol 14, N°3, p:132-137.

<sup>59</sup> GREENBERG, PD; BERTARIO, L; et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. EN: Am J Gastroenterol 2000. Vol 95, N°5, p:1331-1338

<sup>60</sup> ALTOMARE, DF; DI LENA, M; PORCELLI, F; TRIZIO, L; TRAVAGLIO, E; et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer. EN: Br J Surg 2013. 100: 144-150

iniciales el cáncer colorrectal<sup>61,62</sup>. La identificación de genes y/o proteínas que son característicos del desarrollo de esta patología, pueden ser potenciales biomarcadores para un diagnóstico precoz, existe un gran número de biomarcadores tales como CEA, CA 19-9, K-ras, L-DNA, APC, entre otros; pero muchos de ellos son cuestionados por la insuficiente especificidad o sensibilidad (CA, CA 19-9, entre otros), y otros han sido poco estudiados por ende no existe suficiente evidencia para su implementación (CCSA-3, CCSA-4, MIF, entre otros)<sup>63,64</sup>.

En relación al análisis genético, han sido descritas tres formas principales de inestabilidad genética (genetic instability) para cáncer colorrectal, en 13% de los casos de cáncer colorrectal ha existido una deficiencia en los genes reparadores de ADN que conlleva a inestabilidad de microsatélites<sup>65</sup>, 40% de los casos son basados en cambios epigenéticos, especialmente metilación del ADN<sup>66,67</sup>, y en 47% de casos, inestabilidad cromosomal que permite ganancia

---

<sup>61</sup> KIM, HJ; YU, MH; KIM, H; BYUN, J; LEE, CH. Non-invasive molecular biomarkers for the detection of colorectal cancer. EN: BMB Rep 2008. Vol.41, N°10, p:685-692

<sup>62</sup> NEWTON, KF; NEWMAN, W; HILL J. Review of biomarkers in colorectal cancer. EN: Colorectal Disease 2012, Vol.14, N°1, p:3-17

<sup>63</sup> JAIN, KK. Cancer biomarkers: current issue and future directions. EN: Curr Opin Mol Ther 2007. Vol 9, p: 563-571

<sup>64</sup> DE ROOCK, W; BIESMANS, B; DE SCHUTTER, J; TEJPAR, S. Clinical biomarkers in oncology: Focus on colorectal cancer. EN: Molecular diagnosis & Therapy 2009. Vol 13, N°22, p:103-114,

<sup>65</sup> MARKOWITZ, S. DNA repair defects inactivate tumor suppressor genes and induce hereditary and sporadic colon cancers. EN: J Clin Oncol. 2000. Vol 18, p:75S– 80S.

<sup>66</sup> TOYOTA, M; TOYOTA, OM; AHUJA, N; ISSA, PJ. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. EN: Proc Natl Acad Sci USA. 2000. Vol.97, p: 710–715

<sup>67</sup> WEISENBERGER, DJ; SIEGMUND, KD; CAMPAN, M; YOUNG, J; LONG, TI; et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. EN: Nat Genet.2006. Vol: 38, p: 787–793.

o pérdida de largos segmentos de cromosomas <sup>68</sup>. Estos datos indican el creciente interés de estudiar formas de diagnóstico distintas a las convencionales, con alto grado de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico precoz de cáncer colorrectal.

#### **4.2 HIPODONCIA, ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA**

La agenesia dental no sindrómica representa la alteración humana más común<sup>69</sup>, esta puede contribuir a disfunción masticatoria, alteraciones en la articulación de palabras, problemas estéticos y maloclusión<sup>70</sup>. La agenesia de los dientes permanentes excluyendo los terceros molares, se encuentra en un rango entre 1.6 a 9.6%<sup>6</sup> o entre 0.03% a 10.1%, dependiendo de la población estudiada<sup>71</sup>. Al menos 200 millones de personas alrededor del mundo no desarrollan al menos un órgano dental <sup>59</sup>, la dentición decidua podría estar afectada, pero con una baja prevalencia (0.5% a 0.9%)<sup>72</sup>, la mayoría de personas con hipodoncia (80%), presentan ausencia de uno o dos dientes<sup>73</sup>. Basado en el número de dientes ausentes, esta condición podría ser clasificada como hipodoncia (ausencia de menos de 6 dientes), oligodoncia (ausencia de 6 o más dientes), anodoncia (ausencia de todos los dientes). Las ausencias

---

<sup>68</sup> LENGAUER, C; KINZLER, KW; VOGELSTEIN, B. Genetic instabilities in human cancers. EN: Nature. 1998. Vol. 396, p: 643–649

<sup>69</sup> KANTAPUTRA, PN; KAEWGAHYA, A; HATSADALOI, M.GREMLIN 2 Mutations and Dental Anomalies. EN: Journal of Dental Research 2015, Vol. 94. N°12, p: 1646 –1652

<sup>70</sup> VIEIRA, AR; MEIRA, R, MODESTO, A; MURRAY, JC.MSX1, PAX9 , and TGFA Contribute to Tooth Agenesis in Humans. EN: J Dent Res. 2004. Vol 83, N°9:723-727.

<sup>71</sup> KARADAS, M; CELIKOGLU, M; AKDAG, MS. Evaluation of tooth number anomalies in a subpopulation of the north-east of Turkey. EN:Eur J Dent. 2014. Vol 8. N°. 3, p:337–341.

<sup>72</sup> VASTARDIS, H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. EN: Am J Orthod Dentofac Orthop. 2000. Vol. 117, p:650-656.

<sup>73</sup> LIDRAL, AC; REISING, BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. EN: J Dent Res 2002.Vol.81, N° 274-278.

dentales más comunes son los segundos premolares mandibulares, incisivos laterales maxilares y segundos premolares superiores. Estas pueden ocurrir como casos esporádicos aislados o con un patrón familiar relacionado a síndromes<sup>74</sup>.

El desarrollo dental es un complejo proceso que implica la interacción entre la señalización del epitelio del estomodeo embrionario y el mesénquima subyacente derivado de la cresta neural. Esta inicia con la determinación del sitio donde se formará el diente y el tipo de diente, seguida por la progresión a través de los distintos estadios morfológicos, incluyendo la lámina dental, brote, casquete y campana, culminando en la formación de las raíces dentarias y la posterior erupción. Primero las moléculas de señalización señalan al mesénquima subyacente, estableciendo el mesénquima dental, posteriormente el potencial odontogénico cambia al mesénquima dental y los factores mesenquimales dirigen la morfogénesis del estadio de brote, incluyendo la formación del centro de señalización del nudo primario del esmalte que dirige la formación de la corona del futuro diente. Las interacciones odontogénicas epitelio-mesenquimales ocurren repetitivamente e implican cascadas de señalización Fgf, Bmp, Shh y Wnt; cualquier alteración en estas podría conllevar a alteraciones dentales, incluyendo cambios en el número de dientes, tamaño, morfología y citodiferenciación<sup>60,64</sup>.

---

<sup>74</sup> YIN, W; BIAN, Z. The Gene Network Underlying Hypodontia. EN: J Dent Res. 2015 Jul. Vol.94, N° 7, p:878-85

La etiología de las agencias dentales es considerada una condición de origen multifactorial influenciada por factores genéticos, ambientales, patológicos y evolutivos<sup>81,75</sup>. Los factores ambientales propuestos son el trauma dental o facial, exposición a radioterapia y/o quimioterapia en etapas críticas del desarrollo<sup>76,77</sup>.

En relación a los factores patológicos, enfermedades de disfunción endocrina, sífilis, raquitismo, infecciones maxilofaciales en etapas del desarrollo dental, están asociadas a la generación de agencias dentales<sup>78</sup>. En relación a los factores genéticos, las agencias dentales se definen como un desorden heterogéneo determinado genéticamente<sup>79</sup>, en donde existen más de 80 genes relacionados a esta alteración<sup>64</sup>. Las agencias dentales aisladas han sido vinculadas a las mutaciones en los genes MSX1, PAX9, EDA, AXIN2, EDAR, WNT10A, MBMP4, MSX2, entre otros<sup>80,81</sup>. El gen PAX9 se ha visto relacionado con las agencias de molares, MSX1 con agencias de premolares<sup>4</sup> y AXIN2 con agencias de incisivos<sup>5</sup>.

---

<sup>75</sup> SCHALK-VAN DER, WY; STEEN, WH; BOSMAN, F. Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. EN: ASDC J Dent Child 1992 Mar. Vol 59, N° 2, p:133-40

<sup>76</sup> KOLENC-FUSÉ, F. Agencias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. EN: Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004; 9: 385-395.

<sup>77</sup> LARMOUR, CJ; MOSSEY, PA, Thind BS, et al. Hypodontia- a retrospective review of prevalence and etiology. Part 1. EN: Quintessence Int 2005; 36: 263-270

<sup>78</sup> BURZYNKI, NJ; ESCOBAR, VH. Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. EN: Birth Defects Orig Artic Ser.1983. Vol 19, N° 1, p: 95-106.

<sup>79</sup> PERES, RC; SCAREL-CAMMINAGA, RM; DO ESPIRITO SANTO, AR, LINE, SR. Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. EN: Arch Oral Biol 2005 Oct, Vol 50, N° 10, p: 861- 71.

<sup>80</sup> VAN DEN BOOGAARD, MJ; CRÉTON, M. et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. EN: J Med Genet 2012. Vol. 49, p:327-331

<sup>81</sup> ARTE, S; PARMANEN, S; PIRINEN, S; ALALUUSUA, S, NIEMINEN, P. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. EN: PLoS One 2013. Vol.8,N° 8, p:e73705.

### 4.3 ASOCIACIÓN ENTRE LAS MUTACIONES DEL GEN AXIN2 CON EL FENOTIPO DE HIPODONCIA Y CÁNCER DE COLON.

La patogénesis del cáncer es complicada y no ha sido completamente entendida. Los factores genéticos son factores intrínsecos importantes que juegan un rol crítico en la tumorigénesis<sup>82,83</sup>. La evidencia científica demuestra que los “Single Nucleotide Polymorphisms” (SNPs) de genes están relacionados a tumores malignos<sup>84,85</sup>.

El complejo de destrucción multiproteico de  $\beta$ -catenina en la vía WNT está compuesto por Glicógeno Sintetasa Quinasa (GSK-3 $\beta$ ), Adenomatous Polyposis Coli (APC) y AXIN. La proteína de inhibición Axis 2 (AXIN2) es una proteína supresora de tumores<sup>86</sup>. La proteína AXIN se comporta como un andamio que facilita la fosforilación de las  $\beta$ -catenina por GSK-3 $\beta$  y actúa como un importante mediador de la señalización celular<sup>87</sup>. La función del gen AXIN2 se relaciona con la degradación de proteínas  $\beta$ -catenina<sup>88</sup>.

---

<sup>82</sup> MARSHALL, AL; CHRISTIANI, DC. Genetic susceptibility to lung cancer--light at the end of the tunnel? EN: Carcinogenesis 2013. Vol. 34, p: 487–502.

<sup>83</sup> BARTSCH, H; DALLY, H; POPANDA, O; RISCH, A; SCHMEZER, P. Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. EN: Recent Results Cancer Res. 2007 Vol. 174,p: 19–36.

<sup>84</sup> BOZINA, N; BRADAMANTE, V; LOVRIC, M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. EN: Arh. Hig. Rada Toksikol 2009. Vol 60, N°. 217–242.

<sup>85</sup> HE, XF. et al. Association between the CYP1A1 T3801C polymorphism and risk of cancer: evidence from 268 case-control studies. EN: Gene 2014. Vol. 534, N°. 324–344

<sup>86</sup> NUSSE, R. Wnt signaling in disease and in development. EN: Cell Res. 2005. Vol 15, N°. 1, p:28–32

<sup>87</sup> STAMOS, J; WEIS, W . The b-catenin destruction complex. EN: Cold Spring Harb Perspect Biol 2013. Vol.5. p:

<sup>88</sup> GUNES, E; PINARBASI, E; PINARBASI, H; SILIG, Y. Strong association between lung cancer and the AXIN2 polymorphism. EN: Mol Med Rep 2009. Vol. 2, p:1029–1035.

El gen AXIN2 contiene 10 exones codificantes que abarcan más de 2,5 Kb, ubicado en el exón 1, cromosoma 17q24 y codifica una proteína de 843 aminoácidos<sup>89,90</sup>. Es de importancia destacar que los genes relacionados a la vía WNT, como el gen AXIN, se expresan durante el desarrollo de órganos dentarios incisivos y molares. En ratones, el gen AXIN2 es expresado durante la odontogénesis en el mesénquima dental, nudo del esmalte, papila dental y en los odontoblastos mesenquimales. Por lo que es razonable hipotetizar que una pérdida de función de este gen, podría afectar el desarrollo de molares e incisivos, conllevando a agenesias dentales<sup>91</sup>. En adición a lo anterior, existe evidencia que la expresión de AXIN2 en tejido colorrectal podría conllevar a carcinomas<sup>15</sup>. Lammi et al 2004 reportó un estudio sobre una extensa familia con agenesia severa de dientes permanentes y neoplasia colorrectal, los cuales presentaban un patrón hereditario dominante. Esta asociación fenotípica fue causada por una “*nonsense mutation*” (Arg656Stop), la mayoría de los afectados presentaban agenesias de molares permanentes, premolares, incisivos inferiores e incisivos laterales superiores. Además, 8 miembros de la misma familia estaban afectados con neoplasia colorrectal, mientras que los miembros de la familia con dentición normal no presentaban signos de neoplasias.

---

<sup>89</sup> MAI, M; QIAN, C; YOKOMIZO, A; SMITH, DI; LIU, W. Cloning of the human homolog of conductin (AXIN2), a gene mapping to chromosome 17q23-q24. EN: Genomics.1999; Vol 55, N° 3, p: 341–344.

<sup>90</sup> SALAHSHOR, S; WOODGETT, JR. The links between Axin and carcinogenesis. EN: J Clin Pathol. 2005.Vol. 58, N° 3, p:225–236

<sup>91</sup> ARZOO, PS; KLAR, J, BERGENDAL, B; NORDERYD, J; DAHL, N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. EN:Am J Med Genet A 2014.Vol. 164A, p: 353–359

La pérdida de heterocigosidad en el gen AXIN2 es frecuentemente observada en diferentes tipos de cáncer <sup>100,92</sup>. Varios SNPs han sido identificados en regiones codificantes del AXIN2, incluyendo rs2240308, rs9915936 (exón 5), rs1133683 (exón 5), rs4072245 (intrón 7). Dentro de estos el SNP rs2240308 es el más estudiado por su cercana relación al riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón<sup>93</sup>, cáncer colorrectal <sup>85,94</sup>, cáncer de cabeza y cuello<sup>95</sup>, cáncer prostático<sup>96</sup> y cáncer de ovario<sup>97</sup>. El SNP rs2240308 (148 C/T) se localiza en el codón 50 del exón 1, donde existe un cambio de un alelo C (citosina) a un alelo T (timina), resultando en un cambio de aminoácido de prolina a serina (Pro50Ser)<sup>98</sup>. La proteína AXIN2 presenta un dominio de unión al APC, denominado dominio RGS (81 - 200 aminoácidos), dominio de unión a GSK-3 $\beta$  (327 - 413 aminoácidos) y un sitio de unión a  $\beta$ -catenina (413 - 476 aminoácidos)<sup>98</sup>. El dominio RGS participa en la función supresora de tumores del AXIN2<sup>99</sup>. Se ha reportado que la localización del SNP rs2240308 es

---

<sup>92</sup> WU, Z; SUN, Y; TANG, S; et al. AXIN2 rs2240308 polymorphisms contribute to increased cancer risk: evidence based on a meta-analysis. EN: Cancer Cell Inter 2015. Vol. 15, p:68.

<sup>93</sup> KANZAKI, H; et al. Single nucleotide polymorphism of the AXIN2 gene is preferentially associated with human lung cancer risk in a Japanese population. EN: Int J Mol. Med. 2006 Vol.18, N° 2, p:279–284.

<sup>94</sup> NAGHIBALHOSSAINI, F; et al. Epigenetic and genetic analysis of WNT signaling pathway in sporadic colorectal cancer patients from Iran. EN: Mol. Biol. Rep. 2012. Vol.39, p:6171–6178.

<sup>95</sup> GUNES, EG; PINARBASI, E; PINARBASI, H. AXIN2 polymorphism and its association with astrocytoma in a Turkish population. EN: Mol. Med. Rep. 2010. Vol 3, p: 705–709

<sup>96</sup> PINARBASI, E; GUNES, EG; PINARBASI, H; DONMEZ, G; SILIG, Y. AXIN2 polymorphism and its association with prostate cancer in a Turkish population. EN: Med. Oncol. 2011. Vol. 28, p: 1373–1378.

<sup>97</sup> MOSTOWSKA, A; et al. An analysis of polymorphisms within the Wnt signaling pathway in relation to ovarian cancer risk in a Polish population. EN: Mol. Diagn Ther. 2014 Vol.18, p: 85–91.

<sup>98</sup> LIU, D; LI, L; YANG, Y; et al. The Axin2 rs2240308 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. EN: Tumour Biol. 2014. Vol. 35, p:10987–10991.

<sup>99</sup> RUBINFELD, B; ROBBINS, P; EI-GAMIL, M; ALBERT, I; PORFIRI, E; POLAKIS P. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. EN: Science. 1997; Vol. 275, p:1790–1792

extremadamente cerca del dominio de unión RGS <sup>94,100</sup>, por lo tanto es razonable pensar que alteraciones en la interacción entre Axin2 y la proteína APC podría afectar la regulación de las  $\beta$ - catenina y permitir la carcinogénesis<sup>101</sup>.

---

<sup>100</sup> BEHRENS, J; JERCHOW, B; WURTELE, M; et al. Functional interaction of an Axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC and GSK-3B.EN: Science 1998.Vol 280,p:596–599.

<sup>101</sup> ROSALES, MA; et al.AXIN2 Polymorphisms and Its Association with Colorectal Cancer in Mexican Patients. EN: Genetic testing and molecular biomarkers, 2016. Vol 00, N° 00.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO

Es de tipo analítico de casos y controles retrospectivo.

### 5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La muestra se compone de 51 casos y 82 controles. La muestra de casos se dividió en dos subgrupos según la patología. El primero por 25 individuos con hipodoncia de dientes anteriores, y el segundo constituido por 26 individuos con cáncer de colon. El grupo control estuvo representado por 82 individuos sin antecedentes familiares de fisuras, anomalías craneofaciales, hipodoncia o cáncer.

### 5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

**Criterios de Inclusión.** Los individuos con cáncer de colon se seleccionaron a partir de las consultas de gastroenterología de la mega-urgencias de la clínica de Blas de Lezo y en el hospital Universitario del Caribe en la ciudad de Cartagena, con los que se tiene actas de compromiso docencia-servicios legalizadas por los representantes legales para la rotación de estudiantes. Los individuos con hipodoncia de dientes anteriores se seleccionaron a partir de sujetos que asistían a consulta en las clínicas odontológicas de la Universidad de Cartagena. El grupo control se seleccionó de la población general de la ciudad de Cartagena teniendo en cuenta un emparejamiento por criterios como

origen étnico, grupo poblacional y estrato socioeconómico similar al grupo objeto de estudio.

**Criterios de exclusión.** Se excluyeron a todos los sujetos que presentaban síndromes, traumatismos craneofaciales, hipodoncias relacionadas a síndromes y a los individuos que no aceptaron participar en el estudio.

#### **5.4 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Para la recolección de la información correspondiente a los antecedentes familiares de cáncer de colon e hipodoncia se diseñó un cuestionario con indicadores categóricos politómicos, en este fue evaluada la validez de apariencia por dos jueces expertos en el tema, obteniéndose criterios de adaptabilidad social, luego el instrumento fue puesto a prueba en un pilotaje para garantizar la suficiente comprensión de los participantes en los diferentes ítems y además se verificó la plausibilidad de las preguntas para disminuir el sesgo de memoria en los sujetos participantes. Para los datos de hipodoncia, se incluyeron únicamente fenotipos no sindrómicos diferentes de terceros molares (Específicamente hipodoncia de dientes anteriores). Los datos de hipodoncia debían estar documentados en la historia clínica del participante y/o en sus registros radiográficos obtenidos para su consulta odontológica. Además, se tomaron datos de la historia clínica para medir las características socio-demográficas (1-edad, 2-sexo, 3-estrato socioeconómico, 3-procedencia, 4-ocupación).

## 5.5 EXTRACCIÓN DE DNA Y GENOTIPIFICACIÓN

Se tomaron muestras de saliva por cada participante con los kits de Oragene™. La obtención de las muestras se logró al indicarles a los participantes que permitieran la secreción salivar normal, para que luego escupieran hasta que la cantidad de saliva (sin burbujas) alcanzara la línea de llenado indicada en el dispositivo de Oragene™ DNA (OG-500), luego se cerró la tapa del embudo firmemente empujando con fuerza hasta escuchar un fuerte chasquido. Posteriormente se procedió a desenroscar el embudo desde el tubo, para lograr cerrar el tubo con otro aditamento del kit y agitar durante 5 segundos. Tras obtener las muestras de saliva, se procedió a aislar y purificar el ADN mediante el kit Oragene y a cuantificarlo mediante espectrofotometría en un NanoDrop 2000 Thermo Scientific. Para la identificación del polimorfismo SNP rs2240308 se realizó RFLP-PCR (Restriction Fragment Length Polymorphisms) utilizando la enzima de restricción NsiI obtenida de la página web NEB CUTTER. Los primers del SNP rs2240308 para el gen AXIN2 fueron diseñados de acuerdo a la información contenida en el sitio Web: "International HapMap Project website" (<http://www.hapmap.org/>). Para el proceso de PCR se prepararon las muestras en 10 µl de volumen final conteniendo 100ng DNA, se adicionó 500 mM KCl, 100 mM Tris-HCl, 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 µM dNTPs, 1 µM primer Forward (5'-CCA CGC CGA TTG CTG AGA GG-3') y Reverse (5'-TTC CGC CTG GTG TTG GAA GAG ACA T-3'), 2 U Taq Polimerasa. Posteriormente se realizó RFLP-PCR en 30 ciclos, con una fase de desnaturalización a 94°C, annealing o hibridación a 60°C y elongación a 72°C

por 1 minuto cada ciclo. Posteriormente se añadió 5ul del producto de PCR a 3U de la enzima de restricción Nsil a una temperatura de incubación de 37°C con un tiempo de duración de toda la noche u overnight. Posterior a lo anterior, se procedió a separar los fragmentos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 6%, en cada pocillo del gel se adicionaron las soluciones incubadas de producto de PCR con enzima de restricción, 2ul de Gel Red, 7ul de Loading Buffer, al finalizar se colocó el gel en una cámara de electroforesis a 100 V durante 40 minutos. La identificación de los fragmentos se realizó al exponer el gel a luz ultravioleta (Luz UV) en un transiluminador ChemiDoc™ Mp System de BioRad. Los fragmentos obtenidos en electroforesis corresponden a 242 pb para alelo Wild-Type (C) y 218 y 24 bp alelo polimórfico (T)

## **5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para establecer el equilibrio se llevó a cabo el test de equilibrio de ligamento de Hardy Weinberg, con el objetivo de identificar si existía relación entre la frecuencia alélica esperada y la observada. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

En la evaluación de la posible asociación en las mutaciones del gen AXIN2 (variable explicatoria) y la presencia de cáncer de colon e hipodoncia (variable dependiente) se utilizó la prueba estadística chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

## **5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Para todos los sujetos seleccionados fue necesario que aceptaran participar en el estudio a partir de la firma de su consentimiento informado por escrito, este fue diligenciado en presencia de dos testigos y contuvo la información suficiente para solicitar la donación de muestras de saliva, toma de radiografía panorámica y el acceso a la información de las historias clínicas, además se les explicó los riesgos a que estarían expuestos y los beneficios que traerán los resultados del presente estudio en la población. Este proyecto fue enviado al comité de ética de la universidad de Cartagena solicitando aval ético institucional según la normatividad vigente en Colombia (resolución 8430 de 1993 antiguo Ministerio de Salud- República de Colombia).

## 6. RESULTADOS

La muestra estuvo constituida por 133 participantes que asistieron al hospital universitario del caribe y a la clínica de urgencias de Blas De Lezo (sujetos con cáncer colorectal), y a las clínicas odontológicas de la Universidad de Cartagena (sujetos con hipodoncia y del grupo control), con una edad promedio de 44 años, la distribución de los individuos participantes según su condición de estudio fue de 19.5% para cáncer de colon, 18.8% para hipodoncia y 61.6% para el grupo control (ver tabla 1).

**Tabla 1. Distribución de los individuos participantes según su condición de estudio**

Condición	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cáncer de Colon	26	19.55
Hipodoncia	25	18.8
Control	82	61.65
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

En relación a las características sociodemográficas en los sujetos de estudio, fué más frecuente el sexo femenino (67.1%), la ocupación más frecuente fue estudiante (32.9 %) y la mayor procedencia fue de Cartagena (78 %). (ver tabla 2).

**Tabla 2. Características Sociodemográficas en los sujetos de estudio**

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Femenino	55	67.1
Masculino	27	32.9
<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	23	28.0
Desempleado	2	2.4
Estudiante	27	32.9
Comerciante	7	8.5
Prestador de Servicios	1	1.2
Agropecuario	0	0
Industrial	2	2.4
Transporte	0	0
Financiero	1	1.2
Construcción	4	4.9
Salud	4	4.9
Comunicaciones	8	9.8
Otro	3	3.7
<b>Procedencia</b>		
Cartagena	64	78.0
Turbaco	1	1.2
Palenque	2	2.4
Magangué	2	2.4
Santa Rosa	3	3.7
San Juan Nepomuceno	4	4.9
Palo Alto	1	1.2
Clemencia	1	1.2
Achi	1	1.2
Arjona	1	1.2
María La Baja	1	1.2
Mahates	1	1.2
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Respecto a los antecedentes familiares, 4.88% de los participantes reportaron historia familiar con presencia de cáncer de colon, 17.07% de los sujetos con presencia de antecedentes con otro tipo de cáncer tales como cáncer de mama, Liposarcoma, Hígado, Cervix, Prostata, Pulmon y Utero, siendo este último el de mayor prevalencia en relación a los antecedentes familiares con cáncer (9.76%), además los sujetos reportaron historia familiar de cáncer de colon, mama e hígado; mama, próstata u ovario, mama y tiroides; presentando estos igual frecuencia. El 9.76 % de los participantes presentó antecedentes familiares con hipodondia (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Antecedentes Familiares de los participantes**

Antecedente Familiar	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Cáncer de colon</b>		
Si	4	4.88
No	78	95.12
<b>Otro tipo de cáncer</b>		
Si	14	17.07
No	68	82.93
<b>Cual tipo de cáncer</b>		
Útero	8	9.76
Mama	5	6.10
Liposarcoma	1	1.22
Hígado	0	0
Cervix	1	1.22
Prostata	5	6.10
Pulmón	1	1.22
Ninguno	58	70.73
<b>Cual otro tipo de cáncer</b>		
Mama e Hígado	1	1.22

Continuación tabla 3

Antecedente Familiar	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mama, próstata u ovario	1	1.22
Mama, tiroides	1	1.22
<b>Hipodoncia</b>		
Si	8	9.76
No	74	90.24
<b>Cáncer de colon más otro tipo de cáncer</b>		
Si	7	8.54
No	75	91.46
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Al evaluar la prevalencia de los órganos dentarios más ausentes congénitamente, se obtuvo que el más frecuente fueron los laterales superiores (40 %), seguido por el lateral superior derecho (24 %)(Ver tabla 4).

**Tabla 4. Prevalencia órganos dentarios afectados con hipodoncia**

Hipodoncia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Laterales Superiores	10	40
Laterales Inferiores	1	4
Lateral Superior Derecho	6	24
Lateral Superior Derecho, Primer premolar superior derecho, segundo premolar superior derecho, primer molar superior derecho, segundo molar superior derecho, lateral superior izquierdo, primer premolar superior izquierdo, primer molar superior izquierdo, segundo molar superior izquierdo, tercer molar superior izquierdo, lateral inferior izquierdo, segundo molar inferior derecho	1	4

Continuación tabla 4

Hipodoncia	Frecuencia	Porcentaje (%)
Lateral superior derecho, canino superior derecho, lateral superior izquierdo, canino superior izquierdo, segundo premolar inferior izquierdo, segundo premolar inferior derecho, segundo molar inferior derecho	1	4
Laterales superiores y canino inferior derecho	1	4
Lateral superior derecho, primer premolar superior derecho, segundo premolar superior derecho, primer molar superior derecho, lateral superior izquierdo, primer premolar superior izquierdo, segundo premolar superior izquierdo, primer molar superior izquierdo, segundo premolar inferior izquierdo, primer molar inferior izquierdo, segundo premolar inferior derecho, primer molar inferior derecho.	1	4
Laterales superiores, centrales superiores, canino superior izquierdo	1	4
Lateral superior izquierdo	1	4
Lateral superior derecho, lateral superior izquierdo, segundo premolar superior derecho, segundo premolar superior izquierdo	1	4
Centrales inferiores, segundo premolar superior derecho	1	4
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

En relación a los reportes del estudio histopatológico realizado por los respectivos hospitales donde se brindó atención a los individuos con cáncer de colon, el estudio reportó que el 11 % de los sujetos presentaban cáncer de

colon tipo adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Ver tabla 5), siendo el estadio de Dukes B el más prevalente (13.4%) (Ver tabla 6).

**Tabla 5. Reporte histopatológico para cáncer de colon**

Histopatología	Frecuencia	Porcentaje (%)
Adenocarcinoma escasamente diferenciado	2	2.4
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	9	11.0
Adenocarcinoma bien diferenciado	6	7.3
No determinado	0	0
No información H.C	9	11.0
No aplica	56	68.3
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

**Tabla 6. Estadificación de Dukes para cáncer de colon**

Estadificación de Dukes	Frecuencia	Porcentaje (%)
Estadio A	0	0
Estadio B	11	13.4
Estadio C	2	2.4
Estadio D	1	1.2
No determinado	3	3.7
No información H.C	9	11.0
No aplica	56	68.3
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Al evaluar la asociación entre las variables sociodemográficas con la condición de estudio (cáncer de colon, hipodoncia, control) no se obtuvo significancia estadística, lo que indica comparabilidad entre los grupos. (Ver tabla 7).

**Tabla 7. Asociación entre las variables sociodemográficas y la condición de estudio**

Variable	Ca colon (%)	Hipodoncia (%)	Control (%)	Total (%)	Valor P
<b>Sexo</b>					
Femenino	16(29.1)	16 (29.1)	23 (41.8)	55 (67,1)	<b>0,555</b>
Masculino	10 (37.0)	9 (33.3)	8(29.6)	27 (32.9)	
<b>Ocupación</b>					
Ama de casa, estudiante, desempleado	15 (28.8)	18 (34.6)	19 (36.5)	52 (63.4)	<b>0,543</b>
Comerciante, financiero, prestador de servicios, salud, comunicacion, construccion, transporte, industrial, agropecuario, otro	11 (36.7)	7 (23.3)	12 (40)	30 (36.6)	
<b>Procedencia</b>					
Cartagena	19(29.7)	18(28.1)	27(42.2)	64(78.0)	<b>0,303</b>
Otros municipios	7 (38.9)	7 (38.9)	2 (22.2)	18 (22)	
<b>Total</b>	26	25	31	<b>100</b>	

Al asociar los antecedentes familiares con la condición de estudio (cáncer de colon, hipodoncia, control), existió asociación significativamente estadística (0.000) (Ver tabla 8).

**Tabla 8. Asociación entre los antecedentes familiares y la condición de estudio**

Antecedentes Familiares	Ca Colon (%)	Hipodoncia (%)	Control (%)	Total (%)	Valor de P
Cáncer de colon	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0)	4 (4.9)	<b>0,000</b>
Otro tipo de cáncer	8 (57.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	14 (17.1)	
Hipodoncia	0 (0)	8 (100)	0 (0)	8 (9.8)	
Ninguno	9 (19.6)	8 (17.4)	29 (63)	46 (56.1)	
Cáncer de colon y otro tipo de cáncer	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0)	7 (8.5)	
Otro tipo de cáncer e hipodoncia	0 (0)	3 (100)	0 (0)	3 (3.7)	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>100</b>	

Respecto a la detección del polimorfismo en el gen AXIN2 en personas con presencia y ausencia de cáncer de colon, 14 individuos con diagnóstico de cáncer de colon que corresponden al 53,8%, y 22 sujetos sin presencia de esta patología maligna, correspondiendo al 26,8%, presentaron el polimorfismo, siendo estadísticamente significativo (Ver tabla 9).

**Tabla 9. Asociación entre cáncer de colon y el polimorfismo en el gen AXIN2**

AXIN2				
		AUSENCIA	PRESENCIA	TOTAL
PRESENCIA DE CÁNCER DE COLON	RECuento	12	14	26
	% DENTRO DEL GRUPO CÁNCER DE COLON	46,2	53,8	100
	% DEL TOTAL	11,1	13,0	24,1
	RESIDUO CORREGIDO	-2,5	2,5	
AUSENCIA DE CÁNCER DE COLON	RECuento	60	22	82
	% DENTRO DEL GRUPO SIN CÁNCER DE COLON	73,2	26,8	100
	% DEL TOTAL	55,6	20,4	75,9
	RESIDUO CORREGIDO	2,5	-2,5	
TOTAL	RECuento	72	36	108
	% DENTRO DEL GRUPO CÁNCER DE COLON	66,7	33,3	100
	% DEL TOTAL	66,7	33,3	100
	<b>chi2= 6,48; gl= 1; p= 0,01</b>			

Respecto a la detección del polimorfismo en el gen AXIN2 en personas con presencia y ausencia de hipodancia, 4 individuos con diagnóstico de hipodancia que corresponden al 16%, y 22 sujetos sin presencia de esta,

correspondiendo al 26,8%, presentaron el polimorfismo. Se destaca que la relación no fue estadísticamente significativa (Ver tabla 10).

**Tabla 10. Asociación entre hipodoncia y el polimorfismo en el gen AXIN2**

AXIN2				
		AUSENCIA	PRESENCIA	TOTAL
PRESENCIA DE HIPODONCIA	RECuento	21	4	25
	% DENTRO DEL GRUPO HIPODONCIA	84,0	16,0	100
	% DEL TOTAL	19,6	3,7	23,4
	RESIDUO CORREGIDO	1,1	-1,1	
AUSENCIA DE HIPODONCIA	RECuento	60	22	82
	% DENTRO DEL GRUPO SIN HIPODONCIA	73,2	26,8	100
	% DEL TOTAL	56,1	20,6	76,6
	RESIDUO CORREGIDO	-1,1	1,1	
TOTAL	RECuento	81	26	107
	% DENTRO DEL GRUPO HIPODONCIA	75,7	24,3	100
	% DEL TOTAL	75,7	24,3	100
	chi2= 1,22; gl= 1; p= 0,26			

## 7. DISCUSIÓN

El cáncer de colon es una patología de etiología heterogénea que puede desarrollarse a partir de varias vías genéticas<sup>34,35</sup>, específicamente se ha reportado asociación entre este tipo de cáncer y polimorfismos en el gen *axin2*<sup>103</sup>.

En el presente estudio al relacionar la presencia del polimorfismo rs2240308 para el gen AXIN2 en individuos con cáncer de colon, se evidenció asociación estadísticamente significativa, además se observó una tendencia donde los individuos con cáncer de colon tuvieron dos veces más probabilidad de presentar el polimorfismo en comparación con los individuos controles; estos resultados son similares con lo reportado por Rosales y cols., (2016) quien realizó el primer estudio en población mexicana, reportando un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia maligna colorrectal en presencia del mencionado SNP (rs2240308), en contraste a otro polimorfismo (rs1133683) que disminuiría el riesgo<sup>102</sup>. Lammi y cols., (2004), reportó un estudio sobre una extensa familia con agenesia severa de dientes permanentes y neoplasia colorrectal, los cuales presentaban un patrón hereditario dominante. Esta asociación fenotípica fue causada por una “nonsense mutation” (Arg656Stop), la mayoría de los afectados presentaban agenesias de molares permanentes, premolares, incisivos inferiores e incisivos laterales superiores. Además, ocho miembros de la misma familia estaban afectados con neoplasia colorrectal, mientras que los

---

<sup>102</sup> ROSALES, MA; ARREDONDO, AR; WENCE, LI; BARROS, P; GALLEGOS, MP; FLORES, SE; y cols. AXIN2 Polymorphisms and Its Association with Colorectal Cancer in Mexican Patients. EN: Genet Test Mol Biomarkers.2016;0 Vol 0, p:1-7

miembros de la familia con dentición normal no presentaban signos de neoplasias<sup>103</sup>, Lindor y cols., (2014), analizó dos individuos (probands en inglés) que presentaban fenotipo de cáncer de colon y agenesia dental (hipodoncia), observó una mutación con cambio de sentido (missense, P50S rs2240308) en uno de los individuos, a pesar de ello, reportó posiblemente una poca probabilidad de relación entre la variante genética (rs2240308) y el fenotipo estudiado<sup>104</sup>. Las investigaciones anteriores a pesar de observar el polimorfismo en individuos con presencia de cáncer de colon y agenesias dentales, no reportan una fuerte asociación entre ellos, por esta razón es necesario continuar realizando estudios de esta índole para estimar asociación. En el presente estudio también fue evaluada la agenesia dental, esta es considerada como la ausencia de uno o más órganos dentarios, la cual puede estar presente en la dentición decidua y/o permanente, por el resultado de alteraciones en los procesos de la dentinogénesis que conllevan a afecciones de la lámina dental que impide la formación del germen dental. Sin embargo, es de importancia destacar que según el número de dientes que se encuentren ausentes existen ciertas denominaciones tales como hipodoncia, oligodoncia y anodoncia, estos consisten en ausencias de hasta 6 dientes, más de 6 dientes ausentes y ausencia completa de dientes, respectivamente<sup>105</sup>.

---

<sup>103</sup> LAMMI, L; ARTE, S; SOMER, M; et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. EN: Am J Hum Genet 2004. Vol.74, p:1043–1050 cancer. EN: Am J Hum Genet 2004;(74):1043–1050.

<sup>104</sup> LINDOR, N; WIN, A; GALLINGER, S; y cols. Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis. EN: Hereditary Cancer in Clinical Practice. 2014. Vol.12, N°1, p: 7. doi:10.1186/1897-4287-12-7.

<sup>105</sup> PONCE, S; LEDESMA, C; PÉREZ, G; SÁNCHEZ, G; MORALES, L; GARCÉS, M. Anodoncia no sindrómica. Estudio clínico radiográfico. EN: Rev. ADM 2004; Vol LXI, N°5, P:171 175.

En este estudio al relacionar la presencia del polimorfismo rs2240308 para el gen AXIN2 en individuos con hipodoncia, se identificó el polimorfismo en 4 individuos (16 %), similar a lo reportado por Mostowska y cols., (2006)<sup>106</sup>, el cual reportó que mencionado polimorfismo se encontró en agenesias dentales de individuos caucásicos en Polonia, a pesar que no existió significancia estadística en los anteriores reportes, se destaca la presencia de este polimorfismo en esta condición dental, tal como lo reportado por Callahan y cols., (2009)<sup>107</sup>, el cual observó que este marcador genético fue significativo en población brasilera que presentaban al menos la ausencia congénita de un incisivo.

En el presente estudio no se obtuvo una significancia estadística al relacionar el polimorfismo para el gen axin2 (rs2240308) y el fenotipo de hipodoncia, contrario a lo reportado por Qin y cols., (2015)<sup>108</sup>, Liu y cols., (2015)<sup>109</sup> y Wong y cols., (2014)<sup>110</sup>, donde obtuvieron una relación entre polimorfismos en el gen axin2 y la presencia de agenesias dentales no sindrómicas.

En relación a la agenesia dental, Thilander (1973) reportó que los órganos dentarios con mayores ausencias, exceptuando los terceros molares, son en

---

<sup>106</sup> MOSTOWSKA, A; BIEDZIAK, B; JAGODZINSKI, P. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. EN: Journal of human genetics. 2006, Vol 51, N°3, p: 262-266

<sup>107</sup> CALLAHAN, N; MODESTO, A; MEIRA, R. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. EN: Arch Oral Biol. 2009, Vol 54, N°1, p: 45-9.

<sup>108</sup> QIN, H; CAI, J. Axis inhibition protein 2 polymorphisms may be a risk factor for families with isolated oligodontia. EN: Molecular medicine reports. 2015, Vol 11, N°3, p: 1899-1904.

<sup>109</sup> LIU, H; DING, T; ZHAN, Y; FENG, H. A novel AXIN2 missense mutation is associated with non-syndromic oligodontia. EN: PloS one. 2015, Vol 10, N°9, p: e0138221.

<sup>110</sup> WONG, S; LIU, H; BAI, B; CHANG, H; ZHAO, H; WANG, Y; y cols. Novel missense mutations in the AXIN2 gene associated with non-syndromic oligodontia. EN: Archives of oral biology. 2014, Vol 59, N°3, p: 349-353.

su orden, segundo premolar inferior, lateral superior, segundo premolar superior<sup>111</sup>; en el presente estudio los dientes más prevalentes fueron los laterales superiores (región anterior) (40 %) siendo similar a lo obtenido por Lagos (2015) <sup>112</sup>que realizó un estudio en Colombia donde reportó que el órgano dental con mayor presentación de ausencia congénita fueron los laterales superiores (lateral superior derecho 23,53% y lateral superior izquierdo 11,76%), contrario a lo reportado por Hussein y cols., (2015) <sup>113</sup>, en su estudio, el segundo premolar mandibular (41,3%) fue el más afectado, siguiendo el incisivo lateral superior (22,8%).

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el análisis de un solo gen (axin2), no pudiendo controlar la presencia de otros tipos de genes asociados a agenesias dentales y cáncer de colon; en adición, este es un tipo de estudio retrospectivo donde pudieron existir sesgos de memoria, especialmente durante la obtención de la información sobre antecedentes familiares y/o personales de cáncer y sobre el estado de la erupción dentaria, para comprobar si el individuo presentaba una verdadera ausencia dental.

La función del gen AXIN2 se relaciona con la degradación de proteínas  $\beta$ -catenina<sup>114</sup>, es de importancia destacar que los genes relacionados a la vía

---

<sup>111</sup> THILANDER, B; MYERBERG, N. The prevalence of malocclusion in Swedish schoolchildren. EN: Scand J Den Res. 1973, Vol 81, p: 12-21

<sup>112</sup> LAGOS, D; MARTINEZ, A; PALACIOS, J; TOVAR, D; HERNÁNDEZ, J; JARAMILLO, A. Prevalencia de anomalías dentarias de número en pacientes infantiles y adolescentes de las clínicas odontológicas de la Universidad del Valle desde el 2005 hasta el 2012. EN: Rev Nac Odontol. 2015, Vol 11, N°20, p:31-39

<sup>113</sup> HUSSEIN, M; WATTLED, N; WATTED, A; Abu-Hussein, Y; Yehia, M; Awadi, O; y cols. Prevalence of Tooth Agenesis in Orthodontic Patients at Arab Population in Israel. International EN: Journal of Public Health Research. 2015, Vol 3, N°3, p: 77.

<sup>114</sup> GUNES, E; PINARBASI, E; PINARBASI, H; SILIG, Y. Strong association between lung cancer and the AXIN2 polymorphism. EN: Mol Med Rep. 2009; Vol 2, p: 1029–1035

WNT, como el gen AXIN, se expresan durante el desarrollo de órganos dentarios incisivos y molares. En ratones, el gen AXIN2 es expresado durante la odontogénesis en el mesénquima dental, nudo del esmalte, papila dental y en los odontoblastos mesenquimales. Por lo que es razonable hipotetizar que una pérdida de función de este gen, podría afectar el desarrollo de molares e incisivos, conllevando a agenesias dentales<sup>115</sup>, además se destaca que el factor de transcripción lef1 (factor mediado por la vía WNT, de la cual hace parte el axin2) está implicado en el desarrollo dental, especialmente incisivos, por lo que su expresión ectópica o el exceso de los niveles de beta cateninas pueden conllevar a una alteración en el desarrollo dental<sup>116,117</sup>. En adición a lo anterior, existe evidencia que la expresión de AXIN2 en tejido colorrectal podría conllevar a carcinomas<sup>103</sup>, debido que este gen es supresor de tumores mediante la formación del complejo de destrucción de beta cateninas, y si es alterado por el polimorfismo, permitiría una vía libre a estas moléculas (beta cateninas), estimulando constantemente factores de transcripción en el núcleo, así generando una actividad aberrante de la vía WNT afectando una de sus funciones reguladoras, tales como la proliferación y diferenciación de células madre intestinales<sup>118</sup>.

---

<sup>115</sup> ARZOO, P; KLAR, J, BERGENDAL, B; NORDERYD, J; DAHL, N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. EN: Am J Med Genet A. 2014, Vol: 164A, p: 353–359

<sup>116</sup> VAN, C; OKAMURA, R; FARINAS, I; QUO, R; PARSLOW, G; BRUHN, L; y cols. Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in LEF-1-deficient mice. EN: Genes & development. 1994, Vol 8, N°22, p: 2691-2703.

<sup>117</sup> ANDL, T; REDDY, T; GADDAPARA, T; MILLAR, E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. EN: Developmental cell. 2002; Vol 2, N°5, p: 643-653

<sup>118</sup> SCHOLER, A; SCHALABACH, MR; LOO, A; BAGDASARIAN, L; MEYER, R; GUO, R. y cols. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. EN: Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011 Vol 108, N°41, p:17135-40.

Es importante encontrar mecanismos que permitan ayudar al diagnóstico precoz y oportuno del cáncer de colon debido a los altos índices de morbi-mortalidad generados y a los elevados costos requeridos para su diagnóstico y tratamiento. Se ha reportado en la literatura que alteraciones en los genes podrían conllevar al desarrollo de cáncer, por lo anterior, en la actualidad se han realizado estudios genéticos, incursionando en la medicina de precisión que posee como base un concepto genético de la enfermedad. En relación a ello, específicamente polimorfismos en el gen Axin2, se han vinculado con la generación de cáncer de colon y alteraciones dentales, tales como hipodoncia. Por lo anterior, la hipodoncia podría ser un potencial marcador clínico de riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer, por lo tanto, en un futuro el dentista, solo con una muestra de saliva y un análisis estomatológico y radiográfico donde evidencie la agenesia dental, podría estar apto para decirle al paciente si posee un riesgo de desarrollar cáncer de colon. Sin embargo, se recomienda continuar realizando estudios moleculares concernientes a esta asociación.

Es relevante destacar que a pesar que existen estudios relacionados con mutaciones en el AXIN2, aún no han sido esclarecidos completamente los mecanismosbiológicos de su relación con la carcinogénesis<sup>119</sup>.

---

<sup>119</sup> ZHONG, A; PAN, X; SHI, M; XU, H. -148C/T polymorphisms of Axin2 contributes to a decreased risk of cancer: evidence from a meta-analysis. EN: OncoTargets and Therapy 2015, Vol 8, p: 1957–1966.

## **8. CONCLUSIONES**

Mediante el presente estudio se reporta que el polimorfismo rs2240308 del gen axin2 se encuentra presente en la población del caribe colombiano que presenta cáncer de colon y podría hallarse en ciertos individuos con hipodoncia, indicando que este marcador genético podría ser útil en el diagnóstico precoz y oportuno de esta patología maligna en individuos de esta población con agenesia dental, siendo una alternativa efectiva, rápida y de bajo costo, sin embargo, se recomienda realizar más estudios moleculares enfocados al aporte de esta temática.

## **9. RECOMENDACIONES**

Son necesarios la realización de más estudios en nuestra población acerca de la asociación entre mutaciones en el gen AXIN2 y la presencia de cáncer de colon e hipodoncia, con el objetivo de identificar las agencias dentales como posible biomarcador para la detección temprana de cáncer de colon.

## 10. BIBLIOGRAFIA

AGARWAL, R; LIEBE, S; TURSKI, ML; et al. targeted therapy for hereditary cancer syndromes: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial Adenomatous Poliposis and lifraumeni syndrome. EN: Discov Med. 2014 Dec; Vol 18, N° 101, p:331-9.

ALTOMARE, DF; DI LENA, M; PORCELLI, F; TRIZIO, L; TRAVAGLIO, E; et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer. EN: Br J Surg 2013. 100: 144-150

AMAYA, TA; BACALLAO, EG; VALLIN, SL; et al. Poliposis adenomatosa familiar en niños cubanos. EN: Rev Cubana Pediatr. 2014;Vol 86, N°3.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cáncer Colorrectal [en línea]. <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf> > [citado en 20 de octubre de 2016]

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC Cancer Staging Atlas. Chicago: Springer, 2006.

ARBOLEDA, LA; ECHEVERRI, EJ; RESTREPO, PL; MARIN, BM; VÁSQUEZ, PG; GÓMEZ, MJ; et al. Agenesia dental. Revisión bibliográfica y reporte de dos casos clínicos. EN: Revista Facultad de odontología. Universidad de Antioquia. Colombia. 2006; Vol 18, N°1, p: 41 -53.

ARNOLD, M; SIERRA, M; LAVERSANNE, M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. EN: Gut Published Online First: [22-11-2016] doi:10.1136/ gutjnl-2016-310912

ARTE, S; PARMANEN, S; PIRINEN, S; ALALUUSUA, S, NIEMINEN, P. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and EDA signaling and allele combinations. EN: PLoS One 2013. Vol.8,N°8, p:e73705.

ARZOO, PS; KLAR, J, BERGENDAL, B; NORDERYD, J; DAHL, N. WNT10A mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. EN :Am J Med Genet A 2014.Vol 164A, p: 353–359

ASTLER, VB; COLLER, FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon and rectum. En: Ann Sur 1954; Vol 139 N° 6, p: 846-51.

BAILLEUL, I; MOLLA, M; VERLOES, A; BERDAL, A. The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders. En: Eur J Med Genet. 2008; 51(4):273-91.

BARTSCH, H; DALLY, H; POPANDA, O; RISCH, A; SCHMEZER, P. Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. EN: Recent Results Cancer Res. 2007; Vol. 174,p: 19–36.

BEHRENS, J; JERCHOW, B; WURTELE, M; et al. Functional interaction of an Axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC and GSK-3B.EN: Science 1998.Vol 280,p:596–599.

BENDARDAF, R; BUHMEIDA, A; HILSKA, M; LAATO, M; SYRJANEN, S; SYRJANEN, K, et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease-specific survival. EN: Anticancer Red 2008. Vol.28, N°6B, p: 3865 – 70.

BORI, R; SEJBEN, I; SVÉBIS, M; VAJDA, K; MARKÓ, L; PAJKOS, G; et al. Heterogeneity of pt3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion. EN: Pathol Oncol Res 2009;Vol 15, N°3, p: 527-32.

BOZINA, N; BRADAMANTE, V; LOVRIC, M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. EN: Arh. Hig. Rada Toksikol 2009. Vol 60, N° 217–242.

BURCH, JA; SOARES-WEISER, K; et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. EN: J Med Screen 2007, Vol 14, N°3, p: 132-137.

BURZYNKI, NJ; ESCOBAR, VH. Classification and genetics of numeric anomalies of dentition. EN: Birth Defects Orig Artic Ser.1983. Vol 19, N°1, p: 95-106.

CALLAHAN, N; MODESTO, A; MEIRA, R. Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis. En: Arch Oral Biol. 2009 Jan; Vol 54, N°1, p:45-9

CENTER, MM; JEMAL, A; SMITH, RA; et al. Worldwide variations in colorectal cancer. EN: CA Cancer J Clin 2009. Vol 59, p:366–78

CENTER, MM; JEMAL, A; WARD, E. International trends in colorectal cancer incidence rates. EN: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009. Vol 18, p:1688–94.

CHALOTHORN, LA; BEEMAN, CS; EBERSOLE, JL; KLUEMPER, GT; HICKS, EP; et al. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer: a case-controlled study. En: J Am Dent Assoc. 2008; Vol 139, N° 2, p: 163-9.

COBOURNE, M; SHARPE, P. Tooth and Jaw: molecular mechanisms of patterning in the first brancial arch. En: Arch Oral Biol. 2003; Vol 48, N° 1, p: 1-14

COLELLA, JR; PAGÉS, M. Estadificacion del cancer de recto. EN: Radiología. 2010; Vol 52, N°1, p: 18–29

COMPTON, CC; FIELDING, LP; BURGART, LJ; CONLEY, B; COOPER, HS; HAMILTON, SR; et al. Prognostic factors in colorectal cancer: American College of Pathologists consensus statement 1999. EN: Arch Pathol Lab Med 2000; Vol 124, N° 7, p: 979-94.

DE COSTER, PJ; MARKS, LA; MARTENS, LC; HUYSSSEUNE, A. Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. J Oral Pathol Med. 2009; Vol 38, N° 1, p: 1-17.

DE ROOCK, W; BIESMANS, B; DE SCHUTTER, J; TEJPAR, S. Clinical biomarkers in oncology: Focus on colorectal cancer. EN Molecular diagnosis & Therapy 2009. Vol 13, N°22, p:103-114,

DIAZ, RAUL; ECHAVERRY, RUBEN. Agenesia en dentición permanente. EN :Rev. salud pública. 2009; Vol 11, N° 6, p: 961-969.

FEARON, ER. The molecular genetics of colorectal cancer. EN: Annu Rev Pathol. 2011; Vol 6, p:479-507

FENOGLIO, C. Gastrointestinal pathology. 3 Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

FERLAY, J; SOERJOMATARAM, L; ERVIK, M; DIKSHIT, R; et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France.En: International Agency for Research on Cancer, 2013. globocan.iarc.f

GALIANO, M.T..Cáncer colorrectal (CCR).En: Rev. Colombiana de Gastroenterología. 2005; Vol 20, N° 1.

GARZA, EN; SAID, SL; MARTINEZ, HG. Understanding the colon cancer stem cells and perspective on treatment. EN: Cancer Cell Int. 2015; Vol 15, N°1, p: 2.

GISBERT, JP; MC NICHOLL, AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. EN: Dig Liver Dis 2009. Vol.41, p : 56-66

GREENBERG, PD; BERTARIO, L; et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. EN: Am J Gastroenterol 2000. Vol 95, N°5, p:1331-1338

GUÍA DE PRACTICA CLINICA PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE COLON Y RECTO. EN: MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL, Colciencia. 2013.

GUNES, E; PINARBASI, E; PINARBASI, H; SILIG, Y. Strong association between lung cancer and the AXIN2 polymorphism. EN: Mol Med Rep 2009. Vol. 2, p:1029–1035

GUNES, EG; PINARBASI, E; PINARBASI, H. AXIN2 polymorphism and its association with astrocytoma in a Turkish population. EN: Mol. Med. Rep. 2010.Vol 3, p: 705–709

HAGEL, A; GABELE, E. Colon capsule endoscopy: Detection of colonic polyps compared with conventional colonoscopy and visualization of extracolonic pathologies. EN: Can J Gastroenterol Hepatol. Febrero 2014.Vol. 28, N° 2, p: 77

HARRIS E.F, CLARK LI. Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. EN: Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2008; Vol 134, N° 6, p: 761-7.

HE, XF. et al. Association between the CYP1A1 T3801C polymorphism and risk of cancer: evidence from 268 case-control studies. EN: Gene 2014. Vol. 534, N° 324–344

HEE, S; JIN, J. Preparation and patient evaluation for safe gastrointestinal endoscopy. Clin Endosc. 2013 May. Vol. 46. N°3, p: 212–218.

HOEPFFNER, N; SHASTRI, YM; HANISCH, E; ROSCH, W; et al. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. EN: Aliment Pharmacol Ther. 2006. Vol 23, p:145-154

HUDDY, JR; NI, MZ; MARKAR, SR; HANNA, GB. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: Current technology and future directions. EN: World J Gastroenterol 2015.Vol. 21, N°14, p: 4111-4120

JAIN, KK. Cancer biomarkers: current issue and future directions. EN: Curr Opin Mol Ther 2007.Vol 9, p: 563-571

JUAERZ, CI; ROSALES, MA; Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. EN: Gaceta Médica de México. 2014; Vol 150, p: 154 - 64.

KANTAPUTRA, PN; KAEWGAHYA, A; HATSADALOI, M.GREMLIN 2 Mutations and Dental Anomalies. EN: Journal of Dental Research 2015, Vol. 94. N°12, p: 1646 –1652

KANZAKI, H; OUCHIDA, M; HANAFUSA, H. et al. Single nucleotide polymorphism of the AXIN2 gene is preferentially associated with human lung cancer risk in a Japanese population. EN: Int J Mol Med. 2006. Vol.18, N°2, p: 279–284.

KAPADIA, H; MUES, G, D'SOUZA, R. Genes affecting tooth morphogenesis. EN: Orthod Craniofac Res. 2007.Vol.10, N°3, p:105-13.

KARADAS, M; CELIKOGLU, M; AKDAG, MS. Evaluation of tooth number anomalies in a subpopulation of the north-east of Turkey. EN: Eur J Dent. 2014. Vol 8. N°3, p:337–341.

KIM, HJ; YU, MH; KIM, H; BYUN, J; LEE, CH. Non-invasive molecular biomarkers for the detection of colorectal cancer. EN: BMB Rep 2008. Vol.41, N°10, p:685-692.

KOLENC-FUSÉ, F. Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo. EN: Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004; Vol 9, p: 385-395.

KONIKOFF, MR; DENSON, LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. EN: Inflamm Bowel Dis 2006. Vol. 12, N°6, p:524–534.

LAMMI, L; ARTE, S; SOMER, M; et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. EN: Am J Hum Genet 2004.Vol.74, p:1043–1050

LARMOUR, CJ; MOSSEY, PA, Thind BS, et al. Hypodontia- a retrospective review of prevalence and etiology. Part 1. EN: Quintessence Int 2005; Vol 36, p: 263-270

LEE, JK; LILES, EG; BENT, S; LEVIN, TR; CORLEY, DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. EN: Ann Intern Med. 2014

LENGAUER, C; KINZLER, KW; VOGELSTEIN, B. Genetic instabilities in human cancers. EN: Nature. 1998. Vol. 396, p: 643–649

LEVIN, B; LIEBERMAN, DA, MC FARLAND, B; et al. Screening and surveillance of 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. EN: Gastroenterology 2008. Vol.134, p:1570-95

LIDRAL, AC; REISING, BC. The role of MSX1 in human tooth agenesis. EN: J Dent Res 2002.Vol.81, N° 274-278.

LIU, D; LI, L; YANG, Y; et al. The Axin2 rs2240308 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. EN: Tumour Biol. 2014.Vol. 35, p:10987–10991.

LÓPEZ, L; OLIVENCIA, P. Colonoscopia. EN: Rev esp enferm. dig. 2008 Jun. Vol 100, N°6, p: 372-372.

MAI, M; QIAN, C; YOKOMIZO, A; SMITH, DI; LIU, W. Cloning of the human homolog of conductin (AXIN2), a gene mapping to chromosome 17q23-q24. EN: Genomics. 1999; Vol 55, N°3, p: 341–344.

MARKOWITZ, S. DNA repair defects inactivate tumor suppressor genes and induce hereditary and sporadic colon cancers. EN: J Clin Oncol. 2000. Vol 18, p:75S– 80S.

MARSHALL, AL; CHRISTIANI, DC. Genetic susceptibility to lung cancer--light at the end of the tunnel? EN: Carcinogenesis 2013. Vol. 34, p: 487–502.

MATALOVA, E; et al. Tooth Agensis: from Molecular Genetics to Molecular Dentistry. EN: J Dent Res. 2008 Jul. Vol 87. N°7, p: 617-23.

MENÉNDEZ, P; VILLAREJO, P; PADILLA, D; et al. Epigenética y cáncer colorrectal. EN: cir esp.2012. Vol 90, N° 5, p: 277–283

MENEZES R, MARAZITA ML, GOLDSTEIN McHENRY T, COOPER MEBARDI K, et al. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. En: J Am Dent Assoc. 2009; Vol 140, N° 1, p: 80-4.

MODESTO A, MORENO LM, KRAHN K, KING S, LIDRAL AC. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. En: J Dent Res. 2006; Vol 85, N° 6, p:542-6

MOSTOWSKA, A; et al. An analysis of polymorphisms within the Wnt signaling pathway in relation to ovarian cancer risk in a Polish population. EN: Mol. Diagn Ther. 2014; Vol.18, p: 85–91.

MURPHY, CC; HARLAN, LC; LUND, JL; et al. Patterns of colorectal cancer care in the United States: 1990–2010. EN: J Natl Cancer Inst 2015.Vol.107

NAGHIBALHOSSAINI, F; et al. Epigenetic and genetic analysis of WNT signaling pathway in sporadic colorectal cancer patients from Iran. EN: Mol. Biol. Rep. 2012. Vol.39, p :6171–6178.

NEWTON, KF; NEWMAN, W; HILL J. Review of biomarkers in colorectal cancer. EN: Colorectal Disease 2012, Vol.14, N°1, p:3-17

NIEMINEN P. Genetic basis of tooth agenesis. En: J Exp Zool B Mol Dev Evol. 2009; Vol 312B, N°4, p:320-42

NUSSE, R. Wnt signaling in disease and in development. EN: Cell Res. 2005. Vol 15, N°1, p:28–32

ODZE, R; Goldblum, J. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 2 Ed. Philadelphia, Elsevier, 2009.

PERES, RC; SCAREL, RM; DO ESPIRITO SANTO, AR; LINE, SR. Association between PAX-9 promoter polymorphisms and hypodontia in humans. EN: Arch Oral Biol 2005 Oct, Vol 50, N°10, p: 861- 71.

PINARBASI, E; GUNES, EG; PINARBASI, H; DONMEZ, G; SILIG, Y. AXIN2 polymorphism and its association with prostate cancer in a Turkish population. EN: Med. Oncol. 2011. Vol. 28, p: 1373–1378.

PONCE S, LEDESMA C, PÉREZ G, SÁNCHEZ G, MORALES L, GARCÉS M. Anodoncia no sindrómica. Estudio clínico radiográfico. EN: Rev. ADM 2004; Vol LXI, N° 5, p:171 175.

PONCHON, T. Colon tumors and colonoscopy. EN: Endoscopy 2007. Vol.39, p:992-7

RENTSCH M, SCHIERGENS T, KHANDOGA A, WERNER J. Surgery for colorectal cancer-Trends, Developments, and future perspectives. En: Visc Med 2016; Vol 32, p:184–191

ROSALES, MA; et al. AXIN2 Polymorphisms and Its Association with Colorectal Cancer in Mexican Patients. En: Genetic testing and molecular biomarkers, 2016. Vol 00, N° 00.

ROY, S; MAJUNDAR, A. Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer: Genetic and Epigenetic Changes. EN: J Stem Cell Res Ther. 2012 Dec 17; vol 7, N°6:, p: 10342.

RUBINFELD, B; ROBBINS, P; EI-GAMIL, M; ALBERT, I; PORFIRI, E; POLAKIS, P. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. EN: Science. 1997;Vol. 275, p:1790–1792

SALAHSHOR, S; WOODGETT, JR. The links between Axin and carcinogenesis. EN: J Clin Pathol. 2005.Vol 58, N°3, p:225–236

SCHALK-VAN DER, WY; STEEN, WH; BOSMAN, F. Distribution of missing teeth and tooth morphology in patients with oligodontia. EN: ASDC J Dent Child 1992 Mar. Vol 59, N°2, p:133-40

SCHOLER-DAHIREL, A; SCHLABACH, MR; LOO, A; et al. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. EN: Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 11.Vol 108, N° 41, p:17135-40

SHAW, J. Practical challenges related to point of care testing. EN: Practical laboratory medicine. 2016. Vol 4, p: 22 - 29.

SNOWSILL, T; HUXLEY, N; HOYLE, M, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. EN: Health Technol Assess. 2014 Sep; Vol 18, N° 58, p:1-406

SONG, L; LI, ZY; LIU, WP; ZHAO, MR. Crosstalk between Wnt/ $\beta$ -catenin and Hedgehog/ Gli signaling pathways in colon cancer and implications for therapy. EN: Cancer Biol Ther. 2015.Vol 16, N°1, p: 1-7

STAMOS, J; WEIS, W. The  $\beta$ -catenin destruction complex. EN: Cold Spring Harb Perspect Biol 2013. Vol.5

TÁRRAGA, PJ; ALBERO, JS; RODRÍGUEZ, JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer. EN: Clin Med Insights Gastroenterol. 2014 Jul 14. Vol 7, p: 33-46.

THILANDER B, MYRBERG N. The prevalence of malocclusion in Swedish schoolchildren. EN: Scand J Den Res 1973; Vol 81, p: 12-21.

TIBBLE, JA; SIGTHORSSON, G; FOSTER, R. et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. EN: Gastroenterology 2002. Vol 123, N°2, p: 450–460

TOYOTA, M; TOYOTA, OM; AHUJA, N; ISSA, PJ. Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. Proc Natl Acad Sci USA. 2000. Vol.97, p: 710–715

TURVILL, J; et al. Faecal calprotectin in patients with suspected colorectal cancer: a diagnostic accuracy study. EN: British Journal of General Practice, July 2016. Vol 66, N° 648, p:499-506

VAN DEN BOOGAARD, MJ; CRÉTON, M. et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. EN: J Med Genet 2012. Vol. 49, p: 327-331

VASTARDIS, H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2000. Vol. 117, p: 650-656.

VIEIRA, AR; MEIRA, R, MODESTO, A; MURRAY, JC. MSX1, PAX9 , and TGFA Contribute to Tooth Agenesis in Humans. EN: J Dent Res. 2004. Vol 83, N°9, p: 723-727.

VOLOSHANENKO, O; ERDMANN, G; DUBASH, TD, et al. Wnt secretion is required to maintain high levels of Wnt activity in colon cancer cells. EN: Nat Commun. 2013; Vol 4, p: 2610.

WANG, W; LIU, H; WANG, S; HAO, X; LI, L. A diterpenoid derivative 15-oxospiramylactone inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and colon cancer cell tumorigenesis. En: Cell Res. 2011; Vol 21, N° 5, p:730-40.

WEISENBERGER, DJ; SIEGMUND, KD; CAMPAN, M; YOUNG, J; LONG, TI; et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. EN: Nat Genet.2006. Vol: 38, p: 787–793.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: The World Health Organization and The International Agency for Research on Cancer; 2002

WU, Z; SUN, Y; TANG, S; et al. AXIN2 rs2240308 polymorphisms contribute to increased cancer risk: evidence based on a meta-analysis. EN: Cancer Cell Inter 2015. Vol 15, p: 68.

YIN, W; BIAN, Z. The Gene Network Underlying Hypodontia. EN: J Dent Res. 2015 Jul. Vol.94, N°7, p:878-85

YU, HM ; LIU, B; COSTANTINI, F; HSU, W. Impaired neural development caused by inducible expression of Axin in transgenic mice. En: Mech Dev. 2007 Feb; Vol 124, N° 2, p: 146-56.

ZHONG, A; PAN, X; SHI, M; XU, H. -148C/T polymorphisms of Axin2 contributes to a decreased risk of cancer : evidence from a meta-analysis. En: OncoTargets and Therapy 2015; Vol 8, p: 1957–1966

## ANEXOS

### Anexo 1. Formato de consentimiento informado

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA Y UNIVERSIDAD JAVERIANA

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE DONACIÓN DE MUESTRAS DE SALIVA,  
REALIZACIÓN DE RADIOGRAFÍAS PANORÁMICAS Y OBTENCIÓN DE  
ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS.**

TÍTULO DEL PROYECTO: **Asociación entre las mutaciones del gen AXIN2 y la presencia de cáncer de colon e hipodondia**

INVESTIGADORES:

Farith González Martínez, Liliana Otero, Francisco Sir, GIOC (Grupo de Investigación en Oncología de la Costa Caribe)

FECHA: \_\_\_\_\_

Según la resolución del Ministerio de Salud de Colombia No. 008430 de 1993 y Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de 2000.

El objetivo del estudio es: Evaluar si existe asociación entre las mutaciones en el gen AXIN2 encontradas en individuos con Hipodondia y las mutaciones del mismo gen encontradas en individuos con cáncer de colon.

El grupo investigador lo invita a donar su saliva y tomarse una radiografía panorámica, para ser utilizada dentro de este proyecto de investigación, además, luego de realizada la biopsia, se le solicita donar una muestra del bloque de parafina, el cual se encuentra almacenado en el laboratorio de patología del Hospital Universitario del Caribe, este será utilizado para evaluación de polimorfismos genéticos. Las muestras de saliva, la radiografía panorámica y bloques de parafina serán conservados adecuadamente y serán utilizados únicamente en esta investigación. Una vez finalice el proyecto las muestras serán destruidas.

Las dudas pueden ser resueltas mediante comunicación con: Farith González Martínez y Liliana Otero. Tel. 301-3680355, correo: [farithgm@hotmail.com](mailto:farithgm@hotmail.com); [fgonzalezm1@unicartagena.edu.co](mailto:fgonzalezm1@unicartagena.edu.co), [loterorasa@gmail.com](mailto:loterorasa@gmail.com)

Yo \_\_\_\_\_ identificado con  
\_\_\_\_\_ número

---

\_\_\_\_\_ declaro que dono mi saliva, permito la realización de la radiografía panorámica y obtención de una muestra del bloque de parafina para este proyecto de investigación, además de permitir el acceso de los investigadores a los datos de mi historia clínica para la obtención de información correspondiente a los datos socio-demográficos y hábitos asociados a las patologías evaluadas en el presente estudio. Estos procedimientos no presentan ningún proceso invasivo que requiera riesgo para mi salud y me ha informado que los resultados del presente estudio van a ser presentados compilados, sin vulnerar mi intimidad y el derecho que tengo de preservar mi identidad y la condición que presentó.

DATOS DEL PARTICIPANTE

Nombre \_\_\_\_\_ C.C No. \_\_\_\_\_

Origen étnico: \_\_\_\_\_ Lugar de Residencia: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

DATOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre Farith González Martínez C.C No. 79533296

Teléfono: 3013680355 Firma 

DATOS DE LOS TESTIGOS

Nombre \_\_\_\_\_ C.C No. \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ C.C No. \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Formato de recolección de información

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

UNIVERSIDAD JAVERIANA

### FORMATO DE RECOLECCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LOS DATOS

TÍTULO DEL PROYECTO: **Asociación entre las mutaciones del gen AXIN2 y lapresencia de cáncer de colon e hipodoncia**

Fecha: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

#### 1 - Condición de estudio

a-Hipodoncia \_\_\_\_ b-Cáncer de colon \_\_\_\_ c-Sin Cáncer de colon e Hipodoncia \_\_\_\_

#### 2 - Histopatología del Tumor y Grado de diferenciación

\_\_\_\_\_

#### 3- Estadificación de Dukes para Cáncer de Colon

A \_\_\_\_ B \_\_\_\_ C \_\_\_\_ D \_\_\_\_ 98 \_\_\_\_ 99 \_\_\_\_

#### 4- Características Socio demográficas

a. **Edad:** \_\_\_\_\_ b. **Sexo:** (F) (M) c. **Estado civil:** ( ) Soltero ( ) Casado ( Separado ( ) Viudo ( )  
Unión libre ( )

d. **Ocupación:** Ama de casa ( ) Desempleado ( ) Comerciante ( ) Estudiante ( ) Prestador de  
Servicios ( ) Agropecuario ( ) Industrial ( ) Transporte ( ) Financiero ( ) Comunicaciones ( )  
Construcción ( ) Salud ( ) Otro ( ) Cuál? \_\_\_\_\_

#### 5- Antecedentes familiares

a-Cáncer de colon \_\_\_\_ b- Otros tipo de cáncer \_\_\_\_ (Especifique cuál \_\_\_\_) c-Hipodoncia \_\_\_\_  
(Especifique región o diente \_\_\_\_\_) d-Ninguno \_\_\_\_\_

#### 6-Presencia del gen AXIN2

a-Si \_\_\_\_ b-No \_\_\_\_

#### 7-Presencia de mutaciones en el gen AXIN2

a-Si \_\_\_\_ b-No \_\_\_\_