

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

ROLUL POLIMORFISMULUI UNOR GENE microARN ÎN PATOGENEZA CANCERULUI GASTRIC

REZUMAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. ION ROGOVEANU

STUDENT DOCTORAND:

CÎMPEANU RALUCA ALEXANDRA

Craiova

2017

CUPRINS

INTRODUCERE	3
I. PARTEA GENERALĂ	
I.1. EPIDEMIOLOGIE.....	3
I.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ.....	4
I.3. FACTORI DE RISC IMPLICAȚI ÎN PATOGENEZA CG.....	4
I.4. DIAGNOSTIC.....	5
II. PARTEA SPECIALĂ	
II.1. MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI DESIGN-ul STUDIULUI.....	7
II.2. PACIENȚI ȘI METODE.....	8
II.3. REZULTATE.....	9
II.4. DISCUȚII.....	12
II.5. CONCLUZII FINALE.....	13

CUVINTE CHEIE

cancer gastric, etiopatogenie, Helicobacter pylori, polimorfism, micro-ARN

INTRODUCERE

Cancerul gastric constituie o problemă majoră de sănătate în lume atât prin incidența crescută, cât și prin mortalitatea și morbiditatea generate.

Carcinogeneza gastrică este un proces multistadial, având ca punct de plecare inflamația cronică cu progresie către gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală, displazie și adenocarcinom invaziv. Datele existente în literatură susțin faptul că roluri cheie în inițierea și progresia acestei neoplazii sunt reprezentate de infecția cu *Helicobacter pylori* și de susceptibilitatea genetică individuală.

Variabilitatea genetică, prin modificările căilor biologice controlate de genele implicate în procesele de creștere și de diferențiere celulară, deține un rol important în determinarea răspunsului individual la nivel celular sub influența factorilor de mediu.

Studiile realizate în ultimii ani au raportat implicarea unor molecule mici necodante de ARN, denumite micro-ARN, în patogeneza cancerelor umane, mai mult de 50% din genele care codifica pentru miARN fiind localizate în regiuni cromozomiale asociate cu procese neoplazice. Multiple cercetări sugerează faptul că miARN reglează o serie largă de procese biologice incluzând dezvoltarea, diferențierea, proliferarea și apoptoza celulară, disfuncționalitatea acestor dovedind un rol important în procesele neoplazice.

Polimorfismele mononucleotidice localizate în regiunile care codifica miARN pot modifica nivelele de expresie sau maturarea miARN determinând fie supraexprimarea miARN și acțiunea lor ca și oncogene, fie subexprimarea miARN și acțiunea lor ca gene supresoare tumorale. Astfel miARN joacă un rol important în apariția și progresia cancerelor umane, incluzând și cancerul gastric, iar modificări ale expresiei acestora sunt asociate cu evoluția multistadială a tumorilor gastrice maligne, diagnosticul, prognosticul și sensibilitatea la tratamentele citotoxice.

I.1. EPIDEMIOLOGIE

Adenocarcinomul gastric a reprezentat principala cauză de deces prin cancer în lume în secolul XX. Actual este a patra neoplazie ca și incidență, după cancerul

bronho-pulmonar, de sân și colo-rectal, cu un număr estimat de 951.600 de noi cazuri diagnosticate anual, reprezentând 6,8% din totalul neoplaziilor. Un număr de 723.100 de decese datorate acestei neoplazii au fost înregistrate anual în întreaga lume. Dintre acestea, aproximativ 140.000 de cazuri noi anual și 107.000 de decese au loc în Europa (Torre et al. 2012).

Incidenta crește cu vârsta, un vârf de incidență fiind observat între 60 și 80 de ani iar vârsta medie de diagnosticare a neoplaziei este 69 de ani la bărbați și 73 de ani la femei. La pacienții tineri, sub 30 de ani, acest tip de cancer este foarte rar întâlnit. Afecțiunea prezintă o preponderență semnificativ mai mare la sexul masculin în aproape toate țările, cu rate ale incidenței de două până la patru ori mai mari la bărbați față de femei (Forman et al. 2013).

În România cancerul gastric ocupă locul al optulea în incidența tumorilor maligne, cu o incidență de 26-28 de cazuri la 100.000 de locuitori, în ușoară scădere față de anii precedenți.

I.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Cancerul gastric definește orice neoplazie malignă care se dezvoltă în regiunea cuprinsă între joncțiunea eso-gastrică și pilor. Aproximativ 95% din totalitatea cancerelor stomacului sunt adenocarcinoame: difuz, papilar, tubular, mucinos, de tip intestinal, termenul de cancer gastric referindu-se în principal la acest tip de tumoră. Cea mai frecventă localizare a cancerului gastric este în regiunea antro-pilorică (50-60% din cazuri), urmată de mica curbură (20%), corpul gastric, regiunea cardio-tuberozitară și marea curbură (DeVita et al. 2008).

Cea mai utilizată clasificare a cancerului gastric este **clasificarea Lauren** publicată în 1965 și revizuită în 1995-Carneiro et al., care împarte cancerul gastric în două subtipuri histologice distincte: tipul difuz și tipul intestinal.

I.3. FACTORI DE RISC IMPLICAȚI ÎN PATOGENEZA CANCERULUI GASTRIC

Cancerul gastric poate fi considerat o boală multifactorială, datorită implicării în carcinogeneza a unor factori de risc moșteniți sau dobândiți, incluzând profilul genetic al gazdei, agenți infecțioși precum *H. pylori* sau obiceiuri alimentare. Studii

multiple arată o asocierie puternică între infecția cu *H. pylori* și incidența crescută a cancerului gastric în zonele în care infecția este endemică. Două treimi din cancerele gastrice sunt atribuite infecției cu *H. pylori*, bacteria fiind astfel încadrată ca un carcinogen de clasa I (Moss et al. 2017).

Dieta săracă în fructe și legume, dar bogată în alimente conservate, sărate și afumate, alături de obezitate, fumat și consumul de alcool sunt factori de mediu considerați a avea un rol important în patogeneza cancerului gastric.

Cancerul gastric este în 90% din cazuri o afecțiune sporadică, însă 10% din indivizii afectați prezintă un istoric familial de cancer gastric. O serie de sindroame genetice sunt asociate în proporții diferite cu riscul de a dezvolta acest tip de neoplazie: cancerul gastric difuz ereditar, sindromul Lynch, polipoza adenomatoasă familială, sindromul Li-Fraumeni, sindromul Peutz-Jeghers sau polipoza juvenilă.

I.4. DIAGNOSTIC

Cancerul gastric în stadiu incipient este asimptomatic în 80% din cazuri, motiv pentru care mulți dintre pacienți sunt diagnosticați în stadii avansate ale bolii. Atunci când simptomele sunt prezente, ele pot mima boala ulceroasă. În neoplasmul gastric avansat simptomele cele mai frecvente sunt: durerea abdominală, scăderea în greutate, greață și vărsături, fatigabilitate, astenie fizică, anorexie, disfagie, sașietate precoce, sângerări oculte gastro-intestinale.

Studiul modificărilor epigenetice care conduc la inițierea și progresia procesului de carcinogeneză gastrică a dus la noi descoperiri în ceea ce privește patogeneza, identificarea de noi biomarkeri dar și potențiale ținte terapeutice, cu beneficii semnificative în prognosticul pacienților prin dezvoltarea unor strategii terapeutice individualizate.

Moleculele miARN reprezintă un biomarker ce poate fi determinat din ser sau plasmă, al cărui rol în screening, diagnostic și prognostic în diferite neoplazii este intens studiat în ultima perioadă. Un număr substanțial de molecule miARN s-au dovedit a avea expresie diferită la pacienții cu cancer gastric. Genele ce codifică aceste molecule au rol de protooncogene sau gene supresoare tumorale, iar modificări ale expresiei miARN conduc la stimularea proliferării celulare, conferă rezistență la apoptoză și favorizează procesele de invazie și metastazare (Jiang et al. 2015). Prin funcția de reglator post-transcripțional moleculele de miARN sunt

implicate într-o serie de procese celulare incluzând dezvoltarea, diferențierea, proliferarea și apoptoza celulară.

II. 1. MOTIVAȚIA, SCOPUL ȘI DESIGN-UL STUDIULUI

Cancerul gastric (CG) constituie o problemă de sănătate publică la nivel mondial, cazurile noi raportate anual reprezentând 6,8% din totalul tumorilor maligne diagnosticate. În țările Europei de Est, printre care se numără și România, incidența și mortalitatea datorată cancerului gastric înregistrează în continuare valori ridicate.

Variabilitatea genetică, prin modificarea căilor biologice controlate de genele implicate în procesele de creștere și diferențiere celulară, deține un rol important în determinarea răspunsului individual la nivel celular sub influența factorilor de mediu. Studiile realizate în ultima perioadă au raportat implicarea moleculelor mici, necodante de ARN, denumite microARN-uri, în patogeniza cancerelor umane, mai mult de 50% din genele care codifică pentru miRNA fiind localizate în regiunile cromozomiale asociate cancerului. miARN-urile pot funcționa fie ca oncogene care, de obicei sunt supraexprimate, sau ca gene supresoare tumorale care sunt subexprimate. miRNA joacă un rol important în apariția și progresia cancerelor umane, incluzând CG, modificări ale expresiei acestora fiind asociate cu evoluția multistadială a tumorilor gastrice (inițiere, progresie, invazie, metastazare), diagnosticul și prognosticul GC (Tong et al. 2014).

Conform datelor publicate în literatură, cele mai studiate SNP-uri localizate în genele care codifică miRNA în vederea evaluării asocierii miRNA cu riscul de CG sunt miR-27a rs895819, miR-149 rs2292832, miR-146a rs2910164, miR-196a2 rs11614913 și miR-499 rs3746444. Majoritatea studiilor publicate au analizat aceste variante genetice în principal în populațiile asiatice, puține date fiind obținute pe populații caucaziene.

Studiul de față și-a propus să investigheze asocierea dintre cinci cele mai studiate polimorfisme localizate în gene care codifică miRNA și riscul de cancer gastric pe o populație din Europa de Est/România, o zonă unde aceste SNP-uri nu au fost analizate, precum și identificarea unor noi polimorfisme posibil asociate cu cancerul gastric, în vederea identificării unor noi posibili markeri utili în diagnosticul precoce al cancerului gastric.

În vederea îndeplinirii scopului menționat s-a urmărit atingerea următoarelor obiective:

- determinarea frecvenței genotipurilor principalelor gene ce codifică miRNA,
- analiza polimorfismelor mononucleotidice localizate în genele ce codifică miRNA implicate în patologiiile maligne și stabilirea unor posibile asocieri între genele selectate și riscul de CG,
- corelarea genotipurilor genelor investigate cu localizarea tumorii gastrice: cardia sau non-cardia precum și cu tipul histologic: intestinal sau difuz.

II.2. PACIENȚI ȘI METODE

Studiul a fost efectuat pe un grup de 430 subiecți români alcătuit dintr-un lot de 142 pacienți cu cancer gastric: adenocarcinom confirmat hiso-patologic și un lot control de 288 pacienți sănătoși. Materialul biologic utilizat a fost reprezentat de sânge venos periferic recoltat în tuburi cu anticoagulant. Probele au fost codificate și anonimizate în vederea respectării regulilor de confidențialitate. Din toate probele de sânge venos recoltate s-a izolat ADN genomic în vederea analizării polimorfismelor: miR-27a rs895819, miR-149 rs2292832, miR-146a rs2910164, miR-196a2 rs11614913 și miR-499 rs3746444.

Evaluarea SNP-urilor selectate s-a realizat în Laboratorul de Genomică Umană, parte a Centrului de Cercetare în Gastroenterologie și Hepatologie al Universității de Medicină și Farmacie din Craiova. Etapele parcurse în cadrul protocolului de genotipare au fost :

- izolarea și purificarea ADN-ului genomic din sângele venos
- analiza cantitativă și calitativă prin metoda spectrofotometrică a ADN-ului izolat
- Real Time PCR cu sonde TaqMan pentru identificarea variantelor alelice
- analiza și interpretarea rezultatelor în context clinic.

Izolarea ADN-ului genomic s-a efectuat din probele de sânge venos periferic utilizând protocolul de lucru manual pus la dispoziție de kit-ului de izolare și purificare *Wizard® Genomic DNA Purification Kit*. Acest protocol are de parcurs patru etape principale în vederea obținerii ADN-ului genomic. Prima etapă este liza celulelor și a nucleilor. Al doilea pas care presupune digestia ARN-ului cu ajutorul

enzimelor numite RN-aze este opțional. În a treia etapă proteinele eliberate din celule sunt îndepărtate prin precipitare cu ajutorul unei soluții saline, ADN-ul este concentrat și desalzinat prin precipitare în izopropanol. Ultima etapă constă în spălarea și deshidratarea în etanol, urmând ca la final ADN-ul să fie rehidratat.

Genotiparea s-a realizat prin reacția Real time PCR cu sonde Taqman, printr-o tehnică ce urmează o secvență de trei pași: denaturarea, atașarea primerilor și extensia. Protocolul de lucru utilizat pentru identificarea polimorfismelor mononucleotidice în cadrul acestui studiu a folosit *TaqMan® Universal Master Mix* și *TaqMan® SNP Genotyping Assays* specifice pentru fiecare dintre polimorfismele studiate. Acestea identifică polimorfismele specifice prin utilizarea activității 5' nucleazice prin amplificarea și detectarea alelelor SNP specifice în probe de ADN genomic. Prezența sau absența SNP-urilor se determină pe baza schimbării fluorescenței coloranților asociați sondelor. Când este prezent doar un singur semnal fluorescent starea este homozigotă, fie pentru alela 1, fie pentru alela 2. Apariția semnalelor fluorescente pentru ambii coloranți semnifică starea de heterozigozitate. Identificarea polimorfismelor mononucleotidice miRNA - miR-27a rs895819, miR-149 rs2292832, miR-146a rs2910164, miR-196a2 rs11614913 și miR-499 rs3746444 s-a realizat folosind sistemul Real Time ViiA7.

Reacțiile s-au desfășurat în plăci cu 384 de godeuri, volumul total per reacție a fost 5 μ l: 2.5 μ l ADN au transferați în 2.5 μ l amestec de reacție compus din: *Universal Master Mix* și *TaqMan® SNP Genotyping Assays 40x*.

Interpretarea rezultatelor s-a realizat cu softul sistemului – *ViiA™ 7 Software v1.0* și a opțiunii *Allelic Discrimination*.

Analiza descriptivă a datelor s-a realizat cu modulul *Data Analysis* al programului *Microsoft Excel 2007* și a software-ului *GraphPad Prism 6*.

II.3. REZULTATE

Un total de 430 subiecți din regiunea de sud-vest a României au fost înrolați în acest studiu, dintre care 142 pacienți diagnosticați cu CG și 288 subiecți control (fără CG sau alte neoplazii), având aceeași etnie și proveniență geografică. Cazurile cu CG au fost diagnosticate conform procedurilor standard (examen clinic, evaluări de laborator, endoscopie digestivă superioară, evaluări imagistice) și confirmate de examenul anatomo-patologic al probei de țesut prelevată fie prin biopsie fie prin

rezeecție chirurgicală. Selecția cazurilor control s-a făcut pe baza criteriilor de includere și excludere stabilite și astfel încât să nu se înregistreze diferențe mari în ceea ce privește vârsta și raportul bărbați/femei cu lotul cu CG.

Prima etapă a analizei bistatistice a genotipurilor identificate în cele două loturi de studiu a fost testarea devierii de la HWE. Comparând frecvențe genotipurilor observate și cele preconizate (așteptate) cu ajutorul testului chi-pătrat am evaluat relația de echilibru Hardy–Weinberg. Nu au fost identificate devieri de la HWE corespunzător pentru nici unul din polimorfismele testate în lotul control ($p > 0,05$, $X^2 < 3,84$).

Polimorfismul miR-27aT>C rs895819

Analiza semnalului fluorescent emis de sonda TaqMan a permis identificarea celor două alele: alela C – semnal VIC și alela T – semnal FAM și stabilirea celor 3 genotipuri: homozigot CC, heterozigot CT și homozigot TT.

Analiza statistică a arătat că polimorfismul miR-27aT>C, rs895819, este asociat cu un risc crescut de cancer gastric, atunci când a fost comparat un genotip cu altul (cel mai numeros genotip a servit ca referință - TT) sau când au fost comparați purtătorii alelei de risc C. Astfel, purtătorii genotipului CC prezintă un risc crescut de cancer gastric de aproximativ 1,98 ori mai mare decât cei cu genotipul TT ($p=0,036$); de asemenea, purtătorii alelei C au un risc crescut de cancer gastric (OR 1.95, 95% CI: 1.07 - 3.55). Analiza separată în funcție de localizarea tumorii a evidențiat că purtătorii genotipului CC au un risc crescut de 2,06 ori pentru adenocarcinomul gastric forma non-cardia. Analiza separată în funcție de tipul histologic a evidențiat că purtătorii genotipului CC au un risc crescut de 2,27 ori pentru adenocarcinomul gastric de tip intestinal.

Polimorfismul miR-149 C>T rs2292832

Analiza semnalului fluorescent emis de sonda TaqMan a permis identificarea celor două alele: alela C – semnal VIC și alela T – semnal FAM și stabilirea celor 3 genotipuri: homozigot CC, heterozigot CT și homozigot TT. Prin analiza comparativă a genotipurilor (consultând bazele de date internaționale a fost luat ca referință genotipul - CC) și datelor statistice obținute, a rezultat faptul că

polimorfismul **miR-149 C>T rs2292832**, nu este asociat cu un risc crescut de a dezvolta tumori maligne gastrice atunci când a fost comparat un genotip cu altul (cel mai numeros a servit ca referință - CC) sau când au fost comparați purtătorii alelei de risc T. Analiza statistică stratificată în funcție de localizarea tumorii sau de tipul histopatologic nu a relevat diferențe semnificative statistic.

Polimorfismul miR-146a G>C rs2910164

Conform rezultatului obținut pe baza interpretării semnalului fluorescent, specific emis de sonda TaqMan, s-au identificat cele 2 alele pentru polimorfismul **miR-146a G>C rs2910164**: **alela G** – semnal FAM și **alela C** –semnal VIC. Astfel au fost stabilite cele 3 genotipuri: homozigot GG, heterozigot GC și homozigot CC. Genotipul GG este cel mai bine reprezentat atât în lotul de studiu cât și în cel martor, fapt care este confirmat atât în literatura de specialitate, cât și de bazele de date internaționale (NCBI). Din analiza comparativă a genotipurilor (consultând bazele de date internaționale a fost luat ca referință genotipul - GG) și datelor statistice obținute a reieșit că polimorfismul **miR-146a G>C rs2910164** nu este asociat cu un risc crescut de a dezvolta CG, atunci când a fost comparat un genotip cu altul (cel mai numeros a servit ca referință - GG) sau când au fost comparați purtătorii alelei de risc C. Analiza statistică stratificată în funcție de localizarea tumorii sau de tipul histopatologic nu a relevat diferențe semnificative statistic.

Polimorfismul miR-499 A>G rs3746444

În urma interpretării semnalului fluorescent, specific emis de sonda TaqMan, s-au identificat cele 2 alele pentru polimorfismul **miR-499 A>G rs3746444**: **alela G** – semnal VIC și **alela A** –semnal FAM. Astfel au fost stabilite cele 3 genotipuri: homozigot AA, heterozigot AG și homozigot GG. Din repartitia genotipurilor identificate în rândul pacienților diagnosticați cu CG și a subiecților din lotul, genotipul AA este cel mai bine reprezentat atât în lotul de studiu cât și în cel martor, fapt confirmat atât în literatura de specialitate, cât și de bazele de date internaționale.

Analiza comparativă a genotipurilor (consultând bazele de date internaționale a fost luat ca referință genotipul - GG) și datelor statistice obținute a arătat că

polimorfismul **miR-499 A>G rs3746444** nu se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a CG, atunci când a fost comparat un genotip cu altul (cel mai numeros a servit ca referință - AA) sau când au fost comparați purtătorii alelei de risc G. Analiza statistică stratificată în funcție de localizarea tumorii sau de tipul histopatologic nu a relevat diferențe semnificative statistic.

Polimorfismul miR-196a2 C>T rs11614913

Conform rezultatului obținut pe baza interpretării semnalului fluorescent, specific emis de sonda TaqMan, s-au identificat cele 2 alele pentru polimorfismul **miR-196a2 C>T, rs11614913**: **alela T** – semnal FAM și **alela C** – semnal VIC. Astfel au fost stabilite cele 3 genotipuri: homozigot CC, heterozigot CT și homozigot TT. Din analiza repartiției genotipurilor identificate în rândul pacienților diagnosticați cu CG și a subiecților din lotul martor, genotipul CC este cel mai bine reprezentat atât în lotul de studiu cât și în cel martor, fapt confirmat atât în literatura de specialitate, cât și de bazele de date internaționale. Analiza comparativă a genotipurilor și datelor statistice obținute a arătat că polimorfismul **miR-196a2 C>T, rs11614913** nu se asociază cu un risc crescut de dezvoltare a CG, atunci când a fost comparat un genotip cu altul (cel mai numeros a servit ca referință - CC) sau când au fost comparați purtătorii alelei de risc T. Analiza statistică stratificată în funcție de localizarea tumorii sau de tipul histopatologic nu a relevat diferențe semnificative statistic.

II.4. DISCUȚII

În acest studiu, am evaluat dacă cinci polimorfisme mononucleotidice localizate în regiuni funcționale ale genelor care codifică miARN (miR-27a rs895819, miR-149 rs2292832, miR-146a rs2910164, miR-196a2 rs11614913 și miR-499 rs3746444) influențează susceptibilitatea la GC în populația din România. În literatură există foarte puține studii realizate pe populațiile caucaziene privind asocierea acestor SNP-uri cu riscul de a dezvolta GC la acești indivizi.

Acest studiu a identificat o asociere semnificativă între polimorfismul mir-27a T> C, rs895819 (OR 2.27, IC 95%: 1.05-4.92, p = 0.034) și susceptibilitatea la CG; purtătorii genotipului CC au prezentat un risc mai mare de dezvoltare a CG, în

principal a tipului intestinal. miR-27a pare să acționeze ca o oncogenă în CG, având ca ținte biologice moleculele de BTG2 și prohibitină. În ceea ce privește celelalte patru polimorfisme miARN analizate, nu am identificat nicio asociere semnificativă între acestea și susceptibilitatea la CG.

Conform datelor existente în literatura de specialitate, acesta este primul studiu care arată existența unei asocieri între polimorfismul mir-27A rs895819 T> C și riscul de dezvoltare a CG într-o populație europeană. Rezultatele obținute de studiul nostru susțin ipoteza că prezența alelei C în rs895819 poate duce la supraexpresia oncogenei mir-27a în celulă și, în consecință, la un risc crescut de dezvoltare a CG. O posibilă explicație pentru neconcordanța dintre rezultatele obținute în cadrul studiului nostru și cele deja publicate obținute pe populații cu origini geografice diferite ar putea fi legată de haplotip. Pe de altă parte, datele noastre pot reflecta rolul heterogenității genetice în patogeneza CG.

De asemenea, acesta este primul studiu care a încercat să identifice existența unei corelații între polimorfismul miR-149 rs2292832 C> T și riscul de apariție a CG într-o populație est-europeană (populația României) și al doilea realizat într-o populație caucaziană. Rezultatele obținute nu au identificat nicio asociere între polimorfismul miR-149 rs2292832 și susceptibilitatea la CG atât în model dominant, recesiv sau codominant cât nici în analiza statistică stratificată pe baza localizării formațiunii tumorale sau tipului histologic diagnosticat. Datele obținute în cadrul acestui studiu sunt similare cu rezultatele mai multor meta-analize ale studiilor efectuate în principal pe populații asiatice, în care nu au fost detectate asocieri semnificative între acest SNP și riscul de CG.

II.5. CONCLUZII FINALE

Acesta este primul studiu care evaluează asocierea dintre polimorfismele mononucleotidice localizate în gene ce codifică molecule de miARN și riscul de cancer gastric în Europa de Est (România).

Polimorfismul mir-27a T> C rs895819 se corelează cu un risc crescut de cancer gastric, purtătorii genotipului CC au prezentat un risc de 1,98 ori mai mare pentru a dezvolta cancer gastric decât purtătorii genotipului TT ($p=0,036$) în model codominant; de asemenea, purtătorii genotipului CC au un risc crescut de cancer gastric (OR 1.95, 95% CI: 1.07 - 3.55) în model recesiv. Analiza separată în funcție

de localizare și tipul histologic a evidențiat că purtătorii genotipului CC au un risc crescut de 2,06 ori pentru adenocarcinomul gastric forma non-cardia și de 2,27 ori pentru tipul intestinal. Studii cu un design mai clar, efectuate pe cohorte etnice diferite care să includă mai mulți subiecți și studii funcționale sunt necesare pentru a clarifica rolul acestui polimorfism în carcinogeneza gastrică.

Pentru polimorfismele miR-146a G>C rs2910164, miR-149 C>T rs292832, miR-196a2 C>T rs11614913 și miR-499 A>G rs3746444 nu s-a observat nicio asociere cu cancerul gastric în populația din România, în niciunul din modele de analiză genetică folosite (codominant, dominant, recesiv sau alelic) sau în analiza stratificată în funcție de localizare sau tipul histologic. Această constatare se poate datora heterogenității genetice în patogeneza cancerului gastric.

Rezultatele studiului nostru derulat în regiunea de Sud-Vest a României trebuie să constituie un punct de plecare în realizarea unor studii mai ample pe populații est-europene (caucaziene) în vederea clarificării rolului acestor polimorfisme în apariția tumorilor.