



Universitat de València

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal
Facultat de Medicina i Odontologia**

Programa de Doctorat en Medicina 3042

**Efectos de la dieta Mediterránea y de sus
principales componentes en la morbi-
mortalidad por cáncer y su modulación
genética en el estudio PREDIMED**

Tesis doctoral presentada por:
Judith Begoña Ramírez Sabio
Licenciada en Medicina y Cirugía
Para la obtención del Grado de Doctor en Medicina
Valencia, mayo 2017

Dirigida por los profesores:
Dolores Corella Piquer
José Vicente Sorlí Guerola



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Dra. Dolores Corella Piquer, Catedrática de Universidad del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal de la Universitat de València.

Dr. José Vicente Sorlí Guerola, Profesor ayudante doctor del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que Dña. **Judith Begoña Ramírez Sabio**, licenciada en medicina y cirugía por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo nuestra dirección en el programa de doctorado 3042 la presente Tesis Doctoral, titulada: “**Efectos de la dieta Mediterránea y de sus principales componentes en la morbi-mortalidad por cáncer y su modulación genética en el estudio PREDIMED**” y reúne los méritos suficientes para que su autora obtenga el título de Doctora por la Universitat de València.

Y para que conste a los efectos oportunos, siendo apta para su defensa, firman la presente certificación en Valencia, a mayo de 2017.

Fdo. Dolores Corell Piquer

Fdo. José Vicente Sorlí Guerola

Dedicatoria

A mi marido José Vicente, el amor de mi vida y padre de mis hijos, que me impulsa cada día a querer ser mejor. Por su bondad, por estar conmigo siempre, en los buenos y malos momentos, por ser mi mejor amigo y mi mayor apoyo, por ser un padre maravilloso y el mejor compañero de vida.

A mis hijos Elena y José Miguel, que hacen que el sol salga por la mañana y no se ponga jamás. Por su alegría, bondad e infinito amor, por ser lo mejor que me ha pasado en esta vida.

A mi hermana Elena, que ha estado y está siempre conmigo en todos los momentos importantes de mi vida y es la mejor hermana del mundo.

A mis padres Félix y Judit, que siempre han sido un ejemplo de superación. A mi padre por enseñarme a ver la vida desde otros ángulos y enfrentarme a los problemas con humor, a mi madre por su bondad y abnegado amor. Nunca os digo cuánto os quiero y lo agradecida y orgullosa que estoy por todo lo que habéis hecho por nosotras.

A mis abuelos, por su fortaleza, su sabiduría, su cariño y saber mostrarnos las cosas que de verdad importan, os echo mucho de menos.

A mi suegra Amparo, que fue un ejemplo de dignidad y que siempre me trató como una hija. Tu recuerdo y ejemplo siempre está con nosotros.

Agradecimientos

A mis directores de tesis por su interés y dedicación. A Dolores por su ejemplo y su tesón y por contar siempre conmigo para sus proyectos. A José Vicente por su ejemplo, por su capacidad de trabajo, por no desistir en su intento de que me supere a mí misma y por su comprensión y ayuda para la realización de esta tesis sin cuyo infatigable esfuerzo no hubiera podido salir adelante.

A los compañeros del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, en especial a Carol, Paula, Eva, Rocío y Rebeca por su inestimable ayuda para la realización de esta tesis. A Paco que siempre está dispuesto a ayudar con los problemas técnicos e informáticos. A Olga Portolés, por su simpatía, amabilidad y apoyo y por estar siempre dispuesta a echar una mano.

A mis compañeros de los hospitales Clínico, Doctor Peset y Sagunto por su apoyo diario e ilusión compartida por nuestro trabajo, con los cuales he aprendido a lo largo de estos años no sólo la importancia de la oncología sino el verdadero significado del trabajo en equipo. En especial a los doctores Ana Lluch por su impagable ejemplo, a Begoña Bermejo y Alejandro Pérez Fidalgo, que en mi residencia me ayudaron en mi formación como oncóloga y siempre han estado a mi lado, aunque ya no trabajáramos en el mismo hospital. A Vicente Escrig que desde mi residencia en ORL me enseñó la humanidad de nuestro trabajo. A Daniel Almenar que me quiso en su equipo y del que aprendí lo que no enseñan los libros. A Inma Maestu que es una excelente compañera y amiga, igual que Mónica Tallón, sin la que mi estancia en el hospital Peset no hubiera sido igual. A Carmen Molins, Carles Bosch, Rosa Llorente, Miguel Corbellas y los residentes del Peset Àngels, Rebeca, Santi, Vicente, David, Irene y Teresa por su compañerismo y cariño. A mis compañeras de Sagunto Mireia, Sara y María, por su espíritu luchador y de superación. A mis compañeros de la Unidad Funcional de Patología Mamaria del hospital de Sagunto, y en especial a la Dra. Elvira Buch que además de ser una excelente compañera y cirujana, es aún mejor amiga. A todo el personal de enfermería, auxiliares, celadores, limpieza y en definitiva todos los compañeros con los que he trabajado y trabajo en la actualidad formando una pequeña familia.

A los pacientes que atiendo diariamente y que he atendido, a los que ya no están y a los que sí, por su valentía y su coraje, por su cariño y su respeto, por permitirme ser una más de su familia, por su motivación y sus ganas de luchar, que son lo que me impulsa a querer investigar para poder mejorar su atención.

A los participantes del estudio PREDIMED, porque sin la generosa participación de ellos no se podría haber realizado esta tesis ni este estudio.

ÍNDICE

TERMINOLOGÍA.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 CONCEPTO.....	17
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER.....	17
1.3 FACTORES DE RIESGO.....	30
1.4 OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO, DIABETES Y CÁNCER.....	34
1.5 ALIMENTACIÓN Y CÁNCER.....	45
1.6 GENÉTICA. GENES CANDIDATOS.....	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
2.1 HIPÓTESIS.....	59
2.2 OBJETIVOS.....	59
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
3.1 INTRODUCCIÓN.....	61
3.2 ESTUDIO PREDIMED.....	61
3.3 ANÁLISIS GENÓMICO.....	75
3.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	82
4. RESULTADOS.....	89
4.1 INTRODUCCIÓN.....	89
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA ESTUDIADA.....	89
4.3 OTRAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	94
4.4 ANÁLISIS DEL CONSUMO DE TABACO.....	101
4.5 ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ALCOHOL.....	105

4.6 ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....	109
4.7 ANÁLISIS DE LA ALIMENTACIÓN EN LA POBLACIÓN	111
4.8 GRUPOS DE INTERVENCIÓN.....	117
4.9 DIAGNÓSTICO DE CÁNCER	118
4.10 TABACO Y CÁNCER.....	124
4.11 ALCOHOL Y CÁNCER.....	128
4.12 ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER	133
4.13 ALIMENTACIÓN Y CÁNCER.....	133
4.14 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y CÁNCER	143
4.15 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS Y PLASMÁTICAS SEGÚN CÁNCER	146
4.16 EXPOSICIÓN AL CALOR Y AL SOL Y CÁNCER.....	154
4.17 VARIANTES GENÉTICAS ANALIZADAS	158
5. DISCUSIÓN.....	273
5.1 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS, ANTROPOMÉTRICAS, Y CÁNCER	273
5.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTILO DE VIDA Y CÁNCER.	281
5.3 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y CÁNCER.....	302
6. CONCLUSIONES.....	345
7. BIBLIOGRAFÍA.....	349
8. ÍNDICE DE FIGURAS.....	405
9. ÍNDICE DE TABLAS.....	411

TERMINOLOGÍA

Las abreviaturas utilizadas en esta tesis son las siguientes:

A:	Adenina
ADM:	Adherencia a la dieta mediterránea
ADN:	Ácido desoxirribonucleico (o en inglés DNA)
AF:	Actividad física
AG:	Ácidos grasos
AGL:	Ácidos grasos libres (en inglés FFA: Free Fatty Acids)
AHA:	American Heart Association
AKT:	(o PKB proteína kinasa B) Proteína serina/treonina kinasa.
Ala:	Alanina
AOV:	Aceite de oliva virgen
APC:	Gen de la poliposis adenomatosa familiar (del inglés Adenomatous polyposis coli)
ARN:	Ácido ribonucleico (o en inglés RNA)
ARNm:	Ácido ribonucleico mensajero
BDNF:	Factor derivado de cerebro neurotrópico
BRCA:	Gen supresor de cáncer de mama (del inglés: breast cancer)
C:	Citosina
CAFTML:	Cuestionario de Actividad Física durante el tiempo libre de Minnesota
CDH4:	Gen Cadherina-4
CETP:	Gen de la proteína de transferencia del éster de la colesterolina
CFCA	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

12 DIETA MEDITERRÁNEA EN LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER

CIBER:	Centro de Investigación Biomédica en Red
Cr:	Cromosoma
CRADD:	Gen CRADD (del inglés CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain)
CYP1:	Gen regulador de la síntesis de una enzima del citocromo P450
Cys:	Cisteína (también C)
DMed:	Dieta mediterránea
DSCAM:	Gen de la molécula de adhesión celular DS
DT:	Desviación típica
ENCR:	European Network of Cancer Registries
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA:	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (acrónimo del inglés Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)
eNAMPT:	Forma extra celular de la enzima nicotinamida fosfo-ribosil transferasa
ERBB2:	Gen Her2/Neu
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
EUROSTAT:	European statistics
FAM:	Frecuencia alélica del alelo menos frecuente
FAHFAs:	Ésteres ramificados de los ácidos grasos
FS:	Frutos secos
FTO:	gen asociado a obesidad y tejido adiposo (del inglés Fat mass and obesity associated gene)
G:	Guanina
GALNT13:	Gen GALNT (del inglés polypeptide N-acetyl galactosaminyl transferase 13)
GRS:	Genetic risk scores
GST:	Genes de la glutatión S- transferasa
GWAS:	Estudio de asociación del genoma completo (del inglés: Genome-wide association study)
H2O2:	Peróxido de hidrógeno
HDL:	Colesterol HDL

HR:	Hazard ratio
HTA:	Hipertensión arterial
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IC:	Intervalo de confianza
Ig:	Inmunoglobulina
IGF:	Factor de crecimiento derivado de insulina (del inglés insulin-like growth factor)
IL:	Interleukina
IL1R2:	Receptor tipo 2 de la interleukina 1
IMC:	Índice de masa corporal (en inglés BMI: Body Mass Index)
Inc:	Caso incidente
INSIG2:	Gen inducido por insulina 2
JAK:	Janus kinasa
KCDT15:	dominio con contenido de la tetramerización del canal de potasio 15
LDL:	Colesterol LDL
LEP:	Gen de la leptina
LEPR:	Gen del receptor de la leptina (Ob-R)
LGR4-6:	Receptores de las R-espondinas (del inglés Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 4-6)
LINGO:	Gen LINGO (del inglés leucine rich repeat and Ig domain containing 2)
LOD:	Medida de la existencia o no de desequilibrio de ligamiento entre dos loci
LOH:	Pérdida de heterozigosidad
MAPK:	MAP kinasas (del inglés Mitogen Activated Protein Kinases)
MC4R:	Receptor 4 de la melanocortina
MCP-1:	Proteína quimioatrayente de los monocitos
MECOM:	Gen del locus complejo de MDS1 y EVI1 (del inglés MDS1 and EVI1 complex locus).
miRNA:	microRNA
MMP:	Enzimas Metaloproteinasas
MR:	Masa molecular relativa
MTHFR:	Gen de la metilentetrahidrofolato reductasa

14 DIETA MEDITERRÁNEA EN LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER

mTOR:	diana de rapamicina en las células de mamífero (del inglés mammalian Target of Rapamycin)
MUFA:	Ácidos grasos monoinsaturados
NCALD:	Neurocalcina Delta
NDOR1:	Gen NDOR1 (del inglés NADPH dependent diflavin oxidoreductase 1)
NEGR1:	Factor de regulación de crecimiento neuronal 1
NKAIN2:	Gen de la ATPasa que interactúa en el transporte de Na/K (del inglés Na ⁺ /K ⁺ transporting ATPase interacting 2)
NOD2:	Gen nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (también CARD15)
NRXN3:	Neurexina 3
OGG1:	Gen de la 8-Oxoguanina glicosilasa
OMS:	Organización Mundial de la Salud (del inglés WHO: World Health Organisation)
OR:	Odds Ratio
OVOL2:	Gen OVOL2 (del inglés ovo like zinc finger 2)
PAD:	Presión arterial diastólica
PAS:	Presión arterial sistólica
PBEF:	Factor estimulante de colonias de células pre-B (o también vistafina)
pb:	Par de bases (en inglés, bp: <i>base pair</i>)
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PG:	Prostaglandina
PI3K:	Fosfatidil-inositol-3-fosfato
PM20D1:	Peptidasa que contiene un dominio M20 (del inglés Peptidase M20 Domain Containing 1)
PPAR:	Gen de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (del inglés: Peroxisome Proliferator Activated Receptors)
PPARGC:	Gen del coactivador enzimático del PPAR
PREDIMED:	Prevención con dieta mediterránea
Prev:	Caso prevalente
Pro:	Prolina
PUFA:	Ácidos grasos poliinsaturados
PYY:	Gen del péptido YY

R ² (r ²):	Coefficiente de determinación (modelos de regresión lineal)
RARB:	Receptor Beta del ácido retinoico (del inglés retinoic acid receptor beta)
RAS:	Proteína RAS
RE:	Receptor estrogénico
REDECAN:	Red Española de Registros de Cáncer
RFLP:	Polimorfismos de longitud en los fragmentos de restricción
RLEP:	Gen del receptor de la leptina (o del inglés LEPR)
ROC:	Curvas COR (del inglés: Receiver Operating Characteristic)
ROS:	Especies reactivas de oxígeno
rs:	Número de identificación de referencia de un SNP
RSPO:	Gen R-spondina 2
SAT:	Ácidos grasos saturados
SEEDO:	Sociedad española para el estudio de la obesidad
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
Ser:	Serina (también S)
SFTPC:	Gen de la proteína C del surfactante pulmonar (del inglés surfactant protein C)
SH2B1:	Proteína de adaptación 1
SNC:	Sistema nervioso central
SNP:	Polimorfismos de único nucleótido (del inglés: Single Nucleotide Polymorphism)
SOD:	Gen de la enzima superóxido dismutasa
SPSS:	Software de análisis estadístico (del inglés: Statistical Package for the Social Sciences)
STAT:	Familia de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (del inglés Signal Transducer and Activator of Transcription)
SC:	Células Madre (del inglés Stem Cells).
SNX5:	Gen SNX5 (del inglés sorting nexin 5)
T:	Timina
TGF-β:	Factor transformador de crecimiento Beta
Th1:	Células inmunitarias proinflamatorias T helper 1
TMEM18:	Gen de la proteína transmembrana 18

TMPRSS4:	Proteasa transmembrana serina 4 (del inglés transmembrane protease, serine 4)
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TNS3:	Gen de la tensina 3
TRAIL:	ligando inductor de apoptosis
UE:	Unión Europea
USA:	Estados Unidos de América (del inglés Unites States of America)
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
WHO:	World Health Organization
WHR:	Índice cintura-cadera (del inglés: waist-to-hip ratio)
WHtR:	Índice cintura-altura (del inglés waist to height ratio)
WNT:	Proteínas de señalización expresión de los genes Wnt (del inglés Wingless e int-1)

1.1 Concepto

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la capacidad para morir y se divide casi sin límite. Tal multiplicación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales (SEOM).

1.2 Epidemiología del cáncer

El cáncer representa un reto en la actualidad. A nivel mundial su importancia no sólo radica en lo que representa una patología, sino que los avances en este campo, la oncología, se traducen en necesidad de conocer el impacto de la misma a todos los niveles, incluido el de la salud pública. La importancia del cáncer hace indispensable conocer con la mayor exactitud posible los datos de incidencia, prevalencia y mortalidad.

En 2012, las enfermedades no transmisibles causaron más de 68% de las muertes en el mundo, lo que representa un aumento por comparación con el 60% registrado en el año 2000. Las cuatro entidades nosológicas principales de este grupo son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes y las neumopatías crónicas (OMS).

El conocimiento en cifras de lo que supone el cáncer y lo que ello implica, permite no sólo conocer hechos como las diferencias geográficas en dicha patología, sino a su vez plantear mecanismos diversos tales como poder establecer nuevas hipótesis en relación a las variaciones sobre incidencia, prevalencia y mortalidad en

unas áreas respecto a otras y conocer su variación temporal. Esta evolución y comparativa permite observar la fluctuación y establecer parámetros de previsión, como los datos estimados para 2020 (SEOM, Las cifras del cáncer en España 2016).

Los datos publicados (EUCAN, GLOBOCAN, EUROSTAT) permiten la realización de gráficas. Las gráficas a nivel mundial, europeo y español se encuentran ajustadas por edad, facilitando de esta manera hacer más comprensible el impacto de algunas patologías y su diferente comportamiento evolutivo (P. ej. patologías de alta incidencia como el cáncer de próstata y pulmón con diferente prevalencia debida a la mayor mortalidad del segundo).

A su vez una visión global mundial de los datos objetiva diferencias importantes en distintas áreas. En 2008 se estimó una prevalencia global de cáncer a 5 años de 28.8 millones de personas. Cerca de la mitad del peso de la misma se encuentra en áreas de alto desarrollo que comprenden a 1/6 de la población mundial. EL cáncer de mama es el más prevalente globalmente en la mayoría de los países. El cáncer de cérvix es el más prevalente en gran parte del África Sub-Sahariana y sur de Asia y el cáncer de próstata domina en Norte América, Oceanía, Norte y Oeste de Europa. El cáncer gástrico es el más prevalente en el este de Asia (incluyendo China), el de orofaringe es el más prevalente en los hombres de India y el sarcoma de Kaposi tiene la prevalencia más alta a 5 años en los hombres de 11 países del África Sub-Sahariana (Bray F et al, 2013).

El hándicap de estos registros se encuentra en la falta de homogeneidad de los mismos atribuible a la diferencia entre territorios. Por ello, previamente se revisan todos los registros de los países.

A continuación, se realiza una revisión de los datos disponibles a nivel mundial, europeo y nacional de España.

1.2.1 Distribución Mundial

A nivel mundial global para ambos sexos, se aprecia que los cánceres más incidentes son el de mama y próstata, sin embargo, el que asocia mayor mortalidad es el cáncer de pulmón (GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>). En la siguiente tabla se muestra la incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer a nivel mundial:

Tabla 1.1. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)

Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	300373	2.1	4.0	145353	1.8	1.9	702149	2.2	13.5
Nasopharynx	86691	0.6	1.2	50831	0.6	0.7	228698	0.7	4.4
Other pharynx	142387	1.0	1.9	96105	1.2	1.3	309991	1.0	6.0
Oesophagus	455784	3.2	5.9	400169	4.9	5.0	464063	1.4	8.9
Stomach	951594	6.8	12.1	723073	8.8	8.9	1538127	4.7	29.6
Colorectum	1360602	9.7	17.2	693933	8.5	8.4	3543582	10.9	68.2
Liver	782451	5.6	10.1	745533	9.1	9.5	633170	2.0	12.2
Gallbladder	178101	1.3	2.2	142823	1.7	1.7	205646	0.6	4.0
Pancreas	337872	2.4	4.2	330391	4.0	4.1	211544	0.7	4.1
Larynx	156877	1.1	2.1	83376	1.0	1.1	441675	1.4	8.5
Lung	1824701	13.0	23.1	1589925	19.4	19.7	1893078	5.8	36.5
Melanoma of skin	232130	1.7	3.0	55488	0.7	0.7	869754	2.7	16.8
Kaposi sarcoma	44247	0.3	0.6	26974	0.3	0.3	80395	0.2	1.5
Breast	1671149	11.9	43.1	521907	6.4	12.9	6232108	19.2	239.9
Cervix uteri	527624	3.8	14.0	265672	3.2	6.8	1547161	4.8	59.6
Corpus uteri	319605	2.3	8.3	76160	0.9	1.8	1216504	3.7	46.8
Ovary	238719	1.7	6.1	151917	1.9	3.8	586624	1.8	22.6
Prostate	1094916	7.8	30.7	307481	3.7	7.8	3857500	11.9	148.6
Testis	55266	0.4	1.5	10351	0.1	0.3	214666	0.7	8.3
Kidney	337860	2.4	4.4	143406	1.7	1.8	906746	2.8	17.5
Bladder	429793	3.1	5.3	165084	2.0	1.9	1319749	4.1	25.4
Brain, nervous system	256213	1.8	3.4	189382	2.3	2.5	342914	1.1	6.6
Thyroid	298102	2.1	4.0	39771	0.5	0.5	1206075	3.7	23.2
Hodgkin lymphoma	65950	0.5	0.9	25469	0.3	0.3	188538	0.6	3.6
Non-Hodgkin lymphoma	385741	2.7	5.1	199670	2.4	2.5	832843	2.6	16.0
Multiple myeloma	114251	0.8	1.5	80019	1.0	1.0	229468	0.7	4.4
Leukaemia	351965	2.5	4.7	265471	3.2	3.4	500934	1.5	9.6
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	14067894	100.0	182.0	8201575	100.0	102.4	32455179	100.0	625.0

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

International Agency for Research on Cancer

Existen diferencias entre sexos, en el caso de los varones el cáncer de pulmón es el tumor más incidente y a su vez el más mortal, seguido en incidencia por el cáncer de próstata que se asocia a una menor mortalidad, siendo el más prevalente a 5 años. En la tabla 1.2 se muestra la incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en el hombre.

Tabla 1.2. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en el hombre (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)

Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: men

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	198975	2.7	5.5	97940	2.1	2.7	467157	3.1	18.0
Nasopharynx	60896	0.8	1.7	35756	0.8	1.0	161899	1.1	6.2
Other pharynx	115131	1.6	3.2	77598	1.7	2.2	251118	1.6	9.7
Oesophagus	323008	4.4	9.0	281217	6.0	7.7	336535	2.2	13.0
Stomach	631293	8.5	17.4	468970	10.1	12.8	1030787	6.7	39.7
Colorectum	746298	10.1	20.6	373639	8.0	10.0	1953431	12.8	75.3
Liver	554369	7.5	15.3	521041	11.2	14.3	453345	3.0	17.5
Gallbladder	76844	1.0	2.1	60339	1.3	1.6	90368	0.6	3.5
Pancreas	178161	2.4	4.9	173827	3.7	4.8	114434	0.7	4.4
Larynx	138102	1.9	3.9	73261	1.6	2.0	388593	2.5	15.0
Lung	1241601	16.8	34.2	1098702	23.6	30.0	1266696	8.3	48.8
Melanoma of skin	120649	1.6	3.3	31390	0.7	0.9	452674	3.0	17.4
Kaposi sarcoma	29022	0.4	0.8	17358	0.4	0.5	55337	0.4	2.1
Prostate	1094916	14.8	30.7	307481	6.6	7.8	3857500	25.2	148.6
Testis	55266	0.7	1.5	10351	0.2	0.3	214666	1.4	8.3
Kidney	213924	2.9	6.0	90802	2.0	2.5	580700	3.8	22.4
Bladder	330380	4.5	9.0	123051	2.6	3.2	1018415	6.7	39.3
Brain, nervous system	139608	1.9	3.9	106376	2.3	3.0	190011	1.2	7.3
Thyroid	68179	0.9	1.9	12626	0.3	0.3	271270	1.8	10.4
Hodgkin lymphoma	38520	0.5	1.1	15463	0.3	0.4	108301	0.7	4.2
Non-Hodgkin lymphoma	217643	2.9	6.0	115404	2.5	3.1	463368	3.0	17.9
Multiple myeloma	62469	0.8	1.7	43091	0.9	1.2	124985	0.8	4.8
Leukaemia	200676	2.7	5.6	151321	3.3	4.2	284797	1.9	11.0
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	7410376	100.0	204.9	4653385	100.0	126.3	15296119	100.0	589.4

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

En el caso de las mujeres, el tumor más frecuente es el cáncer de mama. Presenta una incidencia notable que se traduce en una mayor mortalidad en probable relación a esto, no obstante, también es el tumor más prevalente a 5 años. En el segundo puesto en incidencia es seguido de lejos por el cáncer colorrectal y en tercer lugar por el cáncer de pulmón, sin embargo, el cáncer de pulmón es el segundo en mortalidad con cifras próximas al cáncer de mama, pero con una baja prevalencia a 5 años. En la tabla 1.3 se muestra la incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en la mujer.

Tabla 1.3. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en la mujer (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)

Estimated incidence, mortality and 5-year prevalence: women

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	101398	1.5	2.5	47413	1.3	1.2	234992	1.4	9.1
Nasopharynx	25795	0.4	0.7	15075	0.4	0.4	66799	0.4	2.6
Other pharynx	27256	0.4	0.7	18507	0.5	0.5	58873	0.3	2.3
Oesophagus	132776	2.0	3.1	118952	3.4	2.7	127528	0.7	4.9
Stomach	320301	4.8	7.5	254103	7.2	5.7	507340	3.0	19.5
Colorectum	614304	9.2	14.3	320294	9.0	6.9	1590151	9.3	61.2
Liver	228082	3.4	5.3	224492	6.3	5.1	179825	1.0	6.9
Gallbladder	101257	1.5	2.3	82484	2.3	1.8	115278	0.7	4.4
Pancreas	159711	2.4	3.6	156564	4.4	3.4	97110	0.6	3.7
Larynx	18775	0.3	0.5	10115	0.3	0.2	53082	0.3	2.0
Lung	583100	8.8	13.6	491223	13.8	11.1	626382	3.7	24.1
Melanoma of skin	111481	1.7	2.8	24098	0.7	0.6	417080	2.4	16.1
Kaposi sarcoma	15225	0.2	0.4	9616	0.3	0.3	25058	0.1	1.0
Breast	1671149	25.1	43.1	521907	14.7	12.9	6232108	36.3	239.9
Cervix uteri	527624	7.9	14.0	265672	7.5	6.8	1547161	9.0	59.6
Corpus uteri	319605	4.8	8.3	76160	2.1	1.8	1216504	7.1	46.8
Ovary	238719	3.6	6.1	151917	4.3	3.8	586624	3.4	22.6
Kidney	123936	1.9	3.0	52604	1.5	1.2	326046	1.9	12.6
Bladder	99413	1.5	2.2	42033	1.2	0.9	301334	1.8	11.6
Brain, nervous system	116605	1.8	3.0	83006	2.3	2.1	152903	0.9	5.9
Thyroid	229923	3.5	6.1	27145	0.8	0.6	934805	5.4	36.0
Hodgkin lymphoma	27430	0.4	0.7	10006	0.3	0.3	80237	0.5	3.1
Non-Hodgkin lymphoma	168098	2.5	4.1	84266	2.4	2.0	369475	2.2	14.2
Multiple myeloma	51782	0.8	1.2	36928	1.0	0.8	104483	0.6	4.0
Leukaemia	151289	2.3	3.9	114150	3.2	2.8	216137	1.3	8.3
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	6657518	100.0	165.2	3548190	100.0	82.9	17159060	100.0	660.5

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

1.2.2 Europa

A nivel europeo The International Agency for Research on Cancer (IARC), a través de sus programas de colaboración con los registros poblacionales europeos, miembros de la red europea de registros de cáncer (ENCR, <http://www.enrcr.com.fr/>), ha aportado datos del peso del cáncer en Europa y en los estados de la Unión Europea durante los últimos 25 años (Ferlay J et al, 2013).

Si se observan los datos detallados de incidencia global en ambos sexos a nivel europeo, su estudio arroja datos parecidos (EUCAN <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>). Los cánceres más incidentes son el de mama, próstata, colorrectal y pulmón (figura 1.1).

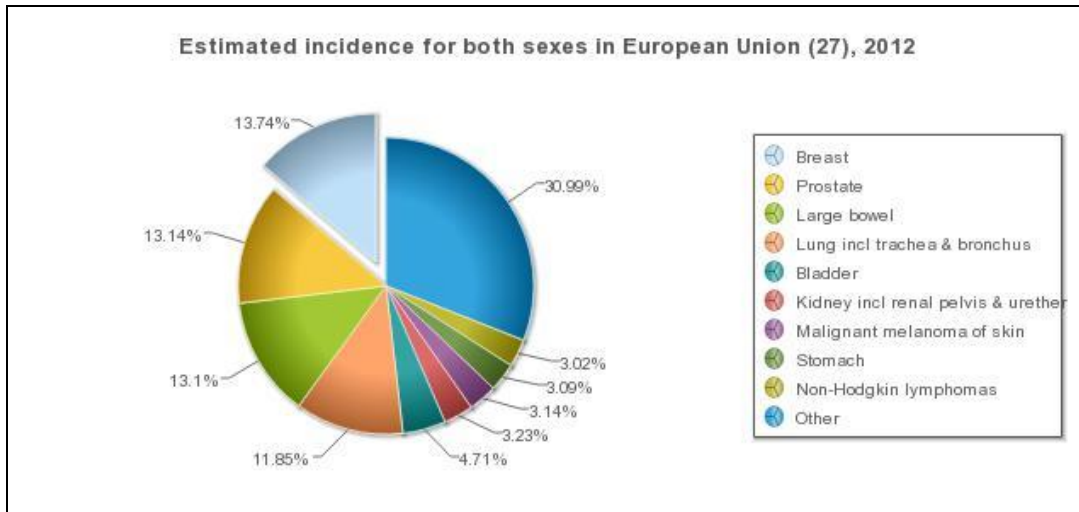


Figura 1.1. Incidencia de cáncer en Europa para ambos sexos (tomado de EUCAN, 2012)

En el caso de la incidencia de cáncer en Europa de los hombres, los datos son similares. Mayor incidencia de cáncer de próstata seguido del cáncer de pulmón en segundo lugar y cáncer colorrectal en tercera posición. La incidencia en las mujeres también se manifiesta en la misma línea; cáncer de mama como mayor incidente seguido de cáncer de colon y en tercer lugar de cáncer de pulmón.

Existe un análisis de los datos que encontramos en el informe EUROSTAT sobre la mortalidad en Europa. Los últimos datos estimados disponibles para la UE-28 relacionados con las causas de muerte son los correspondientes al período de referencia de 2013. Las enfermedades del sistema circulatorio y el cáncer fueron, con diferencia, las principales causas de muerte en la UE. Las tasas de mortalidad normalizadas por cáncer, cardiopatía isquémica y accidentes de transporte siguieron una tendencia decreciente entre 2004 y 2013.

Cuando analizamos los datos de mortalidad en Europa en relación a parámetros globales, conjuntamente para ambos sexos, a nivel europeo, el cáncer de pulmón aparece en primera posición, seguido del cáncer de mama, próstata y colon en segunda, tercera y cuarta posición respectivamente (EUCAN, 2012).

El cáncer fue una de las principales causas de muerte en 2013, con una media de 265 muertes por cada 100 000 habitantes en el conjunto de la UE. Las formas más comunes de cáncer todas con tasas de mortalidad normalizadas superiores a 10 por cada 100 000 habitantes incluyeron tumores malignos de: tráquea, bronquios y pulmón; colon, unión rectosigmoidea, recto, ano y conducto anal, mama, páncreas,

estómago, hígado y vías biliares. Hungría, Croacia, Eslovaquia, Eslovenia, Dinamarca y Letonia fueron los países más afectados por el cáncer con 300 o más muertes por cada 100000 habitantes en 2013. Hungría registró, con diferencia, la tasa de mortalidad normalizada más alta por cáncer de pulmón de todos los Estados Miembros de la UE en 2013 (89 muertes por cada 100000 habitantes), seguida de Dinamarca (72 muertes por cada 100000 habitantes) Polonia (68 por cada 100000 habitantes) y los Países Bajos (68 por cada 100000 habitantes); Serbia también notificó una tasa de mortalidad normalizada de 70 por cada 100000 habitantes. La tasa de mortalidad normalizada más alta por cáncer colorrectal se observó también en Hungría, con 56 muertes por cada 100000 habitantes, mientras que Eslovaquia y Croacia también registraron tasas normalizadas de 50 o más muertes por cada 100000 habitantes (EUROSTAT).

El análisis por separado de ambos sexos muestra que en el caso de los varones hay mayor mortalidad por cáncer de pulmón, seguido de cáncer colon y próstata (EUCAN, 2012). Para las mujeres, la mayor mortalidad se relaciona en primera posición con el cáncer de mama, pulmón en segundo lugar y colon en tercero (EUCAN, 2012).

Entre 2004 y 2013 se produjo una reducción del 11,0 % en las tasas de mortalidad normalizadas de la EU-28 relacionadas con el cáncer en el caso de los hombres y del 5,9% en el caso de las mujeres (EUROSTAT, 2014).

La tasa de mortalidad normalizada por cáncer de mama disminuyó un 10,1% en las mujeres, también por encima del cambio general en relación con el cáncer. Por el contrario, las tasas de mortalidad por enfermedades del sistema nervioso aumentaron en los hombres un 18,9% y en las mujeres un 25,1%. El cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de tráquea y bronquios) muestra tendencias divergentes: en los hombres, la tasa de mortalidad normalizada disminuyó un 20,8% mientras que en las mujeres aumentó un 71,9 % (EUROSTAT, 2014). En Europa, la incidencia no siempre está en relación directa con la mortalidad de muchos de los tipos de cáncer. Es en estos casos en los que hay que valorar entre otras cosas, lo prevalentes que son algunos de ellos (EUCAN, 2012).

En global, para ambos sexos, los tipos de cánceres más prevalentes son mama, próstata y colon, en este orden. La prevalencia del cáncer de pulmón disminuye hasta la sexta posición, determinada por la alta mortalidad asociada a esta patología. Por separado, en varones el más prevalente es el cáncer de próstata, y en mujeres el cáncer de mama (EUCAN, 2012), como era de esperar a tenor de los datos de prevalencia global en ambos sexos. Existe una diferencia en la prevalencia del cáncer de pulmón por sexos. Mientras en mujeres desciende a la séptima posición, en varones alcanza el cuarto puesto.

1.2.3 España

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2015 fueron los de colorrecto, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.



Figura 1.2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).

En España, en el año 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en varones fueron los de próstata, colorrecto, pulmón, vejiga, estómago, hígado y linfoma no Hodgkin.



Figura 1.3. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en los hombres en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).

En España, en el año 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en las mujeres fueron los de mama, colorrecto, útero, pulmón, vejiga, ovario, páncreas y estómago.



Figura 1.4. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).

En España, disponemos de los datos recientemente publicados por REDECAN (Galceran J et al, 2017), obtenidos aplicando las ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. De acuerdo con estos datos, el número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015 fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron colorrecto (41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos).

Los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en varones en España en el año 2015 fueron próstata (33.370 casos), colorrecto (24.764 casos), pulmón (22.430), vejiga (17.439) y estómago (5.150 casos).

Tabla 1.4. Incidencia estimada hombres 2015 (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017)

TIPO DE CÁNCER	Nº CASOS	95 % CI	CR	95 % CI	ASIRw	95 % CI	ASIRe	95 % CI
Colon	15.808	13.436-18.500	69,4	59,0-81,2	32,1	27,3-37,6	49,0	41,6-57,3
Colorrecto	24.764	22.194-27.661	108,7	97,4-121,4	51,5	46,2-57,4	77,8	69,8-86,8
Esófago	1.979	1.746-2.238	8,7	7,7-9,8	4,7	4,1-5,3	6,7	5,9-7,6
Estómago	5.150	4.681-5.660	22,6	20,5-24,8	10,8	9,8-11,9	16,2	14,7-17,8
Hígado	4.252	3.645-4.911	18,7	16,0-21,6	9,7	8,3-11,2	14,1	12,1-16,3
Labios, cavidad oral y faringe	4.980	3.896-6.225	21,9	17,1-27,3	12,4	9,6-15,6	17,4	13,5-21,9
Laringe	3.426	2.988-3.899	15,0	13,1-17,1	8,6	7,4-9,8	12,1	10,5-13,9
Leucemia	3.782	3.161-4.494	16,6	13,9-19,7	9,5	8,1-11,2	12,6	10,6-14,8
Linfoma de Hodgkin	943	837-1.057	4,1	3,7-4,6	3,7	3,3-4,2	4,0	3,5-4,5
Linfoma no Hodgkin	4.190	3.667-4.760	18,4	16,1-20,9	10,6	9,3-12,0	14,3	12,5-16,2
Melanoma	2.577	2.211-2.976	11,3	9,7-13,1	6,1	5,3-7,1	8,6	7,4-10,0
Mieloma	1.489	984-2.248	6,5	4,3-9,9	3,0	2,0-4,5	4,6	3,0-6,9
Páncreas	3.513	3.156-3.901	15,4	13,9-17,1	7,5	6,8-8,4	11,3	10,1-12,5
Próstata	33.370	27.439-40.101	146,4	120,4-176,0	67,6	55,2-81,6	103,4	84,8-124,5
Pulmón	22.430	19.740-25.420	98,4	86,6-111,5	50,5	44,4-57,4	74,1	65,2-84,1
Recto	8.956	7.968-10.026	39,3	35,0-44,0	19,4	17,2-21,7	28,8	25,6-32,3
Riñón	3.590	3.188-4.027	15,8	14,0-17,7	8,5	7,5-9,6	12,2	10,8-13,7
Sistema Nervioso Central	2.332	2.091-2.596	10,2	9,2-11,4	6,4	5,7-7,1	8,3	7,4-9,2
Testículo	974	871-1.084	4,3	3,8-4,8	4,2	3,7-4,7	4,3	3,9-4,8
Tiroides	865	767-973	3,8	3,4-4,3	2,4	2,1-2,7	3,2	2,8-3,6
Vejiga	17.439	15.695-19.304	76,5	68,9-84,7	37,2	33,3-41,2	55,7	50,1-61,7
Vesícula biliar	1.104	876-1.369	4,8	3,8-6,0	2,1	1,7-2,6	3,3	2,6-4,1
Otros cánceres	5.678	4.857-6.578	24,9	21,3-28,9	13,2	11,4-15,2	18,6	15,9-21,5
Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma)	148.827	141.329-157.285	653,1	620,2-690,2	330,1	314,0-348,2	482,7	458,8-509,6

En mujeres los cinco tumores más frecuentemente diagnosticados en España en 2015 fueron el cáncer de mama (27.747), colorrecto (16.677), cuerpo uterino (6.160), pulmón (5.917) y vejiga (3.654).

Tabla 1.5. Incidencia estimada mujeres 2015 (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017)

TIPO DE CÁNCER	Nº CASOS	95 % CI	CR	95 % CI	ASIRw	95 % CI	ASIRe	95 % CI
Cérvix	2.399	1.985-2.874	10,2	8,4-12,2	6,3	5,2-7,6	8,2	6,7-9,9
Colon	11.927	10.733-13.216	50,5	45,4-56	19,9	18,0-22,0	29,7	26,8-32,8
Colorrecto	16.677	15.090-18.521	70,6	63,9-78,4	28,3	25,6-31,5	42,0	38,1-46,7
Esófago	379	293-483	1,6	1,2-2,0	0,7	0,5-0,9	1,0	0,8-1,3
Estómago	3.306	2.968-3.672	14,0	12,6-15,5	5,4	4,8-5,9	8,0	7,2-8,8
Hígado	1.610	1.337-1.917	6,8	5,7-8,1	2,4	2,0-2,8	3,7	3,1-4,4
Labios, cavidad oral y faringe	1.690	1.489-1.908	7,2	6,3-8,1	3,3	2,9-3,8	4,7	4,2-5,3
Laringe	299	113-764	1,3	0,5-3,2	0,7	0,3-1,9	1,0	0,4-2,6
Leucemia	2.736	2.292-3.242	11,6	9,7-13,7	5,8	4,9-6,8	7,5	6,3-8,8
Linfoma de Hodgkin	646	562-739	2,7	2,4-3,1	2,5	2,1-2,8	2,6	2,3-3,0
Linfoma no Hodgkin	3.480	3.089-3.903	14,7	13,1-16,5	7,0	6,2-7,8	9,7	8,6-10,8
Mama	27.747	24.027-31.957	117,5	101,7-135,3	65,2	56,1-75,5	88,3	76,1-102,1
Melanoma	2.313	2.003-2.652	9,8	8,5-11,2	5,6	4,8-6,4	7,3	6,3-8,4
Mieloma	1.240	824-1.848	5,3	3,5-7,8	1,9	1,3-2,9	3,0	2,0-4,4
Ovario	3.228	2.861-3.627	13,7	12,1-15,4	7,2	6,3-8,1	9,9	8,7-11,2
Páncreas	3.401	3.030-3.805	14,4	12,8-16,1	5,1	4,6-5,7	7,9	7,0-8,8
Pulmón	5.917	5.301-6.591	25,1	22,4-27,9	12,7	11,4-14,3	17,9	16,0-20,0
Recto	4.750	3.705-6.069	20,1	15,7-25,7	8,4	6,5-10,7	12,4	9,6-15,8
Riñón	1.989	1.716-2.296	8,4	7,3-9,7	4,1	3,5-4,8	5,7	4,9-6,6
Sistema Nervioso Central	1.710	1.500-1.939	7,2	6,4-8,2	4,0	3,5-4,6	5,2	4,6-6,0
Tiroides	2.442	2.276-2.617	10,3	9,6-11,1	6,6	6,1-7,0	8,8	8,2-9,5
Útero	6.160	5.405-6.984	26,1	22,9-29,6	13,1	11,4-15,0	18,7	16,3-21,3
Vejiga	3.654	3.114-4.249	15,5	13,2-18,0	6,0	5,2-7,0	9,0	7,7-10,5
Vesícula biliar	1.009	850-1.189	4,3	3,6-5,0	1,4	1,1-1,6	2,1	1,8-2,5
Otros cánceres	4.913	4.175-5.716	20,8	17,7-24,2	8,7	7,5-9,9	12,2	10,6-14,0
Todos los tumores (excl. tumores cutáneos no melanoma)	98.944	94.512-103.989	419,0	400,2-440,3	204,1	193,9-215,7	284,5	270,7-300,2

El aumento en la incidencia de cáncer en los últimos años ha permitido analizar los factores implicados en ello, mayor detección precoz, aumento de la esperanza de vida, todo ello permite estimar el riesgo de desarrollar un cáncer a lo largo de la vida, en función de la edad (uno de cada dos hombres y casi una de cada tres mujeres tendrá cáncer a lo largo de su vida (SEOM, 2017).

A continuación, vamos a realizar un análisis detallado de la mortalidad por cáncer en España. En 2013 se produjeron en España 390.419 defunciones, lo que supone una tasa de mortalidad bruta de 837,9 defunciones por 100.000 habitantes. La evolución del riesgo de mortalidad, estimada en base a la tendencia en las tasas de mortalidad ajustadas por edad, mostró un descenso de 5,1% entre 2012 y 2013 y un descenso de 44,3% entre 1981 y 2013. La tasa de mortalidad ajustada por edad en 2013 fue un 74% superior en hombres que en mujeres. Las 5 primeras causas de muerte en 2013 de acuerdo al número de defunciones fueron: Cáncer, Enfermedades del corazón, Enfermedades cerebrovasculares, Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores y Enfermedad de Alzheimer (Informe mortalidad Europa).

El análisis de los patrones de mortalidad en España del año 2013 arroja datos interesantes. El cáncer se sitúa en primera posición, representando el 27,4% de las defunciones. Entre 2012 y 2013 la tasa de mortalidad ajustada por edad por todas las causas de muerte descendió un 5,1%, siendo este descenso del 1,7% en el caso del cáncer. Por otra parte, según el Instituto Nacional de Epidemiología, entre los años 2003-2012 la mortalidad por tumores se redujo un 1,32% al año (0,56% en hombres y mujeres respectivamente), pese a que se experimentó un aumento global de la incidencia. Estas tendencias, reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con tumores debido a las actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y a los avances terapéuticos (aunque estos últimos, particularmente relevantes en los últimos años, se reflejarán más fidedignamente en los datos epidemiológicos de los próximos años). Otro cambio, como el aumento de cáncer de pulmón atribuible a la contaminación, será evidente incluso más tardíamente del mismo modo que el aumento del consumo de tabaco en las mujeres iniciado hace décadas, ha conducido a que entre 2003 y 2012 prácticamente se duplique el número de defunciones por cáncer de pulmón (de 7,6 a 11,6 por 100.000 mujeres) de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Epidemiología (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).

Al analizar los patrones de mortalidad en España, existe una especial sensibilidad en relación al tabaco. Como se ha descrito previamente, el cáncer de pulmón es uno de los tipos de tumor con mayor mortalidad. Se ha elaborado un indicador que sólo tiene en cuenta las defunciones por cáncer de pulmón, ya que el 90% de estas defunciones se deben al tabaquismo. Se trata de un indicador que subestima las muertes relacionadas con el tabaco, pero es más sensible a la tendencia experimentada por esas muertes. En efecto, puede denominarse a las defunciones por esta causa de muerte como atribuibles al consumo de tabaco. Concretamente, en 2013 se produjeron 21.097 defunciones por cáncer de pulmón, lo que supone 178 defunciones más que en 2012 (Informe mortalidad España 2013).

La valoración de los datos aportados por el informe EUCAN respecto a 2012, se muestra en perfecta consonancia con lo mencionado anteriormente; el tumor más mortal es el de pulmón, seguido del de colon, mama y próstata en este orden. En los hombres la mayor mortalidad por cáncer también se asoció al cáncer de pulmón seguido de colon, próstata, vejiga, estómago, hígado y vías biliares y páncreas principalmente. En mujeres, la mortalidad por cáncer se relaciona principalmente con cáncer de mama y posteriormente colon. El cáncer de pulmón desciende a la tercera posición seguido de páncreas, ovario y estómago.



Figura 1.5. Mortalidad estimada por tipo de tumor (10 tumores más frecuentes) en España para el año 2014 (tomado de SEOM, 2017)

En el momento actual estos son los datos que se encuentran disponibles. Se ha hecho especial hincapié en los datos de 2012 ya que son los más estudiados y en especial a los últimos, a los que hace referencia la publicación de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en su informe “Las cifras del cáncer en 2017”.

1.3 Factores de riesgo

La importancia de los factores ambientales en la génesis de numerosas enfermedades es postulada desde hace siglos, ya a principios del siglo XVI se recogen descripciones sobre las influencias laborales y de la forma de vida (Abeloff et al, 2005).

Hasta principios del siglo XX no se desarrollaron modelos animales de carcinogénesis química y, pese a que carcinógeno significa “que origina carcinomas”, en modelos con animales y bioanálisis, la definición se aproxima a la de un agente cuya administración a un animal no tratado con anterioridad, produce un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de neoplasias malignas en comparación con la incidencia constatada en animales de control no tratados, con independencia de que la incidencia espontánea de cáncer en cuestión en los animales de control sea alta o baja (Abeloff et al, 2005).

A pesar de los avances científicos y tecnológicos, el progresivo conocimiento del genoma y avances médicos y de un mayor conocimiento del cáncer global y en concreto de algunos tipos del mismo, la causa de la mayoría de los cánceres sigue arrojando incógnitas y en mayor parte, sigue siendo desconocida.

Las observaciones epidemiológicas se basan en cuatro puntos que son las que postularon la hipótesis de la implicación de los factores ambientales como causa del cáncer (Abeloff et al, 2005). Estas observaciones fueron:

1. Aunque la incidencia de cáncer global es razonablemente constante en los distintos países, las incidencias de determinados tipos de tumores varían hasta en varios cientos de veces.
2. Existen grandes diferencias de incidencia tumoral dentro de poblaciones de un mismo país.
3. Las poblaciones de inmigrantes asumen la incidencia de cáncer propia de su nuevo ambiente después de una o dos generaciones.
4. Los índices de cáncer pueden variar rápidamente en una población determinada.

La Agencia Internacional para la búsqueda en cáncer [International Agency for Research on Cancer (IARC)], establece una clasificación basada en sus monografías sobre las clases de carcinógenos:

- Grupo 1: carcinogénico en humanos (120 agentes)
- Grupo 2A: probablemente carcinogénico en humanos (81 agentes)
- Grupo 2B: posiblemente carcinogénico en humanos (294 agentes)
- Grupo 3: No clasificable como carcinógeno para humanos (5055 agentes)
- Grupo 4: probablemente no carcinogénico para humanos.

La IARC elabora labora listados en los que se menciona a dichos carcinógenos. En estas listas basadas en sus estudios publicados en las monografías, se especifican los compuestos, el volumen de la monografía en el que se menciona y el año de su incorporación a dicho listado. Además, los listados se pueden encontrar clasificados por orden alfabético en relación a los carcinógenos y por localización de la enfermedad (clasificados por suficiente o limitada evidencia en humanos).

Las monografías de la IARC se encuentran subdivididas por temas en función de los carcinógenos estudiados:

- Origen biológico.
- Origen Farmacológico.
- Químicos y ocupacionales.
- Drogas y productos derivados de plantas.
- Arsénico, metales pesados polvos y fibras.
- Tabaco
- Relacionado con hábitos y costumbres personales
- Relacionado con productos químicos presentes en productos industriales y de consumo, la alimentación y el agua.

El listado de la IARC hace referencia a carcinógenos biológicos y en su mayoría químicos. Debido a sus propias particularidades, tabaco y alcohol merecen una mención destacada.

1.3.1 Tabaco y alcohol

1.3.1.1 Tabaco

El humo del tabaco es una compleja mezcla de alrededor de 7000 compuestos, de los cuales 81 son considerados carcinógenos o potencialmente carcinógenos en humanos (Meyers TJ et al, 2017). LA OMS estima que en 2009 había 1,1 billones de adultos fumadores en el mundo, representando 22% de la población adulta global (WHO, 2011). Una separación realizada en 6 regiones (EMRO, Región Mediterránea del este; EURO, Región Europea; AFRO, Región Africana, WPRO, Región Pacífico oeste; SEARO, Región del Sureste asiático y AMRO, Región de las Américas), muestra que aproximadamente 1/3 de los fumadores del mundo vive en la región WPRO (altamente influenciado por la población de China), seguido de SEARO, que tiene alrededor de la quinta parte de los fumadores del mundo (influenciado por India e Indonesia). Realizando una separación por regiones, se muestra que unos pocos países cuentan en una gran proporción de fumadores de tabaco. Ordenados estos países, en orden de mayor a menor en número de fumadores es: China, India, Estados Unidos de América, Rusia e Indonesia, que cuentan con el 52% de los fumadores adultos del mundo, con China e India contando ellos solos con el 40%. Más allá, casi 2/3 de los fumadores mundiales viven en solamente 10 países del mundo.

Existe una tasa de prevalencia de fumadores global del 36%, siendo los hombres el 80% de todos ellos. La prevalencia en hombres adultos es 4-5 veces más que para las mujeres, en el 8%. Esta diferencia varía a través de las regiones mundiales, fumando sobretodo hombres en los países de China, India, Indonesia, Rusia y Estados Unidos de América, contabilizando un 56% de los fumadores globales en hombres. Las mujeres fumadoras están más concentradas en Europa y América. Estas dos regiones contabilizan 40% y 26% de todas las mujeres fumadoras globales respectivamente. Las prevalencias en las mujeres en estas dos regiones son aproximadamente la mitad que en los hombres, mientras la diferencia es sustancialmente mayor en otras regiones. Así como los hombres fuman más que las mujeres en cualquier lugar, también para la gente joven, los chicos fuman más que las chicas, aunque hay una preocupación creciente de que la diferencia puede disminuir, no porque los chicos fumen menos sino porque la proporción de chicas que fuma ha aumentado (Warren et al, 2006).

La incidencia de cáncer relacionado con el tabaco en Estados Unidos de América disminuyó significativamente de 152.9 (por 100.000 habitantes) en 2005

a 145.8 en 2009. Los hombres tuvieron mayor tasa de incidencia, pero una mayor disminución en los cánceres relacionados con tabaco por año en el período de 5 años (-1.4 % en hombres frente a -0.8 % en mujeres). Las tasas de incidencia disminuyeron más por año en cáncer de laringe (-2.4 %), pulmón y bronquios (-1.9 %) y estómago (-1.5 %) durante el periodo del estudio (Lee YC y Hashibe M, 2014).

1.3.1.1 Alcohol

En la actualidad se sabe que a pesar de la importancia del carcinógeno en sí, es vital la interacción con el individuo y entre estos existe gran variabilidad en la susceptibilidad individual de cada sujeto. La importancia en la interacción entre genes reguladores, supresores y oncogenes o proto-oncogenes es la que determinará qué individuos desarrollan finalmente la enfermedad.

En la actualidad se sabe que existen condiciones del individuo que pueden favorecer el desarrollo de tumores o bien al contrario, situaciones o hábitos que pueden no favorecer el desarrollo de éstos. Es por ello que al modelo tradicional en el que se consideraba que una sustancia carcinógena X es capaz de producir el tumor Y, le falta en muchos casos explicar la base de esta interacción que se traduce en el desarrollo final de la neoplasia.

Avances en el conocimiento de la genética, genómica y la biología tumoral han arrojado luz sobre muchas de estas incógnitas y han podido ayudar a establecer hipótesis. Modelos actuales cada vez dan mayor importancia a múltiples factores modificadores, los cuales pueden ser determinantes. Algunos de estos factores no son modificables como el sexo, la edad o el estado inmunitario del individuo, sin embargo, las investigaciones epidemiológicas recientes cada vez aportan mayor peso a situaciones modificables como los hábitos personales, consumo de sustancias (principalmente tabaco y alcohol) y la dieta, siendo este último tema del que nos ocuparemos en el próximo punto.

1.3.2 Ejercicio Físico

La inactividad física constituye el cuarto factor de riesgo más importante de mortalidad en todo el mundo (6% de defunciones a nivel mundial). Sólo la superan la hipertensión (13%), el consumo de tabaco (9%) y el exceso de glucosa en la sangre (6%). El sobrepeso y la obesidad representan un 5% de la mortalidad mundial (O. M. S, 2010).

El ejercicio físico no sólo se recomienda como tratamiento no farmacológico en la resistencia insulínica, obesidad, enfermedades del corazón o diabetes tipo 2. Muchos aspectos beneficiosos del ejercicio físico han sido comunicados, tales como la mejora de la composición de los lípidos plasmáticos (disminución de triglicéridos, colesterol total y LDL colesterol y aumento de los niveles de colesterol HDL), mejora de la homeostasis de glucosa, reducción de los marcadores de inflamación y mejora de la capacidad oxidativa músculo-esquelética. Además, el ejercicio físico modula la expresión de diversos miRNA como miR-26a, miR-29a, miR-378, miR-451 o miR-696 implicados en la síntesis proteica, aunque los mecanismos implicados no son del todo conocidos (Masi LN, 2016).

1.4 Obesidad, síndrome metabólico, diabetes y cáncer

En la actualidad, en determinadas áreas geográficas que suelen coincidir con países desarrollados, la obesidad alcanza cotas de epidemia. La obesidad entendida como una enfermedad plantea desafíos a través de múltiples áreas de acción como pueden ser la epidemiología y la salud pública dada la gran cantidad de población afecta en muchos países, o la socio-sanitaria, por el requerimiento de recursos sanitarios y económicos para el manejo de las complicaciones o patologías asociadas a la misma (principalmente cardiovasculares, renales, endocrinológicas y músculo-esqueléticas).

En los países desarrollados como los Estados Unidos de América (USA), alrededor de 2/3 de la población (68.8%) presenta sobrepeso (33.1%) u obesidad (35.7%). Las tasas de obesidad han sido descritas en adultos y niños, en todos los grupos étnicos y socioeconómicos (aunque mayores tasas en los afroamericanos e hispanos que en población caucásica). Esta epidemia de obesidad se está extendiendo a los países en desarrollo y se cree que refleja factores ligados a la dieta y actividad física, con un mayor acceso a comida con alto aporte calórico a bajo precio, aumento de las porciones e ingesta calórica, disminución de los programas de actividad física en escuelas, adopción de un estilo de vida más sedentario y aumento del tiempo de pantalla (es decir del tiempo frente a un televisor o dispositivo electrónico) (Goodwin PJ y Stambolic V, 2016).

Algunos estudios han cuantificado la importancia de la dosis-respuesta, así como del tiempo de exposición a algunas sustancias como el tabaco, sin embargo, en relación a la obesidad hay una falta de datos sobre la relación entre el grado de obesidad y el tiempo de existencia de la misma. Se ha encontrado que la exposición temprana y acumulada al sobrepeso tiene un aumento del riesgo y severidad de la hipertensión, resistencia insulínica, inflamación crónica, daño oxidativo del ADN y

alteraciones en el metabolismo hormonal endógeno (todos ellos mecanismos de la vía obesidad-cáncer) (Arnold M et al, 2016).

La sociedad española para el estudio de la obesidad (SEEDO) establece una clasificación en función del índice de masa corporal (IMC). EL IMC se utiliza para clasificar el estado ponderal de la persona y se calcula a partir de una fórmula: peso (Kg)/talla(m²). No obstante, el IMC puede ser un valor orientativo en algunas situaciones “especiales”, tales como por ejemplo considerar sobrepeso en asiáticos con IMC >23 kg/m² y obesos si su IMC >27,5 kg/m². También existe la posibilidad de sobreestimar el tejido adiposo de personas sanas y activas físicamente con un IMC alto, así como de infraestimarlos en personas ancianas o con pérdida de masa muscular, para lo que se ha propuesto el cálculo de la circunferencia de la cintura, considerándose >88 cm en las mujeres o >102 cm en hombres como medida de la obesidad central o visceral, la cual presenta una asociación más fuerte con el síndrome metabólico (Goodwin PJ y Stambolic V, 2016).

La obesidad conlleva cambios metabólicos, lo cual origina no sólo cambios en el perfil lipídico sino además intolerancia a la glucosa, insulín-resistencia, hipertensión arterial, hígado graso de etiología no alcohólica, apnea del sueño y cambios sistémicos inflamatorios.

El tejido adiposo hace años se consideraba un compartimento para el almacenaje del exceso de nutrientes, es decir un con una función pasiva de almacenamiento, sin embargo, estudios posteriores demostraron que se trata de un órgano activo con actividad endocrina y secretora, de pequeñas moléculas y polipéptidos que pueden enviar señales para coordinar la homeostasis energética (Choi CHJ y Cohen P, 2017).

La insulina es una de las hormonas principales que intervienen en el síndrome metabólico. Es secretada por las células β pancreáticas, implicada en la transición metabólica durante la ingesta promoviendo almacenaje de energía y activando la síntesis proteica. Además, presenta otras propiedades metabólicas tales como estimular el crecimiento celular (Vigneri R et al, 2016). La insulina actúa en diversos tipos celulares a través de su propio receptor, un receptor transmembrana que pertenece a la familia tirosin kinasa. Este receptor se activa por la insulina pero también por otros factores de crecimiento relacionados con la insulina como el Factor de crecimiento derivado de insulina (IGF) IGF-1 e IGF-2. Estudios recientes señalan que la insulina actúa predominantemente a través de su propio receptor (y no el de IGF-1) en muchas células neoplásicas, en las cuales este receptor puede estar sobreexpresado (Unzululu M et al, 2016). Dicho receptor a su vez presenta diversas isoformas, la A que tiene un efecto predominantemente mitogénico se encuentra en

mayor proporción que la isoforma B en las células tumorales, lo que aporta ventajas para el crecimiento de las células malignas expuestas a la insulina. Los mecanismos del papel de este receptor no sólo se relacionan con la sobreexpresión del mismo, además se une al IGF-2 con alta afinidad, por lo que el IGF-2 producido por mecanismos autocrinos/paracrinos tendrá un fuerte poder mitogénico sobre el tumor. También se unen los hemirreceptores formando híbridos con el hemirreceptor del IGF-1, estimulando también el crecimiento celular (Vigneri R et al, 2016). Específicamente, la insulina y el IGF-1 se unen a sus receptores de superficie de membrana y activan las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK (Vigneri R et al, 2016; Iyengar et al, 2015).

Se ha determinado que la hiperinsulinemia incluso en pacientes no obesos o con niveles de glucosa plasmática normales puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer (Unzululu M et al, 2016; Tsujimoto T et al, 2017).

La obesidad central o visceral es la que presenta una asociación más fuerte con el síndrome metabólico. Este tejido adiposo visceral es biológicamente activo secretando múltiples factores que incluyen adipokinas (p. ej leptina y adiponectina) y otras citokinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleukin (IL)-6 que contribuyen a la resistencia insulínica y atraen células inflamatorias (incluyendo al sistema monocito-macrófago), llevando a un estado de inflamación crónico localizado y sistémico que ha sido implicado en cáncer (Goodwin PJ y Stambolic V, 2016; Unzululu M et al, 2016).

En conjunto, estos factores además de la insulina como la leptina, citokinas inflamatorias y el aumento de estrógenos derivado de una aromatización en el excesivo tejido adiposo contribuye al aumento de riesgo en pacientes obesos (Vigneri R et al, 2016).

Como se ha mencionado previamente el tejido adiposo es biológicamente activo, capaz de secretar múltiples sustancias con actividades diversas. Clásicamente las adipokinas más ampliamente conocidas son adiponectina, leptina y adiposina, pero también se ha descrito capacidad de secretar enzimas, lipokinas y vesículas extracelulares. Algunas de las enzimas secretadas como eNAMPT (Visfatin o PBEF) han tenido diversos nombres como el factor de mejora de las colonias pre-B (PBEF) por su papel sinérgico con la actividad de las citokinas que promueven la formación de las colonias pre-B y, Visfatin o el papel propuesto como adipokina visceral enriquecida que se puede unir y activar los receptores insulínicos en estudios en humanos, lo que sugiere su asociación con obesidad y diabetes. Otra enzima señalada es la (PM20D1), enzima secretada también por el tejido adiposo marrón e implicada en la termogénesis; su importancia no es del todo conocida, pero puede servir como marcador de actividad o incluso como posible diana terapéutica al aumentar el gasto

energético. Las lipokinas son tipos de lípidos de señal sintetizados y secretados por los adipocitos. Los ácidos grasos liberados por los adipocitos son fuente de nutriente con rapidez y presentan una unión entre el exceso de tejido adiposo y la resistencia insulínica. Las prostaglandinas PGE2 and PGI2 modulan la lipólisis y vasodilatación. Otras lipokinas recientemente descritas como el ácido palmitoleico y su base conjugada palmitoleato son ácidos grasos monoinsaturados que actúan sobre los macrófagos, en el que además se encontró efecto antiinflamatorio y que puede contribuir al aumento de sensibilidad insulínica en el músculo esquelético y protección contra aterosclerosis. Otras sustancias como los ésteres ramificados de los ácidos grasos hidroxilados (FAHFAs) revelaron que se correlaciona sus niveles con la sensibilidad a insulina y el déficit contribuye a la intolerancia a glucosa (Choi CHJ y Cohen P, 2017).

Además, las vesículas extracelulares secretadas por los adipocitos son un mecanismo de comunicación intercelular, capaces de transportar moléculas bioactivas, generalmente como exosomas para las que derivan del endosoma y microvesículas para las que derivan de membrana plasmática. , las cuales facilitan la comunicación célula a célula transportando moléculas bioactivas como lípidos proteínas y RNA, pudiendo de esta forma comunicarse con células del sistema inmunitario. Un ejemplo de estas proteínas sería aP2 codificada por FABP4, miembro de una superfamilia de proteínas de unión a ácidos grasos conocida por su elevada expresión en adipocitos diferenciados (Choi CHJ y Cohen P, 2017). Otro ejemplo de sustancias secretadas son los micro RNAs (miRNA) que han sido observados en diversos procesos metabólicos de adipogénesis y modelos de inflamación que sugieren un papel diverso en la regulación post-transcripcional (Arner P y Kulyté A, 2015; Choi CHJ y Cohen P, 2017).

A pesar conocerse cada vez mejor los mecanismos y los agentes implicados en estos procesos, son necesarios más estudios para dilucidar y correlacionar completamente sus mecanismos de acción, interrelación entre factores así como para caracterizar completamente las funciones endocrinas y paracrinas del tejido adiposo. Diversas hormonas pueden actuar en el tejido adiposo (Teoh SL y Das S, 2016). Los estrógenos a través de mecanismos complejos pueden estimular la proliferación celular e inhibir la apoptosis así como también estimular la angiogénesis. Los andrógenos parecen tener también un papel aunque no del todo claro. Se ha mostrado que determinadas citokinas pueden activar el receptor androgénico, p. ej interleukin-6 (IL-6), and IGF-1. En la obesidad los niveles circulantes de andrógenos se encuentran disminuídos, por lo que la relación entre la inflamación ligada a obesidad puede contribuir a la activación del receptor androgénico (Iyengar NM, 2015).

El tejido adiposo ejerce sus funciones a través de las adipokinas secretadas por los adipocitos o por los macrófagos (componente del infiltrado inflamatorio del tejido

adiposo (Leal V. O, Mafra D, 2013). Estas adipokinas realizan funciones reguladoras del balance calórico y metabolismo, comunicación con las vías de señalización de la insulina e inflamación y la promoción de la angiogénesis y proliferación celular (Iyengar NM, 2015; Leal V. O y Mafra D, 2013).

En el grupo de las adipokinas clásicas, la Adipsina fue la primera en ser descrita. Serin proteasa circulante cuyos niveles disminuyen marcadamente en la obesidad y cuyo papel fisiológico es enviar señales a las células β pancreáticas para promover la secreción insulínica (Choi CHJ y Cohen P, 2017). No obstante las adipokinas más conocidas y estudiadas hasta el momento son la leptina y adiponectina.

Estudios epidemiológicos y preclínicos señalan hacia un papel protector contra la tumorigénesis de la adiponectina. La adiponectina es codificada por un gen ADIPOQ localizado en el cromosoma locus 3q27. La adiponectina comparte homología con colágenos, factores del complemento, TNF- α . Y el factor específico cerebral cerebelina. Además, existen dos formas de adiponectina. Principalmente es producida por los adipocitos maduros, con una expresión y secreción aumentada durante la diferenciación de los mismos, aunque también se puede encontrar en el músculo esquelético, miocitos cardiacos y células endoteliales. Las mujeres tienen niveles plasmáticos significativamente más altos de adiponectina que los hombres. El TNF- α suprime la secreción de adiponectina en los adipocitos y su producción está regulada también por otras citocinas proinflamatorias como la interleukina-6 (IL-6) (Carbone F, 2012).

En modelos preclínicos adiponectina inhibe la proliferación de células de cáncer de colon, próstata, endometrio y mama (Iyengar NM, 2015) y epidemiológicamente hay evidencia de su relación con algunos tipos de cáncer: colorrectal, mama, endometrio, gastro-esofágico, páncreas, hepático y renal (Dalamaga M et al, 2012). La actividad de adiponectina hacia diversos tejidos promueve efectos metabólicos beneficiosos que incluyen un aumento de sensibilidad a insulina y disminución de la inflamación y aterogénesis (Ohashi K et al, 2012). También es capaz de aumentar la sensibilidad a insulina en el hígado cuyo resultado es una disminución en la producción hepática de glucosa (Choi CHJ y Cohen P, 2017).

Los polimorfismos genéticos de la adiponectina y los genes de los receptores de adiponectina y el ambiente (dieta rica en grasa, inactividad física) se relacionan con hipoadiponectinemia y pueden contribuir al desarrollo de resistencia insulínica, diabetes tipo 2, aterosclerosis y cáncer. La habilidad de la adiponectina para aumentar la sensibilidad a insulina sinérgicamente con las propiedades antiproliferativas hacen que se muestre como potencial biomarcador o diana terapéutica, aunque son necesarios más estudios para poder dilucidar completamente efectos de la

adiponectina en cáncer (Dalamataga M et al, 2012). Alguno de esos estudios ha encontrado resultados contradictorios como un aumento de riesgo de cáncer renal en pacientes con niveles altos de adiponectina observándose en dicho estudio que el papel de la adiponectina en la carcinogénesis no es del todo conocido (Liao LM, 2013), hipótesis que refuerza la idea de que se necesitan más estudios para comprender realmente su papel en la patogenia de la obesidad y estados relacionados con la misma.

Otra de las adipokinas con un papel mayor en el tema de la obesidad es la leptina, producida principalmente por los adipocitos y en pequeños niveles por el epitelio gástrico del fundus, intestino, placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y cerebro. El gen se localiza en el cromosoma 7q31. En humanos normales, además de intervenir en la homeostasis del balance nutricional, media la supresión de las hormonas tiroideas, de crecimiento y reproductoras, también estimula el apetito e inhibe la estimulación del sistema nervioso simpático (Yadav A et al, 2013). El papel importante de la leptina en la obesidad se basa en su implicación en la regulación del apetito y balance energético a través de un mecanismo de feed-back negativo entre el sistema nervioso central (SNC) y el tejido adiposo periférico. La hiperadiposidad rompe este balance y se asocia con niveles elevados de leptina.

La leptina no posee únicamente papel a nivel de control del estado nutricional sino que tiene funciones inmunitarias (Fantuzzi G, 2009), las cuales se interrelacionan en la situación de obesidad. Como citosina puede afectar a la homeostasis tímica y la secreción de reactantes de fase aguda como la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). La leptina une el estado nutricional y las respuestas inmunitarias proinflamatorias T helper 1 (Th1) (Matarese G et al, 2010) y el descenso en la concentración plasmática de leptina durante la deprivación de alimentos que lleva a una función inmunitaria dañada. De forma similar a otras citokinas la leptina promueve la diferenciación de las células Th1 y puede modular el comienzo y progresión de respuestas autoinmunes en algunos modelos de enfermedad en animales (Procaccini C et al, 2012). Otra particularidad de la leptina es que además cruza la barrera hemato-encefálica y media su acción a través de la Janus kinasa (JAK) transductor de señal y activador de transcripción de STAT, vía JAK-STAT3 (Yadav A et al, 2013).

La leptina también ha sido implicada junto a la adiponectina con la angiogénesis. La disfunción endotelial en la obesidad se caracteriza por un aumento de la generación de radicales libres derivados del oxígeno, a lo que contribuyen las células endoteliales y los adipocitos inflamados e hipertrofiados como resultado del estrés producido (Adya R et al, 2015).

Al igual que con la adiponectina, múltiples estudios otorgan a la leptina un papel en el riesgo de desarrollar cáncer, sin embargo muchos de los estudios realizados arrojan resultados contradictorios cuando se parte únicamente el valor de los valores séricos de la leptina, por lo que se ha sugerido que el ratio entre leptina-adiponectina puede ser más un método más preciso de determinar el riesgo de cáncer relacionado con el tejido adiposo (Iyengar NM, 2015, López-Jaramillo P et al, 2014).

También habría que realizar más estudios no sólo sobre dichas adipocinas sino también sobre el perfil de las mismas y la relación con otras hormonas como por ejemplo el patrón de ritmo circadiano en su secreción y la relación con la melatonina, cuyos mecanismos subyacentes bajo sus acciones todavía siguen por establecerse (Szewczyk-Golec K et al, 2015).

A tenor de los efectos del tejido adiposo a nivel metabólico, parece razonable asumir la posible implicación de los fenómenos biológicos descritos en la génesis de cáncer. Sin embargo, existen estudios que plantean no sólo la importancia de la obesidad como tal sino la importancia de la duración de la misma (Peltonen M y Carlsson LMS, 2016), y la disminución del riesgo tras actuaciones médicas como por ejemplo la cirugía bariátrica. Otras connotaciones a tener en cuenta es el mayor riesgo descrito para mujeres que para hombres en el desarrollo de cáncer relacionado con la obesidad (Arnold M et al, 2015).

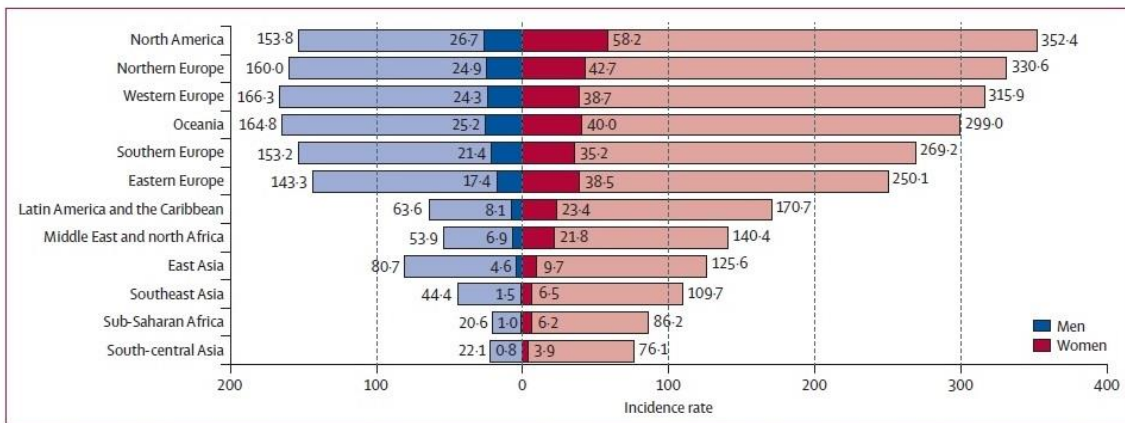


Figura 1.6. Tasa de incidencia estandarizada por edad de los cánceres relacionados con IMC alto y los cánceres atribuibles a IMC alto por 100.000 habitantes en 2012 (Arnold M et al, 2015)

Como se ha visto hasta el momento existe una relación entre obesidad y desarrollo de cáncer. El tejido adiposo ejerce funciones de sistema endocrino a través de múltiples componentes mencionados con anterioridad. Estos componentes ejercen

múltiples funciones que se han explicado, ahora bien, se ha visto que los componentes secretados por el tejido adiposo pueden actuar sobre vías de activación celular implicadas en la génesis de múltiples tumores. Estos cambios también han sido descritos en pacientes diabéticos (Sciacca L et al, 2013).

Leptina y adiponectina son dos de estos componentes con mayor implicación en la génesis tumoral. La leptina induce la progresión a cáncer a través de la activación de las vías PI3K, MAPK, and STAT3. Por el contrario la adiponectina podría ejercer efectos antitumorales disminuyendo los niveles de IGF-1 y señalización mTOR tras la activación de 5_AMP-activated protein kinase (AMPK) y ejerciendo efecto antiinflamatorio por la inhibición de las células B activadas (Vucenik I y Stains JP, 2012).

Como se ha descrito el tejido adiposo del cuerpo humano se asocia con niveles altos de citocinas proinflamatorias, incluyendo prostaglandina E2, TNF- α , IL-2, IL-8, IL-10 y proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP)-1. Las hormonas esteroideas incluyen estrógenos, progesterona, andrógenos y esteroides adrenales que se asocian con el balance energético y la progresión relacionada con la obesidad de algunos tipos de cánceres en hombres y mujeres. El tejido adiposo puede producir estrógenos a través del enzima aromatasa convirtiendo los andrógenos gonadales y adrenales en hombres y mujeres postmenopáusicas (Vucenik I y Stains JP, 2012).

En la tabla 1.6 se muestra el riesgo de diferentes tipos de cáncer y su asociación con la obesidad:

Tabla 1.6. Riesgo de cáncer asociado a obesidad (Teoh SL y Das S, 2016)

Types of cancer	Relative risk		
	Male	Female	Overall
Breast cancer	–	2.52 (≥ 31.1 , post-M)	–
Endometrial cancer	–	2.9 (≥ 30)	–
Kidney cancer			
Renal cell	1.9 (≥ 27.76)	–	–
Renal pelvis	0.5 (≥ 27.76)	–	–
Thyroid cancer	1.14	1.29	–
Liver	–	–	1.89 (≥ 30)
Pancreatic cancer	1.76 (≥ 30)	1.72 (≥ 30)	–
Colon cancer	1.82 (≥ 29)	1.95 (≥ 30 , pre-M) 0.62 (≥ 30 , post-M)	–
Gall bladder	–	–	1.66 (≥ 30)
Prostate cancer			
Low grade	0.82 (≥ 30)	–	–
High grade	1.29 (≥ 30)	–	–

BMI value is indicated within brackets
Pre-M premenopausal, *post-M* postmenopausal


	Cancer incidence (RR per 5kg/m ² increase)		Obese human	Cancer mortality (RR for high BMI [>30, 35 or 40 kg/m ²] vs. normal BMI)	
	♀	♂		♀	♂
Thyroid	1.14	1.33		—	—
Lung	0.80	0.76		0.81	0.67
Breast:				} 2.12	—
Pre	0.92	—			
Post	1.12	—			
Esophagus:				} 2.64	1.94
Adeno	1.51	1.52			
Squamous	0.57	0.71			
Stomach	1.04	0.97		—	—
Liver	1.07	1.24		1.68	4.52
Gallbladder	1.59	1.09		2.13	1.76
Pancreas	1.12	—		2.76	2.61
Colon	1.09	1.24		} 1.46	1.84
Rectum	1.02	1.09			
Kidney	1.34	1.24		4.75	1.70
Endometrium	1.59	—		6.25	—
Ovary	1.03	—		1.51	—
Cervix	—	—		3.20	—
Prostate	—	1.03		—	1.34
Melanoma	0.96	1.17		—	—
Leukemia	1.17	1.08		—	—
Lymphoma	1.07	1.06		1.95	1.49
Multiple myeloma	1.11	1.11		1.44	1.71
All cancers				1.88	1.52

Figura 1.7. Asociación entre obesidad, incidencia y mortalidad por cáncer
(Goodwin P.J y Stambolic V, 2016)

Numerosos estudios y meta-análisis mostraron que la obesidad estaba directamente asociada con el riesgo de cánceres como el de mama (en mujeres postmenopáusicas), endometrio, renal, tiroides, esófago (adenocarcinoma), gástrico, páncreas, vesícula biliar, hígado y colon. Se estimó que el sobrepeso y la obesidad podría llegar al 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y 20% en mujeres en USA, aunque el mecanismo de unión entre obesidad (Teoh SL y Das S, 2016).

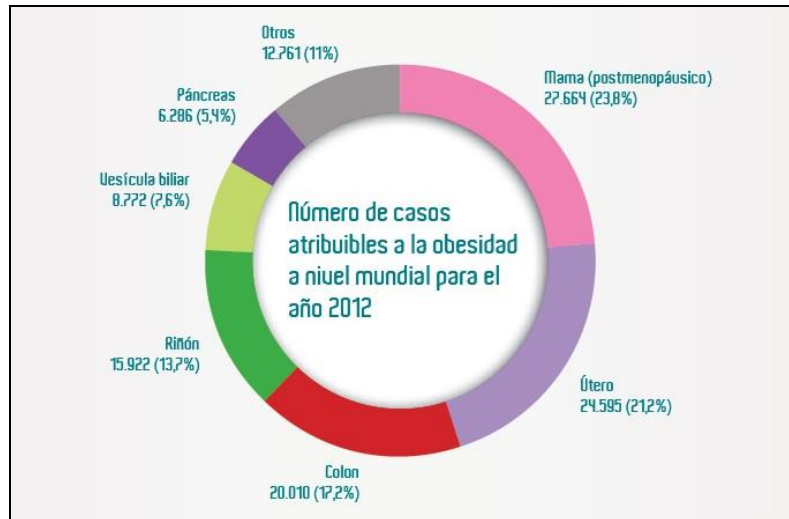


Figura 1.8. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral (Las cifras del cáncer en España 2017. SEOM, 2017)

En los tumores el microambiente es el principal mediador de la inflamación asociada al tumor y contiene fibroblastos, mastocitos y variedad de células del sistema inmune. Los tumores son infiltrados por macrófagos asociados al tumor que son activados y circulan en la sangre en el estado de obesidad, manteniendo un estado inflamatorio en el microambiente tumoral a través de la producción de citocinas dependiente de NF- κ B y mediadores angiogénicos (O'Flanagan C.H et al, 2015).

La obesidad no sólo está implicada en la génesis del cáncer, también participa en la metástasis. Los pacientes obesos tienen un aumento del riesgo de metástasis así como un intervalo libre de enfermedad y supervivencia global disminuidos. Estudios preclínicos han demostrado claramente que la obesidad aumenta metástasis en modelos de melanoma y cáncer de pulmón, pero el mecanismo no está claro (Ackerman S. E et al, 2017).

1.5 Alimentación y cáncer

La dieta tiene especial importancia en la génesis de la obesidad. Al hablar de dieta no sólo se ha de incluir a los nutrientes sino que cobra vital importancia todo lo asociado a la misma, desde los hábitos culinarios, estilo de vida y otros factores no tan evidentes como el coste de la misma; es por esto por lo que se ha visto la relación entre los hábitos alimenticios y cambios sociales. El peso de la publicidad en países desarrollados parece notable, tanto en adultos como en niños, sin embargo, el estudio del impacto de la misma no es del todo concluyente y los resultados son heterogéneos basados en subgrupos, ya que se muestran influenciados por circunstancias tan variables como por ejemplo la “psicología de la nutrición” de cada individuo, el género o el peso (Mills SD et al, 2013). Otros estudios que merecen especial mención son los que hacen referencia al coste de los alimentos. Se ha evidenciado que las dietas de menor coste económico se asocian a un menor consumo de frutas, vegetales, cereales integrales y pescado y mayor consumo de harinas refinadas, grasas sólidas, alcohol y alimentos con azúcares refinados (Rehm CD, 2015).

Como se ha señalado, el comportamiento en relación a la dieta no puede basarse sólo en componentes nutrientes aislados. Se ha postulado establecer unos índices que permitan determinar lo que se considera una alimentación saludable, basado en el efecto sinérgico de los patrones alimenticios comparados con nutrientes o alimentos aislados en los resultados de salud. La revisión y meta-análisis realizada por Schwingshackl y Hoffmann (2015) examinó la asociación entre la calidad de la dieta a través del Healthy Eating Index (HEI), Alternate Healthy Eating Index (AHEI), y la puntuación del Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y el riesgo de mortalidad por todas las causas. Las dietas que obtuvieron mayor puntuación en dichos índices se asociaron con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas, incluyendo cáncer (22%), lo que se ha considerado de alta importancia de cara a salud pública.

A pesar de todos los estudios realizados, el mecanismo exacto sobre cómo un elemento individual afecta al desarrollo de un cáncer no está completamente entendido. El patrón alimentario en la actualidad hace muy difícil el déficit nutricional en los países desarrollados, por contra, hay hiper-abundancia de calorías y macronutrientes en la composición de la dieta, lo que puede llevar a un aumento de la inflamación, disminución del control de las infecciones, aumento de enfermedades alérgicas y autoinmunes y aumento en las tasas de cáncer (Myles IA, 2014). Se sabe que las vitaminas y minerales comparten propiedades anti-oxidantes que sugieren un mecanismo protector sobre el ADN, los cambios asociados al síndrome metabólico

pueden provocar alteraciones múltiples, algunas de las cuales pueden provocar un estado inflamatorio crónico con cambios fisiopatológicos asociados. Además, también se ha postulado la importancia del proceso de metilación en el desarrollo de cáncer y otro fenómeno no menos importante, la disbiosis o cambios en la flora intestinal han sido implicados en la génesis multifactorial del cáncer.

La revisión realizada en estudios epidemiológicos que relacionan las puntuaciones en los índices de calidad alimenticia y el riesgo global de cáncer no han mostrado relación entre éstos, sin embargo, si han mostrado relaciones inversas entre las puntuaciones obtenidas con cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas y cáncer colorrectal. La relación con la mortalidad es menos concluyente lo que sugiere el impacto de factores adicionales en la supervivencia por cáncer (Potter J et al, 2016). La calidad en la dieta se muestra relacionada con el riesgo de cáncer en sitios específicos (Uzunlulu M et al, 2016, Potter J et al, 2016).

1.6 Genética. Genes candidatos

Como hemos observado las causas de la obesidad son múltiples y en su mayoría se asocian a cambios ambientales. Sin embargo, existe implicación genética que determina la susceptibilidad de cada individuo. El estudio del genoma asociado al de la obesidad ha sufrido múltiples avances en los últimos años. El primer polimorfismo de un único nucleótido (SNPs) robustamente asociado a un aumento del IMC fue en 2007 señalado hacia un gen en esa fecha de función desconocida. Ese gen es ahora conocido como gen asociado a tejido adiposo y obesidad (FTO). En la actualidad se conocen múltiples loci asociados (Fall T, Ingelsson E, 2014).

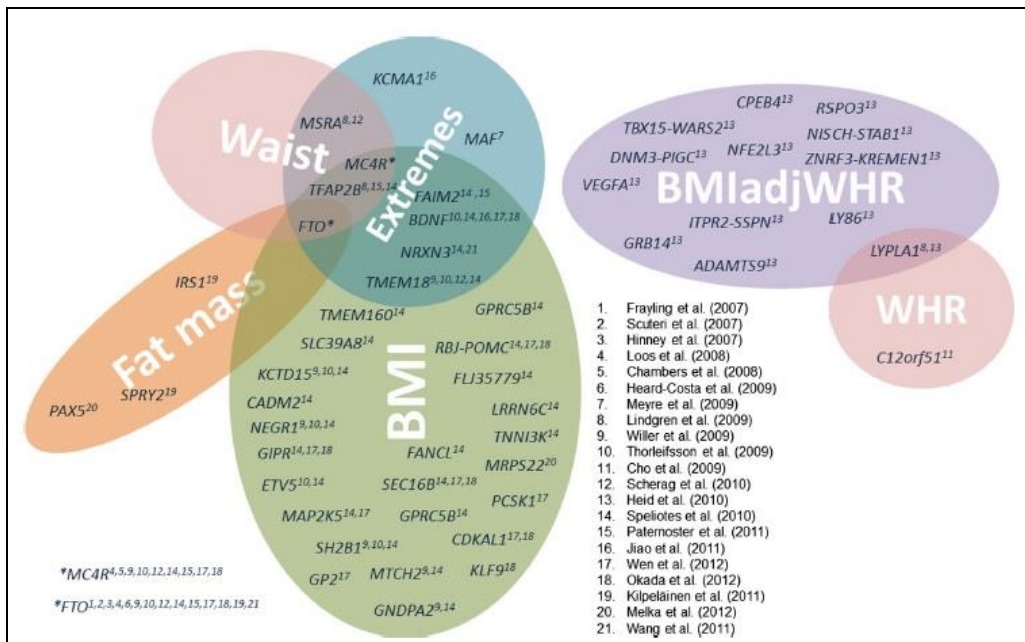


Figura 1.9. Resumen de los loci encontrados por los estudios de amplia asociación del genoma asociados con el Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia de la cintura (waist), índice cintura-cadera (WHR), fenotipos extremos de obesidad (extremes) o IMC ajustado al WHR (tomada de Fall T, Ingelsson E, 2014)

Tras el descubrimiento de la leptina y su rol en la obesidad, se realizaron numerosos estudios. Se confirmaron unas pocas formas monogénicas de obesidad, que no parecieron ser la principal causa de obesidad en la mayoría de individuos. Se considera que los factores genéticos aumentan el riesgo o susceptibilidad de un

individuo cuando está expuesto a un mal ambiente. Tal vez el defecto monogénico más ampliamente estudiado con la obesidad severa incluye componentes de la cascada de señales de la leptina: leptina, receptor de la leptina (LEPR; Ob-R), agouti-related protein (AgRP), receptor 4 de la melanocortina- (MC4R) y el factor derivado de cerebro neurotrópico (BDNF). Por otro lado, la forma más frecuente de obesidad es afectada por alelos frecuentes de algunos o muchos genes. Cada uno por si mismo tiene sólo una pequeña contribución al fenotipo. Con los estudios de amplia asociación del genoma (GWAS), se pudo indentificar un número de genes y loci que contribuyen a las formas poligénicas de obesidad, como por ejemplo: el gen asociado a obesidad y tejido adiposo (FTO), gen inducido por insulina 2 (INSIG2), SH2B proteína de adaptación 1 (SH2B1), dominio con contenido de la tetramerización del canal de potasio 15 (KCDT15), factor de regulación de crecimiento neuronal 1 (NEGR1) y el transportador homólogo mitocondrial 2 (Teoh SL y Das S, 2016).

Los avances en el conocimiento del genoma han propiciado el desarrollo de áreas científicas clave como la epigenética, a través de la cual se estudia el rol del epigenoma en la obesidad. En contraste con las modificaciones genéticas que producen cambios en la secuencia de ADN, los cambios epigenéticos son típicamente reversibles y se refieren a modificaciones químicas del ADN (o de las proteínas cromosómicas asociadas al ADN llamadas histonas) que ocurren en la ausencia de cambio en la secuencia de ADN. Las marcas epigenéticas son heredables a través de la división celular mitótica y pueden alterar la forma en que la transcripción genética es controlada por la célula. Esto ocurre a través de procesos como la adición de grupos metilo al ADN (metilación) y modificaciones postranslacionales a las proteínas histonas como acetilación y metilación (van Dijk SJ et al, 2015).

Se ha mostrado que la nutrición y la dieta son mediadas a través de mecanismos epigenéticos y recientes estudios han eludido que la dieta tanto en cantidad como en cualidad está unida al envejecimiento y a la incidencia y pronóstico del cáncer) (Li Y y Tollefsbol TO, 2011; Mercken et al, 2013; Meeran et al, 2010; Daniel M y Tollefsbol TO, 2015). En algunos tumores, se ha podido relacionar estos cambios epigenéticos con la obesidad, siendo los más representativos el cáncer de mama y el colorrectal (Lund EK et al, 2011; Hair BY et al, 2015; Naushad SM et al, 2014).

La hipótesis del envejecimiento tisular asociado a obesidad es difícil de probar, aunque algunos estudios han demostrado relación con cambios a nivel del hígado (Horvath S, 2014). Por contra, otros estudios describen alteraciones en la metilación en sitios específicos en intervenciones de pérdida de peso (van Dijk SJ et al, 2015), sin embargo se ha señalado que los cambios epigenéticos que se producen no son reversibles a corto plazo (Horvath S, 2014).

El estudio genético de la obesidad muestra además una fuerte interacción con el sexo. Las variables que tienen un efecto de fuerte interacción con factores ambientales pueden ser difíciles de encontrar sólo con el diseño de estudios GWAS para algunos de los SNPs que se han señalado como relacionados con el tejido adiposo corporal, los cuales enteramente no muestran, diferencias respecto a la relación genotipo-fenotipo entre diferentes ambientes (llevando a un menor poder estadístico para ese loci) (Fall T y Ingelsson E, 2014). Esta idea remarca la necesidad de integrar en el conocimiento de dicha patología y sus derivadas, la importancia de la relación entre los factores genéticos y ambientales, tanto por su contribución individual como consecuente a su interacción.

1.6.1 Genes candidatos

La **leptina** es codificada por el gen *ob*. La leptina, producida principalmente por los adipocitos y en pequeños niveles por el epitelio gástrico del fundus, intestinal, placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y cerebro. El gen se localiza en el cromosoma 7q31DNA. En humanos normales, además de intervenir en la homeostasis del balance nutricional, media la supresión de las hormonas tiroideas, de crecimiento y reproductoras, también estimula el apetito e inhibe la estimulación del sistema nervioso simpático (Yadav A et al, 2013). El papel importante de la leptina en la obesidad se basa en su implicación en la regulación del apetito y balance energético (Yan W et al, 2016) a través de un mecanismo de feed-back negativo entre el sistema nervioso central (SNC) y el tejido adiposo periférico. La hiperadiposidad rompe este balance y se asocia con niveles elevados de leptina. La leptina no posee únicamente papel a nivel de control del estado nutricional sino que tiene funciones inmunitarias (Fantuzzi G, 2009), las cuales se interrelacionan en la situación de obesidad. Como citosina puede afectar a la homeostasis tímica y la secreción de reactantes de fase aguda como la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). La leptina une el estado nutricional y las respuestas inmunitarias proinflamatorias T helper 1 (Th1) (Matarese G et al, 2010) y el descenso en la concentración plasmática de leptina durante la deprivación de alimentos que lleva a una función inmunitaria dañada. De forma similar a otras citocinas la leptina promueve la diferenciación de las células Th1 y puede modular el comienzo y progresión de respuestas autoinmunes en algunos modelos de enfermedad en animales (Procaccini C et al, 2012). Otra particularidad de la leptina es que además cruza la barrera hemato-encefálica y media su acción a través de la Janus kinasa (JAK) –transductor de señal y activador de transcripción de STAT (vía JAK–STAT3) (Yadav A et al, 2013; Uddin S et al, 2014).

La leptina también ha sido implicada junto a la adiponectina con la angiogénesis. La disfunción endotelial en la obesidad se caracteriza por un aumento de

la generación de radicales libres derivados del oxígeno, a lo que contribuyen las células endoteliales y los adipocitos inflamados e hipertrofiados como resultado del estrés producido (Adya R et al, 2015).

El desarrollo de la resistencia a la leptina es crucial para el control neuroendocrino de la homeostasis energética, es un sello distintivo de la obesidad, y en los últimos años se ha producido un gran progreso en la investigación y comprensión de las vías celulares de esta hormona (Cui H et al, 2017). Se ha señalado que la leptina induce la progresión a cáncer a través de la activación de las vías PI3K, MAPK, and STAT3 (Vucenik I y Stains JP, 2012), sin embargo, los mecanismos que relacionan la obesidad, leptina y el cáncer todavía son poco conocidos (Liu Y et al, 2015). Diferentes estudios relacionan los niveles de leptina con el desarrollo y la evolución de diferentes tipos de cáncer e incluso se plantea el posible nexo de unión entre la obesidad y el cáncer (Lipsey CC et al, 2016; Ackerman SE et al, 2017). En un reciente meta-análisis realizado en 21 trabajos, sugieren que la leptina podría estar implicada en la patogénesis del cáncer de pulmón y en metástasis tumoral, especialmente en asiáticos (Tong X et al, 2017) y se ha descrito también relación con el cáncer de mama (Yan W et al, 2016).

Además de los niveles de leptina por su relación con la homeostasis energética, y con el desarrollo de la obesidad y la diabetes como ya se han comentado previamente (Cui H et al, 2017), la funcionalidad del receptor de dicha hormona puede jugar un papel fundamental independientemente a los niveles plasmáticos de esta hormona. Como en la leptina, el gen del receptor de la leptina (RLEP) localizado en el cromosoma 1, también se han descrito múltiples polimorfismos que se asocian a diferentes tipos de cáncer principalmente de mama, pero también de pulmón, hematológicos, o de colon (Gu F et al, 2012; Lin HY et al, 2015; Uddin S et al, 2014) y en roedores se ha demostrado que el receptor de la leptina se relaciona con la proliferación de células tumorales y media la señalización en la carcinogénesis colorrectal (Higurashi T et al, 2014).

El gen **CYP1A1** se localiza en el cromosoma 15 (15q22-q24.1), y forma parte de la familia del citocromo P450. Esta enzima catabolizadora tiene un importante papel en la activación/desactivación de varios agentes químicos, incluyendo xenobióticos y hormonas sexuales (Akhtar S et al, 2016), se relaciona con la síntesis de colesterol y esteroides, y con el metabolismo de fármacos, del café, o diferentes metabolitos como los del tabaco, los cuales se asocian con un efecto carcinogénico (Ma Q y Lu AY, 2007). Tiene una función detoxificadora siendo un enzima mayor de fase I (Bag A et al, 2015). CYP1A1 es uno de los miembros de la familia del citocromo p450 que se encuentra principalmente en tejidos extrahepáticos (pulmón, mama, folículos ováricos, etc.) (Bag A et al, 2015) y participa en el metabolismo de un amplio número de xenobióticos, así como también en un pequeño número de sustratos

endógenos (Akhtar S et al, 2016). El enzima CYP1A1 juega un papel en la activación de procarcinógenos como las aminas aromáticas y los hidrocarburos policíclicos, por lo que sus polimorfismos genéticos se han estudiado extensivamente en relación a la susceptibilidad a cánceres inducidos químicamente (Bag A et al, 2015). También se ha descrito en modelos en líneas celulares que su actividad puede ser inducida por algunos compuestos de la dieta como los flavonoides y otros constituyentes de la dieta pueden inhibir su activación (Androutsopoulos VP et al, 2009).

La metilentetrahidrofolato reductasa (**MTHFR**) es la enzima limitante de la velocidad en el ciclo del grupo metilo, ésta cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina. Se ha reconocido que algunas variantes genéticas del gen de la MTHFR conducen a niveles elevados de homocisteína y dificultan la capacidad de procesar folato, porque se encuentran asociadas con deficiencias en la actividad del enzima. Este efecto es reconocido como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, pero algunas variantes de este gen presentan una mayor susceptibilidad a la enfermedad vascular periférica, defectos del tubo neural, enfermedad de Alzheimer o cáncer (Kiseljaković E et al, 2008; Trimmer EE, 2013; Liew SC y Gupta ED, 2015).

La proteína transmembrana 18 (**TMEM18**) es una pequeña proteína de 140 aminoácidos, el gen de esta proteína tiene un origen antiguo, que se encuentra en las plantas y la mayoría de otros organismos eucariotas. En moscas TMEM18 se observó que afecta los niveles de energía a través de la insulina y la señalización del glucagón (Wiemerslage L et al, 2016). TMEM18 puede estar relacionado con el balance energético a través de la represión transcripcional de los genes relacionados con la ingesta de alimentos o el gasto energético, y ha sido asociado con la obesidad, pero además en relación con el cáncer (Abadi A et al, 2016; Speakman JR, 2013), parece ser que este gen se correlaciona con la tumorigenicidad de las líneas celulares derivadas de tumores humanos (Abdullah NM et al, 2009).

El gen nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (**NOD2**), también conocido como CARD15 se localiza en el cromosoma 16q21, se expresa en monocitos, macrófagos, epitelio del tracto digestivo, mama, pulmón y en el riñón y se asocia al proceso inflamatorio crónico y a regular la apoptosis (Kutikhin AG, 2011; Liu J et al, 2014). Un estudio in vivo ha demostrado que NOD2 tiene un papel complejo, implicado tanto en la infección como en la homeostasis. Un nivel equilibrado en la señalización de NOD es crucial para el mantenimiento de la homeostasis inmune (Philpott DJ et al, 2014). Existe evidencia creciente de que la actividad biológica de NOD2 es mucho mayor de lo que se pensaba previamente y que la unión entre la microbiota y la inmunidad mucosa es cada vez más buscada. De hecho, la composición microbiana puede ser un contribuyente importante no sólo a las

enfermedades inflamatorias intestinales (Branquinho D et al, 2016). Este gen ha sido relacionado con enfermedades como la enfermedad de Crohn, pero también con diversas neoplasias como el cáncer gástrico, el de colon, endometrio, mama, ovario, vejiga, pulmón, laringe, etc. (Naser SA et al, 2012; Kutikhin AG, 2011; Ozbayer C et al, 2015).

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas o **PPAR** (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) han adquirido un extraordinario protagonismo en genómica funcional debido a su elevada capacidad de regulación de la expresión de diversos genes y a sus efectos pleiotrópicos. Son una familia de receptores nucleares que, una vez activados por ligandos específicos, actúan como factores de transcripción que modulan la expresión de diversos genes. Las acciones y efectos colaterales de los agonistas de PPAR dependen de su unión con diversas moléculas que actúan como correpresoras o coactivadoras (Laganà AS et al, 2016). El gen PPAR gamma (PPARG) está localizado en el cromosoma 3 (región p25.2), y ha sido asociado con la regulación de la sensibilidad a la insulina y la diabetes, con la homeostasis lipídica y con el desarrollo de la obesidad. PPAR α se expresa principalmente en el tejido adiposo marrón, músculo esquelético, corazón, hígado y mucosa intestinal. PPAR β/δ está presente en el hígado en particular, en el intestino, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético. PPAR γ es el que se ha estudiado más extensamente y se expresa en ambos tejidos adiposos (blanco y marrón), en el hígado, bazo e intestino grueso (Laganà AS et al, 2016). Se han descrito diversos polimorfismos en el PPAR gamma 2, y el Pro12Ala (rs1801282) ha sido el que ha despertado un mayor interés en su asociación con los factores del síndrome metabólico (Mansoori A et al, 2015; Gouda HN et al, 2010). También se ha descrito su participación e implicación en la regulación de la transición epitelio-mesénquima y la interacción con las stem cells en cáncer de colon, aunque los mecanismos siguen siendo desconocidos (Zhang Y et al, 2014).

El coactivador enzimático PPAR 1 alpha (**PPARGC1A** o PPARGC-1 α) es necesario para que el PPARG desempeñe su función, es un factor regulador multifuncional. Actúa como un interruptor molecular para múltiples procesos celulares, incluyendo biogénesis y respiración mitocondrial, gluconeogénesis y transporte de glucosa, glicogenólisis, oxidación de ácidos grasos, remodelación peroxisomal, cambio de tipo de fibra muscular y fosforilación oxidativa. El gen del PPARGC1A está localizado en la región 4p15.1 y se ha relacionado en la regulación de genes asociados al metabolismo energético y ejerce efectos antiinflamatorios (Wu H et al, 2016; Moller DE y Berger JP, 2003). Además, este gen ha sido relacionado en un rol dinámico con el desarrollo del cáncer, implicado tanto en funciones pro y anticáncer como el metabolismo oxidativo, anabolismo celular, regulación del consumo de glucosa, interviniendo en el control de la supervivencia celular, en la angiogénesis y en la capacidad de metástasis (Girnun GD, 2012).

El glutatión es un tripéptido no proteínico constituido por 3 aminoácidos: cisteína, glutamato y glicina, es el principal antioxidante endógeno de las células, pero también juega un papel esencial en el metabolismo y detoxificación de múltiples sustratos como xenobióticos, agentes quimioterápicos y carcinógenos ambientales como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Akhtar S et al, 2016) y en el sistema inmune modulando la proliferación de los linfocitos e incluso regulando la apoptosis, así como en reacciones metabólicas y bioquímicas como la síntesis y reparación del ADN (Diaz-Vivancos P et al, 2015; Marengo B et al, 2016). Por lo tanto, valorando sus funciones cabe pensar la importancia que pueda tener para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Aunque el glutatión no es un nutriente esencial, ya que puede ser sintetizado a partir de los aminoácidos (L-glutamato, L-cisteína, y glicina) en todas las células del cuerpo, pero principalmente es producido en el hígado. El glutatión es catalizado por la glutatión S-transferasa, enzima presente en el citosol, microsomas y las mitocondrias. Sin embargo, esta enzima también es capaz de participar en la conjugación no-enzimática con algunos productos químicos (Diaz-Vivancos P et al, 2015). Tanto los niveles de este enzima como del glutatión están relacionados con el estrés oxidativo, y la capacidad antioxidante de un individuo si varía según los niveles de glutatión o según la funcionalidad del enzima, estarán implicados en la carcinogénesis (Marengo B et al, 2016). Los genes de la glutatión S- transferasa (**GST**) forman una gran familia y se han descrito numerosos polimorfismos asociados a diferentes enfermedades, pero además se han descrito importantes interacciones ambientales con dichos genes como los contaminantes atmosféricos, plaguicidas, metales pesados, fármacos, tabaco y otros carcinógenos (Hollman AL et al, 2016). También la alimentación puede jugar un papel importante en la interacción con estos genes en el mantenimiento de la salud, por ejemplo el consumo de verduras crucíferas ha sido inversamente asociado con el riesgo de cáncer de pulmón, de estómago, colorrectal, vejiga, y otros tipos de cáncer, sin embargo, a pesar del fuerte plausibilidad biológica, aunque la relación con el riesgo de cáncer de mama no está clara (Ge J et al, 2013; Tse G y Eslick GD, 2014; Lam TK et al, 2009). Los isotiocianatos de las verduras inducen la GST, la cual contribuye a la inactivación de varios tóxicos formados durante el estrés oxidativo, parecen ser que su ingesta de verduras favorece una reducción en el estrés oxidativo sistémico y una supresión de la actividad mutagénica y carcinogénica (Tse G y Eslick GD, 2014; Lam TK et al, 2009). En la revisión de Hollman AL y colaboradores (2016) se describen los diferentes genes de la familia de la GST y su implicación en múltiples tipos de cánceres como el colorrectal, mama, próstata, pulmón, hepático, hematológicos, dermatológicos, etc. Aunque existen algunas discordancias en los resultados, el polimorfismo Ile105Val (A313G) del gen GSTP1 parece ser que podría asociarse con un riesgo mayor de cáncer de mama, pero las inconsistencias en las relaciones entre el GSTP1 y el cáncer de mama sugieren que los efectos del genotipo pueden depender de factores ambientales tales como la ingesta de verduras crucíferas (Lee SA et al, 2008).

También esta variante ha sido estudiada en diferentes poblaciones con resultados inconsistentes en relación con el cáncer de pulmón, destacando la variante GSTM1 null (López-Cima MF et al, 2002; Xu CH et al, 2004; Langevin SM et al, 2010) y con el cáncer de colon para dicho polimorfismo y con una interacción con el consumo de fruta para la variante GSTP1 (Ala114Val) (Northwood EL et al, 2010).

El gen GSTM2 también tiene un papel antioxidante, y parece estar directamente relacionado con el GSTM1, ya que en un estudio *in vitro* e *in vivo* se investigó el efecto ante la ausencia de GSTM1, y se observó que su déficit era compensando incrementando los niveles de GSTM2 (Bhattacharjee P et al, 2013). Un estudio a nivel celular demostró que células modificadas para sobreexpresar GSTM2, eran más eficaces en la reducción del carcinógeno benzopireno-diolepóxido, por lo tanto la actividad catalítica de GSTM2 podría tener un papel importante en la eliminación de carcinógenos, reduciendo el daño en el ADN (Weng MW et al, 2005).

La enzima superóxido dismutasa (**SOD**) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno, jugando un papel importante en la defensa antioxidante de la mayoría de las células expuestas al oxígeno. En humanos existen tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular, y sus genes se encuentran localizados en los cromosomas 21, 6 y 4, respectivamente. La dismutasa de cobre / zinc SOD1 se localiza en el citoplasma, el espacio inter-membrana de la mitocondria y el núcleo. El gen de la SOD1 ha sido relacionado principalmente con la esclerosis lateral amiotrófica, se estima que el 20% de casos de esta enfermedad son debidos a mutaciones en el gen SOD1 (Tafari F et al, 2015; Papa L et al, 2014). Por otra parte, hay que tener en cuenta que las células cancerosas tienen niveles elevados de especies de oxígeno reactivo, que son generadas en su mayoría por las mitocondrias, y que varios grupos han descrito que SOD1 está sobreexpresada en cánceres y que la actividad de SOD1 puede ser esencial para mantener los niveles de oxígeno reactivo celular, siendo relacionado este gen con cáncer de vejiga, colon, mama o próstata (Papa L et al, 2014).

Estudios recientes han indicado que la actividad de la superóxido dismutasa (SOD2) puede promover la progresión del tumor al servir como una fuente de peróxido de hidrógeno, la SOD2 puede ser considerada como un antioxidante protector, así como un pro-oxidante durante la progresión del cáncer dependiendo de la acumulación y desintoxicación de H₂O₂. Los estudios epidemiológicos indican que las variaciones alélicas en el gen SOD2 alteran la distribución y las concentraciones relativas de SOD2, por lo que dichas variantes podrían tener un papel importante en la biología tumoral, afectando el riesgo de cáncer y la progresión (Ekoue DN et al, 2017). Diferentes polimorfismo de este gen se han asociado al cáncer, como el linfoma, el cáncer de pulmón o el colorrectal (Kang SW, 2015). También se ha

descrito su relación con la longevidad en el estudio Framingham (Lunetta KL et al, 2007).

La transferencia extracelular de superóxido dismutasa (SOD3) al daño tisular da lugar a un aumento de la cicatrización, aumento de la proliferación celular, disminución de la apoptosis y disminución de la infiltración de células inflamatorias. A nivel molecular, la sobreexpresión in vivo de SOD3 reduce la concentración de aniones superóxido y aumenta la activación de mitógeno quinasa. En el cáncer se ha demostrado que SOD3 incrementa o disminuye la proliferación y supervivencia celular, y se ha observado una correlación entre los niveles de mRNA de SOD3 con el crecimiento de células tumorales (Laukkanen MO, 2016).

El gen **BRCA1** se localiza en 17q21.31. Este gen codifica una fosfoproteína nuclear que actúa en el mantenimiento de la estabilidad genómica y también actúa como supresor de tumores. Esta proteína codificada se combina con otros supresores de tumores, sensores del daño del ADN y transductores de señales para formar un gran complejo proteico con múltiples subunidades llamado el complejo de vigilancia asociado al genoma de BRCA1 (BASC). El producto de este gen se asocia con la RNA polimerasa II y a través del dominio terminal C también interactúa con los complejos de histona deacetilasa. Esta proteína por consiguiente juega un papel en la transcripción, reparación de la doble cadena de ADN y la recombinación. El gen **BRCA2** se encuentra localizado en 13q13.1. La proteína del **BRCA2** contiene varias copias de 70 aas llamado BRC. Estos median la unión a la recombinasa RAD51 que actúa en la reparación del ADN. **BRCA2** se considera un gen supresor de tumores y los tumores asociados pueden presentar pérdida de heterocigosidad (LOH) del alelo nativo. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) señala que la susceptibilidad familiar al cáncer de mama alcanza el 70% de los casos de cáncer de mama familiar y todavía no se explica completamente. La frecuencia estimada de población con mutación de **BRCA 1/2** es 1/800–1/1000 por gen. En general esto equivale a un 15-20% de exceso de riesgo familiar de cáncer de mama. La prevalencia de las mutaciones de **BRCA 1 y 2** en línea germinal varía considerablemente entre grupos étnicos y áreas geográficas. Las mutaciones específicas de poblaciones y mutaciones recurrentes han sido descritas en los judíos Askenazi, Islandia, Holanda, Suecia, Noruega, Alemania, Francia, España, Canadá y países del este y sur de Europa. Las frecuencias de las mutaciones **BRCA 1 y 2** en mama y ovario en pacientes no seleccionados por historia familiar o edad al diagnóstico son generalmente bajas (<1–7% para **BRCA1** y 1–3% para **BRCA2**). Mayor prevalencia se ha asociado con historia familiar de cáncer de mama u ovario, edad joven al diagnóstico, cáncer de mama en varón o tumores múltiples (cáncer de mama bilateral o un cáncer de mama y ovario en la misma paciente). Basado en datos de casos no seleccionados por historia familiar, se ha estimado que los riesgos acumulados medios en portadores de la mutación **BRCA1** a la edad de 70 años son de 65% para cáncer de

mama y 39% para cáncer de ovario. En el caso de BRCA 2 los riesgos fueron de 45% para cáncer de mama y 11% para cáncer de ovario. En cualquier caso, debido a la alta heterogeneidad alélica de estos genes, el riesgo actual conferido por una mutación puntual pueda que diverja de los estimados. El riesgo de cáncer de mama en el varón es elevado para ambos genes, en especial para el BRCA2 (6%). También se ha visto un elevado riesgo para cáncer de próstata, en particular para los portadores de BRCA2, particularmente en hombres < 65 años. Otros cánceres de riesgo aumentado son el cáncer de páncreas (hasta 2%), estómago y cabeza y cuello (Balmaña J et al, 2011). El riesgo acumulado a los 5 años de cáncer de mama para los portadores de la mutación de BRCA1 y BRCA2 fue del 15% y 9% respectivamente. Este riesgo aumenta con el tiempo desde el diagnóstico del primer cáncer de mama, el riesgo a los 10 años aumentó hasta el 27% y 19% respectivamente. El riesgo acumulado a los 5 años fue significativamente menor para los no portadores de mutación BRCA y se mantuvo así los siguientes años (Molina-Montes E et al, 2014). En algunas cohortes se ha mostrado un aumento marcado de la penetrancia de las mutaciones BRCA a través de los años, que se ha pensado refleja un riesgo aumentado relacionado con la historia reproductiva y estilo de vida, aunque las causas exactas permanecen desconocidas (Harvie M et al, 2015). Si la actividad física o un estilo de vida pueden impactar en el riesgo de cáncer o al menos retrasar la edad de aparición modulando niveles hormonales, expresión génica u otros posibles mecanismos esto podría influenciar la práctica clínica (Pettapiece-Phillips R et al, 2015). Los genes BRCA están implicados en mantener la integridad genómica a través de la participación en la respuesta celular al ADN dañado. Variantes y mutaciones de un gen BRCA como proteínas incorrectas estructuralmente o con mal funcionamiento pueden causar una inadecuada o ausente reparación del ADN dañado. El ADN dañado no reparado es un gatillo para la apoptosis, lo que puede afectar a todos los tipos celulares incluyendo a las células vasculares endoteliales y cardiomiocitos, por lo que también ha relacionado a los genes BRCA con patología cardiovascular (Friedenson B, 2005).

Estudios *in vivo* relacionan al péptido YY (**PYY**) con la alimentación. Este péptido es codificado por el gen PYY, siendo un factor endocrino digestivo que circula después de la ingesta (Seip RL et al, 2008). Este péptido está implicado en el control de la ingesta, habiendo sido publicado que en roedores disminuye la ingesta y la ganancia de peso, siendo este mecanismo discutido en la actualidad (Tschöp M ET AL, 2004). En ratones se ha relacionado con el control de la secreción de insulina al ser expresado por las células β de los islotes. Este estudio refleja que el aumento de la secreción de insulina y de la sensibilidad a glucosa no sólo reduciría el tejido adiposo sino que aumentaría también la tasa de intercambio respiratorio, lo que le otorgaría un papel en la modulación de la homeostasis del control de la glucosa (Shi YC et al, 2015). Estudios en mujeres caucásicas han relacionado un SNP del gen PYY con las medidas antropométricas y otro con obesidad infantil y en hombres de India con obesidad severa (Friedlander et al, 2010). Estos hallazgos plantean la hipótesis de que

la obesidad no sólo está definida por el IMC o perímetro abdominal, sino que es un fenotipo complejo que puede deberse a la influencia de la variante sobre otros rasgos de la obesidad, por lo que se ha revisado la asociación de los polimorfismos comunes del gen PYY y la obesidad (Hung CC et al, 2004; Torekov SS et al, 2005; Lavebratt C et al, 2006; Friedlander Y et al, 2010).

Las moléculas de ADN están expuestas al daño por diversos agentes (Müller S, 2017), entre estos las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Whitaker AM et al, 2017). El daño oxidativo inducido al ADN puede ser tanto mutagénico como citotóxico (Schermerhorn KM y Delaney S, 2014) y ha sido implicado en la etiología del cáncer en relación al gen OGG1 (Kryston TB et al, 2011), enfermedades neurodegenerativas (Leandro GS et al, 2015), y el envejecimiento global (Mikkelsen L et al, 2009).

Los radicales hidroxilo reaccionan preferentemente con el átomo C8 de las purinas en el ADN para generar 8-oxo-7,8-dihydroguanina (8-oxoG), 8-oxo-7,8-dihydroadenina (8-oxoA) y formamidopyrimidinas (Fapy) (Boiteux S y Radicella JP, 2000; Boiteux S et al, 2017). La acumulación del ADN cuyo daño no ha sido reparado puede causar inestabilidad genética y tiene efectos deletéreos en la función celular (Seifermann M y Epe B, 2016). 8-oxoG es una clara lesión mutagénica por su propensión a un apareamiento erróneo con A durante la replicación del ADN (Boiteux S y Radicella JP, 2000). La reparación de las bases dañadas oxidativamente ocurre primero por la vía de la reparación de la escisión de bases del ADN (BER). En el primer paso de este tipo de reparación, las bases dañadas son quitadas del ADN por ADN glicosilasas (D'Errico M et al, 2017). La oxiguanina glicosilasa 1 (OGG1) es la ADN glicosilasa humana responsable de quitar el altamente mutagénico 8-oxoG del ADN (Boiteux S y Radicella JP, 2000). El gen de OGG1 se localiza en el cromosoma 3p26.2 y esta región ha sido frecuentemente detectada como borrada en algunos tumores sugiriendo que la pérdida de este gen como una posible contribución a la carcinogénesis (Müller S, 2017; Hagiwara A et al, 2009; Shinmura K y Yokota J, 2011; Arcand SL et al, 2005; Boiteux S y Radicella JP, 2000). El polimorfismo humano del OGG1 más estudiado es el rs1052133 (Ser326Cys), con un cambio en el nucleótido 1245 de C a G en el exón 7, dirigiendo hacia una sustitución de serina a cisteína en el residuo 326 (Dherin C et al, 1999). Esta variante es funcional y se ha mostrado que la proteína Cys326 tiene una capacidad de la 8-hidroxiguanina reparadora más débil que la capacidad de la proteína Ser326 (Smart DJ et al, 2006; Bravard A et al, 2009; Kershaw RM et al, 2012). La desactivación del gen OGG1 o la presencia de una variante menos activa como la Cys236 puede llevar a un mayor riesgo de cáncer y patologías relacionadas con la oxidación (Boiteux S y Radicella JP, 2000; Simonelli V et al, 2013). Consecuentemente este polimorfismo ha sido analizado como un factor de riesgo en diversos cánceres 19-25 como el cáncer de mama, próstata, pulmón, del tracto digestivo en general, colorectal, gástrico, vejiga y

ovario). Los resultados de los meta-análisis de cada localización son heterogéneos (Das S et al, 2016, Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013, Zhang Y et al, 2011, Wang Z et al, 2014), pero en lo que hay mayor consenso es en la significativa asociación del polimorfismo de la Ser326Cys con un gran riesgo de cáncer global cuando las distintas localizaciones son agrupadas (Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2016), por lo que el grupo de Zou en un meta-análisis que incluyó 152 estudios de casos y controles, concluyeron que la variante Cys estaba fuertemente asociada con un mayor riesgo de cáncer. Interesantemente, el riesgo de cáncer era mayor en sujetos homocigotos para la variante Cys, sugiriendo un comportamiento recesivo (Zou H et al, 2016).

2

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La hipótesis de trabajo es la siguiente:

El cáncer es una enfermedad multifactorial, resultado de la interacción entre la susceptibilidad genética y de factores ambientales, entre los cuales la dieta, la actividad física, el estrés, los acontecimientos vitales, así como el consumo de tabaco y de alcohol, desempeñan un papel fundamental. La dieta mediterránea, además de disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares (objetivo primario del estudio PREDIMED), ejercerá un efecto protector disminuyendo la incidencia y mortalidad por cáncer en los participantes del estudio PREDIMED. Además la dieta mediterránea modulará los efectos de determinados polimorfismos genéticos asociados con un mayor riesgo de cáncer, contrarrestando esta mayor susceptibilidad.

2.2 Objetivos

El objetivo principal de esta tesis es analizar los efectos de la dieta mediterránea y de sus principales componentes en el desarrollo del cáncer, y sus posibles interacciones con factores ambientales y genéticos en el estudio PREDIMED.

El objetivo general presentado anteriormente puede desglosarse en los siguientes objetivos concretos:

- 1) Analizar las variables ambientales y del estilo de vida asociadas al cáncer (sexo, edad, nivel de estudios, situación laboral, número de hijos, consumo de tabaco, consumo de alcohol, actividad física y consumo de alimentos).
- 2) Estimar la prevalencia de diversas variantes genéticas en distintos genes asociados con el cáncer.
- 3) Estudiar la asociación a nivel basal entre la adherencia a la dieta mediterránea (medida a través de una escala validada desarrollada en el estudio PREDIMED) y su

principales componentes, con la prevalencia del total de tumores malignos al inicio del estudio (basal) en el nodo de Valencia (n=1.094) tras ajustar por otras variables del estilo de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, etc.).

4) Analizar la asociación a nivel basal entre polimorfismos genéticos seleccionados en genes candidatos (se seleccionaran tras estudio bibliográfico incluyendo los principales genes descubiertos mediante GWAs, así como los genes candidatos clásicos relacionados con las principales localizaciones de cáncer) y los tumores malignos detectados basalmente. También se estudiarán las interacciones gen-dieta a nivel basal y otras interacciones gen-ambiente con el consumo de tabaco-alcohol, etc. en el nodo de Valencia.

5) Detectar los casos incidentes de los distintos tumores malignos a lo largo de más de 8 años de seguimiento de pacientes de alto riesgo en el estudio PREDIMED-Valencia y analizar su asociación con la intervención con dieta mediterránea de manera prospectiva en este ensayo clínico controlado y randomizado, analizando también la asociación de la intervención dietética con la mortalidad por tumores malignos al final del periodo de seguimiento.

6) Estudiar la modulación por polimorfismos genéticos de los efectos de la dieta mediterránea en la incidencia/mortalidad por tumores malignos a lo largo del seguimiento en el nodo de Valencia y analizar la replicación de los hallazgos obtenidos en el total de los 7447 participantes reclutados en los demás nodos participantes en el estudio PREDIMED.

7) Integrar todos los resultados obtenidos a través de los objetivos anteriores para estimar la contribución genética y ambiental al desarrollo de las neoplasias.

3.1 Introducción

El estudio llevado a cabo en esta tesis es fruto de un trabajo multidisciplinar para la obtención de las conclusiones generales. A lo largo del proyecto, tras el reclutamiento de participantes en los diversos centros de salud de la Comunidad Valenciana, se recopiló la información y se realizaron las mediciones necesarias para poder llevar a cabo este estudio. Para realizar esta tesis, la doctoranda ha tenido la oportunidad de participar en el seguimiento de los participantes del estudio, así como recopilar la información y verificar los casos de individuos con cáncer. Además, ha realizado el análisis estadístico de los datos recopilados.

3.2 Estudio PREDIMED

PREDIMED es un ensayo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, simple ciego y controlado de intervención para proporcionar el máximo nivel de evidencia científica sobre los efectos beneficiosos de una dieta tipo mediterránea en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular llevado a cabo en varias comunidades autónomas (Estruch R et al, 2006). El estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el periodo 2003-2005 (referencia G03/140). En el año 2006 el ISCIII estableció una nueva estructura de investigación, el CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBER obn) (referencia CB06/03/0035), en la que entraron a formar parte la mitad de los grupos originales incluido en nodo PREDIMED-Valencia. La otra mitad de los grupos originales y cinco más adicionales formaron una nueva red de investigación (RTIC RD 06/0045). Nuestro grupo también consiguió ayudas económicas a través de convocatorias de otros organismos públicos y privados (destacando las referencias PI052368, GVACOMP2006-109, ISCIII2011-PI02505, GVACOMP2013-165 y GV2016-141).

El nodo de Valencia (PREDIMED-Valencia) está constituido por el grupo EPIGEM (Epidemiología Genética y Molecular), cuyos integrantes están

vinculados a la labor docente e investigadora en el Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública en la Facultat de Medicina de la Universitat de València.

En la siguiente tabla se muestra la referencia de los 16 grupos de investigación participantes en el estudio PREDIMED, 11 fueron nodos reclutadores y 5 fueron nodos específicos de laboratorio:

Tabla 3.1. Nodos participantes en el estudio PREDIMED

NODOS PARTICIPANTES
*Barcelona, Universidad de Barcelona, Hospital Clínic (IDIBAPS)
*Barcelona, Institut Municipal de Investigació Mèdica (IMIM)
*Pamplona, Universidad de Navarra
*Valencia, Universidad de Valencia (EPIGEM)
*Málaga, Universidad de Málaga (NUTR_ANDAL)
*Sevilla, Centro de Atención Primaria
Sevilla, CSIC
*Mallorca I, Universidad de Baleares
*Tarragona, Universidad Rovira y Virgili (NURETA)
*Vitoria, Hospital Txagorritxu
*Las Palmas, Universidad Gran Canaria
*Barcelona, Hospital Bellvitge
Mallorca, Universidad de las Islas Baleares
Barcelona, Universidad de Barcelona Facultad Farmacia (An_UB)
Vitoria, Universidad de País Vasco, Facultad de Farmacia
Barcelona, Universidad de Barcelona, Facultad de Ciencias

*Centros reclutadores de participantes e intervención dietética

El reclutamiento del estudio PREDIMED se realizó a través de centros de atención primaria y cada nodo tenía asignado el reclutamiento de 1000 participantes que cumplieran unos criterios de inclusión determinados que se muestran posteriormente, caracterizados por tener un alto riesgo de sufrir complicaciones vasculares (pero sin haber padecido ningún evento cardiovascular al inicio del estudio). Los participantes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos, dos de ellos son grupos con una intervención nutricional con Dieta Mediterránea (DMed), uno suplementado con aceite de oliva virgen (AOV) y otro suplementado con frutos secos (FS), y un tercer grupo (grupo control) con una

intervención nutricional basada en una dieta baja en grasas según las recomendaciones tradicionales de la American Heart Association (AHA) (Krauss RM et al, 2000).

Tras proponer a los participantes su inclusión en el estudio PREDIMED y aceptar tras haber explicado el mismo y haber comprendido la información, se obtuvo el consentimiento informado. Se determinaron a través de cuestionarios los datos de las variables de interés: demográficas, estilo de vida y alimentación, todo ello a través de cuestionarios estandarizados. Además se realizó desde la visita basal y en las posteriores visitas de seguimiento, la exploración física con medida de la presión arterial, recogida de muestras biológicas y registro de los datos antropométricos (peso, talla, medida de cintura y cadera).

El estudio PREDIMED comenzó en Junio de 2003, realizando en primer lugar un estudio piloto (Estruch R et al, 2006) y tras comprobar la viabilidad del mismo se prosiguió el reclutamiento hasta Diciembre del 2008. Finalmente en el estudio PREDIMED se alcanzó la cifra de 7447 participantes, de ellos 1094 fueron reclutados por el nodo PREDIMED-Valencia. El seguimiento de estos participantes debía durar un periodo de entre 3 a 5 años para detectar la aparición de eventos (periodo de intervención activa), aunque posteriormente se ha realizado el seguimiento de los participantes sin realizar intervención alguna.

Este trabajo se ha realizado fundamentalmente con los participantes PREDIMED-Valencia, analizando los datos obtenidos a nivel basal utilizando un diseño transversal y con los datos del seguimiento prospectivo, en los que se ha podido testar de manera prospectiva la incidencia de cáncer, así como testar los efectos de los factores ambientales y la modulación de los efectos genéticos. También se ha trabajado con todos los pacientes PREDIMED para unos análisis específicos al disponer de un mayor tamaño de muestra. Este diseño ha sido aplicado para la elaboración de la tesis doctoral, ya que la política de uso de datos del PREDIMED aconseja preferentemente trabajar con los datos de un solo nodo en los que se haya involucrado más el doctorando/a.

3.2.1 Selección de participantes

En este punto se presentan los criterios de inclusión y de exclusión seguidos en el proceso de reclutamiento del estudio PREDIMED, así como la posibilidad voluntaria de retirarse del ensayo.

3.2.1.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos aquellos hombres entre 55 y 80 años y mujeres entre 60 y 80 años, sin ECV documentada (cardiopatía isquémica, angina de pecho o infarto agudo de miocardio reciente o antiguo, accidente cerebrovascular o vasculopatía periférica) y que presentaron además:

- Diabetes Mellitus tipo 2: Paciente tratado con insulina o hipoglucemiantes orales; glicemia basal > 126 mg/dl, o glicemia casual > 200 mg/dl con síntomas de diabetes tipo 2 o un test de tolerancia oral a la glucosa con glicemias > 200 mg/dl en dos determinaciones, o reuniesen tres o más de los siguientes factores:

- Tabaquismo: Fumadores de más de 1 cigarrillo al día. A efectos de criterio de inclusión en este estudio se consideraron como fumadores aquellas personas que hubiesen dejado de fumar en el último año.

- Hipertensión arterial: Sujetos con presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mm Hg sin tratamiento o aquéllos que siguiesen tratamiento hipotensor independientemente de sus cifras tensionales.

- Hipercolesterolemia: Sujetos con cifras de LDL-colesterol superior a 160 mg/dl sin tratamiento o aquellos que siguiesen un tratamiento hipolipemiante independientemente de sus cifras de LDL-colesterol.

- Cifras de HDL-colesterol superiores a 40 mg/dL, con o sin tratamiento hipolipemiante. En caso de HDL-colesterol superior a 60 mg/dl, se restó uno al número total de FR vascular.

- Sobrepeso u Obesidad: IMC superior a 25 kg/m².

- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz: Familiares de primer orden varones menores de 55 años o mujeres menores de 65 años.

3.2.1.1 Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos sujetos que no cumpliesen con los requisitos del protocolo o que presentasen alguno de los siguientes criterios:

- Dificultad para cambiar los hábitos alimentarios

- Baja probabilidad de realizar cambios dietéticos, según el modelo de estados de cambio de Prochaska et al (1983).

- Imposibilidad de seguir una DMed controlada (incluidos los motivos religiosos) o de poder masticar o tragar los alimentos (por ejemplo, dificultad para consumir frutos secos)
- Pacientes institucionalizados, que no realizaran una vida autónoma o no pudiesen mantenerse en pie.
- Pacientes sin residencia fija en los últimos años o con imposibilidad de poder atender a los controles semestrales.
- Antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a algún componente del aceite de oliva o de las nueces.
- Enfermedad médica grave que limitase su capacidad de participación en un estudio de intervención dietética (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales con intolerancia a las grasas, neurológicas, psiquiátricas, endocrinas descompensadas, tumorales) o que se estimara una esperanza de vida inferior a 1 año. Los pacientes con patología inflamatoria aguda (por ejemplo, neumonía) podían participar en el estudio transcurrido 3 meses a la curación de su enfermedad.
- Pacientes con un IMC superior a 35 kg/m².
- Enfermos inmunodeprimidos o con infección por el VIH.
- Enfermos alcohólicos crónicos o adictos a drogas.
- Pacientes que hubiesen recibido fármacos en fase de investigación durante el último año.
- Analfabetismo

3.2.2 Reclutamiento de los participantes

En los centros de Atención primaria, través de los médicos se reclutó a los pacientes desde la consulta. Se presentó el protocolo del estudio PREDIMED a los pacientes que eran candidatos al cumplir los criterios de inclusión del estudio. Previo consentimiento se facilitaron los teléfonos de contacto de dichos participantes a los investigadores, los cuales ya se encargaban de contactar para organizar las visitas en su centro de salud.

A los participantes que aceptaron y firmaron el consentimiento informado del estudio se les asignó un código compuesto de 10 dígitos en el que los dos primeros hacían referencia al nodo reclutador, los dos siguientes al centro de salud en el que estaba adscrito el participante, los dos siguientes al médico de atención primaria del participante, los dos siguientes al número de participante y los dos últimos a la visita correspondiente, de forma que los dos dígitos del código del participante que variaron a lo largo del estudio son los dos últimos (01 en la primera visita, 02 en el caso del estudio piloto, 0, si se trata de la visita del primer año, 04 en el segundo año y así sucesivamente). La importancia del código radica en que garantizaba el anonimato del participante y además permitía una correcta identificación, no sólo de los cuestionarios sino también de las muestras biológicas al colocarse también en éstas.

Tras el estudio piloto continuó el reclutamiento que finalizó en 2008. Durante este periodo de tiempo se reclutaron 1094 participantes en el nodo de Valencia, pero la intervención activa de los pacientes finalizó en junio de 2011 y posteriormente se realizó el seguimiento sin intervención para determinar los eventos.

3.2.3 Aspectos éticos del estudio

3.2.3.1 Consentimiento informado

Los participantes firmaron voluntariamente el impreso de consentimiento informado después de que se le explicara la naturaleza del estudio y hubiesen comprendido la información, antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el mismo.

3.2.3.2 Comité de Ética

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética de los Centros participantes y se redactó de acuerdo con los principios fundamentales la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, y de la Declaración de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos. Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos, aplicando herramientas para ello, y se utilizaron los resultados generados únicamente para los objetivos del proyecto.

3.2.3.3 Retirada del estudio

Todos los participantes tenían derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello les supiese perjuicio alguno. Los investigadores podían retirar a un sujeto del estudio si considerasen que fuese necesario por cualquier motivo, como reacciones adversas o incumplimiento del protocolo.

3.2.4 Recopilación de datos de los participantes

La obtención de variables demográficas, socio-económicas, de estilo de vida, antropométricas, clínicas, bioquímicas, así como la obtención de muestras biológicas se realizó en el centro de atención primaria. En la visita inicial se asignó aleatoriamente a cada participante a uno de los tres grupos de intervención nutricional (dos con Dieta Mediterránea y uno con dieta baja en grasa). A los dos grupos de Dieta Mediterránea, además de la educación nutricional adecuada para realizar esta dieta, se les proporcionó aceite de oliva virgen extra o frutos secos según el grupo correspondiente, para facilitar el cumplimiento de estas recomendaciones. El grupo de Dieta Mediterránea con Aceite de Oliva Virgen (AOV) se les proporcionó 1 litro a la semana para su utilización tanto en el cocinado de alimentos como en su aliño y el grupo de Dieta Mediterránea con Frutos secos (FS) recibió la cantidad correspondiente a la ingesta de 30 g al día de una mezcla de nueces y almendras. Se citó a los pacientes posteriormente durante el periodo de seguimiento cada 3 meses, de forma que se reforzaran y recordasen las recomendaciones dietéticas que debían seguir y además para realizar, en el caso correspondiente, el reparto del aceite de oliva o de los frutos secos. El proceso comenzaba con la citación del paciente en el centro de salud, se realizaba la extracción de sangre y se obtenían las medidas antropométricas y de presión arterial por la enfermera y, a continuación, se procedía a la entrevista con la dietista la cual se encargaba de la administración de los cuestionarios correspondientes.

3.2.4.1 Recopilación de datos mediante cuestionarios

La obtención de los datos ambientales se realizó a través de cuestionarios para recoger variables de interés. En la visita basal o inicial los cuestionarios realizados eran: cuestionario de inclusión, cuestionario general, cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea de 14 puntos y cuestionario de actividad física.

- Cuestionario de inclusión:

Mediante este cuestionario se comprobó si el participante cumplía los criterios de inclusión y además, no presentaba ningún motivo de exclusión. Así pues, incluyó preguntas a partir de las cuales se podía valorar especialmente la capacidad del participante para poder seguir un determinado tipo de dieta como la mediterránea, interés de participación en el estudio, su grado de compromiso y disponibilidad para acudir a las visitas de seguimiento y sesiones de intervención que se le indicasen, así como, si el participante había sufrido, en el pasado, algún evento cardiovascular. Por otro lado, se incluyeron preguntas relacionadas con todos los factores de inclusión, edad, sexo, diabetes tipo 2, niveles de colesterol, presión arterial, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, tabaquismo y sobrepeso u obesidad.

- Cuestionario general:

Este cuestionario recogía datos demográficos y socio-económicos de los participantes, como son lugar de nacimiento, estado civil, grado de escolarización y situación laboral. También incluía antecedentes familiares de enfermedades tales como cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y cáncer. También hacía referencia al consumo de alcohol, consumo de tabaco, a enfermedades sufridas y medicaciones recibidas. Por otro lado, introducía dos ítems relacionados con la última ingesta de AOV y la última ingesta de bebida alcohólica o vino.

- Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario (CFCA):

El CFCA es un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos con el fin de calcular dicha frecuencia en un año. Está compuesto por 137 preguntas y la frecuencia de consumo se midió de “nunca o casi nunca” hasta “más de 6 veces al día”. Incluyó la frecuencia diaria, semanal o mensual durante el último año de consumo de un listado de alimentos comunes, como productos lácteos, cereales o féculas, verduras y hortalizas, legumbres, huevos, carnes, embutidos, pescados y mariscos, aceites y grasas, fast food, alimentos enlatados, frutas, frutos secos, dulces, pastelería y bollería industrial y bebidas no alcohólicas y alcohólicas. Además, se añadió la toma de vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides) en el último año. Este cuestionario es una adaptación del cuestionario realizado por (Martin-Moreno JM et al, 1993) y ha sido validado (Fernández-Ballart J et al, 2010). A través de los datos recogidos mediante tablas de composición de alimentos se estimó la ingesta de diferentes nutrientes

(proteínas, hidratos de carbono, lípidos y sus tipos, vitaminas, minerales, fibra, etc.).

La información sobre la ingesta de proteínas, hidratos de carbono y grasas se han obtenido en valores absolutos (g/día) y con la proporción de la energía proveniente de ésta con respecto del aporte total de energía. Se han calculado para cada individuo las proteínas totales, los hidratos de carbono totales, las grasas totales, los ácidos grasos saturados (SAT), ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Estas variables se han analizado como magnitudes continuas y categóricas. Como variables categóricas, se han clasificado los sujetos en dos grupos según el valor medio de la población o según las recomendaciones nutricionales ($SAT \geq 10\%$). Además, se obtuvieron las ingestas en forma de variables continuas de colesterol, ácidos grasos omega-3 de origen marino y no marino, ácido alfa-linolénico, y ácido linoleico. La información de la ingesta de fibra, minerales (sodio, potasio, magnesio, fósforo, calcio) y vitaminas (tiamina, ácido fólico, B6, B12, B2, C, E, y D) se ha analizado como variables continuas.

Se ha calculado el consumo de alcohol en g/día de acuerdo con lo que cada individuo ha informado sobre las bebidas alcohólicas consumidas en forma de variable continua. Los sujetos se han dividido en dos categorías: los no bebedores, quienes no han informado de ningún consumo de bebidas alcohólicas; y los bebedores, quienes sí que informan del consumo de bebidas alcohólicas. Por otro lado, según el consumo total de alcohol y los niveles establecidos para cada sexo a nivel internacional, se clasificaron los individuos en abstemios cuando la ingesta fue de 0 gr/día, en consumo moderado cuando consumían alcohol hasta 26,4 gr/día en los hombres y hasta 13,2 gr/día en las mujeres, y consumo alto cuando la ingesta de alcohol fue igual o superior a 26,4 gr/día en los hombres y de 13,2 gr/día en las mujeres (Pearson, 1996; Overvad et al, 2013). Dicha clasificación se ha utilizado previamente en el estudio PREDIMED (Corella et al, 2001).

- Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea de 14 puntos:

A través de este cuestionario se evaluó el grado de cumplimiento de la Dieta Mediterránea. Está formado por 14 ítems de manera que si el participante consigue 14 puntos significa que consume una dieta tipo mediterráneo calificada como óptima. Los diferentes ítems hacen referencia al consumo de AOV, verduras, hortalizas, frutas, carnes rojas, blancas y embutidos, grasas, bebidas carbonatadas y/o azucaradas, vino, legumbres, pescados y mariscos, repostería comercial, FS, cereales y de condimentos con tomate, ajo, cebolla y hierbas aromáticas. El cuestionario ha sido validado en población española (Schröder H et al, 2011). A partir de este cuestionario se clasificaron los participantes en aquellos que

consumían una dieta con alta adherencia a la DMed e individuos con una dieta con baja adherencia a la DMed. El punto de corte para realizar esta clasificación fue la media del total de puntos hallada en el total de la población. Dicha media fue de 9 ± 2 puntos, de modo que aquellos que obtuvieron 9 o más puntos en el cuestionario se incluyeron en el grupo de alta adherencia a la DMed. Los individuos que presentaron puntuaciones por debajo de 9 se incluyeron en el grupo de baja adherencia a la DMed.

- Cuestionario de actividad física:

Para la evaluación de nivel de actividad física realizada por el participante, se utilizó la adaptación española del Cuestionario de Actividad Física durante el Tiempo Libre de Minnesota (CAFTLM), el cual ha sido validado (Elosua R et al, 1994). Incluye las actividades físicas realizadas en el último mes y en el último año, y el tiempo de práctica de cada una de ellas. Las actividades que componen este cuestionario se dividen en diferentes grupos: andar, ejercicios de mantenimiento general, actividades acuáticas, actividades de invierno como esquí, deportes, actividades de jardín, reparaciones caseras (bricolaje), caza y pesca. Cada actividad está perfectamente definida para asegurar una correcta evaluación del ejercicio físico que realiza el paciente. Además, para asegurar la uniformidad de la información recogida se considera que un mes tiene 4 semanas, un año tiene 48 semanas, cada año tiene 240 días laborables, un mes tiene 22 días laborables, un año tiene 100 días de fin de semana. Por otro lado, se ha establecido un tiempo estandarizado para las siguientes actividades: subir escaleras, cada piso = 1/2 minuto, una partida de billar = 10 minutos, un set de tenis individual = 20 minutos, un set de tenis dobles = 15 minutos, golf 9 hoyos = 90 minutos.

A partir de este cuestionario se clasificaron los participantes en sedentarios y no sedentarios. El criterio de clasificación se basó en las recomendaciones realizadas por la American College of Sport Medicine y la AHA para mayores de 65 años o para adultos entre 50 y 64 años con condiciones crónicas clínicamente relevantes (Nelson ME et al, 2007). Estas recomendaciones consideran que se mejora o mantiene la salud cuando se realiza actividad aeróbica de moderada intensidad al menos 30 minutos 5 días a la semana o actividad de intensidad alta 20 minutos, 3 días a la semana, sin incluir las tareas domésticas cotidianas. Puesto que se trata de individuos de avanzada edad en las actividades de moderada intensidad se han incluido actividades como pasear o caminar deprisa, ejercicio en casa y, se consideraron actividades de alta intensidad ejercicios como nadar, trotar, aeróbic, aquagym, andar campo a través, cavar en el huerto, ir en bicicleta (Nelson ME et al, 2007).

3.2.4.2 Recopilación datos antropométricos

En el cuestionario general había un apartado destinado a la exploración física en la que se recogían los datos antropométricos como son la talla, el peso, el perímetro de cintura y cadera. Además se realizaba la medición de la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca. El protocolo utilizado para tales medidas se explica a continuación.

- Medición de la talla:

La medición de la talla se realizaba con un tallímetro estándar, preferiblemente de brazo móvil. Se descalzaba previamente al participante, y debía quitarse su chaqueta. Los participantes debían estar en una superficie firme y lisa. Se colocaban de espaldas al tallímetro, apoyando los talones, nalgas y brazos. La cabeza debía estar en el plano horizontal y con los pies/tobillos juntos. Se desplazaba el brazo móvil del tallímetro hasta que se apoyaba sobre la superficie de la cabeza, formando un ángulo recto con el brazo móvil del tallímetro. Los valores se expresaron en centímetros, redondeando a 1 cm.

- Medición del peso:

Se utilizó una báscula calibrada previamente, que estaba colocada en una superficie firme y lisa. El participante se situaba en el centro de la misma y debía vestir ropa ligera sin peso superfluo, sin zapatos, chaquetas o abrigos. El peso se expresó en Kg con un decimal, redondeando al valor de 100 gramos.

- Medición del perímetro de la cintura:

Se utilizó una cinta métrica. El participante se colocaba en bipedestación y manteniendo la cabeza recta, con los brazos a ambos lados del cuerpo. Se midió el perímetro abdominal en espiración en el punto intermedio de la línea trazada entre la última costilla y la cresta ilíaca. Se aseguraba que la cinta está al mismo nivel por delante y por detrás. Se anotó en escala de 0.1 cm.

- Obtención del Índice de Masa Corporal:

El Índice de Masa Corporal (IMC) se ha calculado mediante la fórmula de Quetelet: $IMC (Kg/m^2) = peso (Kg)/(talla(m))^2$

Se ha considerado un individuo con sobrepeso con $IMC \geq 25 Kg/m^2$ y obeso con $IMC \geq 30 Kg/m^2$.

3.2.4.3 Valoración de los eventos

Tras el diagnóstico de un evento, se realizó un informe adjuntando la información necesaria para que fueran revisados y certificados por el Comité de Eventos. Hubo 3 periodos de seguimiento para la declaración de eventos, el primero los ocurridos desde 2003 hasta diciembre del 2010, el segundo hasta julio del 2012 y el último fue hasta noviembre del 2014. Este comité revisó la documentación de los casos sin saber a que grupo de intervención pertenecían. Se diferenciaron en dos tipos de eventos:

- *Eventos primarios*: Muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral no fatal.
- *Eventos secundarios*: Muerte por cualquier causa, muerte por cáncer, angor que conlleve la práctica de una técnica de revascularización, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, cáncer, cataratas, demencia, y otras enfermedades degenerativas.

3.2.5 Obtención de las muestras biológicas

Tras contactar telefónicamente con los pacientes, se concertó una cita en su centro de salud, advirtiéndoles que debían acudir en ayunas para la extracción de sangre. Junto con la recopilación de todos estos datos antropométricos y ambientales, durante la visita se procedió a la obtención de muestras biológicas para la posterior determinación de parámetros bioquímicos generales así como la extracción del ADN y su posterior análisis genético. Dicha extracción de sangre venosa periférica se realizó por personal cualificado.

Una vez extraídas las muestras se mantuvieron en frío para su transporte al laboratorio de la Clínica Quirón de Valencia para las determinaciones bioquímicas o al laboratorio de la Facultad de Medicina para procesarlas para el análisis genético. Posteriormente, tras alicuotar y codificar las muestras según un protocolo establecido, se almacenaron a -80°C para futuros análisis.

El análisis de parámetros bioquímicos como el colesterol, LDL, HDL, triglicéridos y glucosa se determinaron en un analizador Beckman CX-7. Estos análisis se realizaron en el laboratorio de bioquímica de la Clínica Quirón de

Valencia. Se analizaron pruebas con muestras duplicadas para testar los resultados obtenidos en el laboratorio.

3.2.6 Análisis bioquímico

A partir del análisis bioquímico se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de glucosa, CT, HDL, LDL y TG. Las determinaciones se realizaron en el laboratorio bioquímico de la Clínica Quirón de Valencia en el nodo de Valencia. La determinación del CT, HDL y TG se realizó por métodos enzimáticos en un analizador Beckman CX-7. La glucemia se determinó por método enzimático de adaptación de deshidrogenasa de la hexoquinasa-glucosa 6 fosfato. El LDL se obtuvo mediante la aplicación de la fórmula de Friedwald WT et al (1972), válida siempre que la trigliceridemia no exceda los 300 mg/dl. Para calcularlo en mg/dL la fórmula es:

$$LDL\ coolesterol = \text{Colesterol total} - \left(\text{HDL coolesterol} + \frac{\text{Triglicéridos}}{5} \right)$$

Para poder calcularlo en mmol/L la cifra de TG debe dividirse entre 2,2.

3.2.7 Análisis plasmático de leptina

A partir de las alícuotas de plasma-EDTA que se obtuvieron de cada participante y que se mantuvieron conservadas a -80°C, se extrajeron y se dejaron a una temperatura de entre 2-4°C para que el proceso de descongelación de las muestras fuese más lento y no se alterasen el estado de sus componentes.

La concentración de leptina plasmática se determinó mediante el kit Human Leptin ELISA, Clinical Range (BioVendor Research and Diagnostic Products, Modrice, Czech Republic). Para la preparación de los reactivos de la ELISA se realizó una dilución 1:3 con tampón de dilución tanto de los estándares para la curva patrón como de los controles. Para ello, se añadieron 50µL de estándar o de control a 100 µL de tampón de dilución. Las muestras para la determinación de leptina deben ser diluidas 1:6 para que su rango de valores quede dentro del rango de la curva patrón, por lo que a 25µL de muestra se añadieron 125µL de tampón de dilución en cada una de las muestras. Posteriormente se realizó el protocolo de

ELISA establecido por la casa comercial y tras la obtención del producto coloreado se realizó la lectura de la absorbancia a 450 nm mediante el espectrofotómetro Multiskan EX (Thermo Electron Corporation, Milford, USA) y el programa Ascent Software (Thermo LabSystems, Vantaa, Finland). Todas las determinaciones se realizaron por duplicado.

Los datos de absorbancia de los patrones generan una curva patrón donde son interpolados los datos de absorbancia obtenidos de las muestras problema obteniendo el dato de concentración de leptina capturado en la muestra. Los resultados finales deben ser multiplicados por 2, debido al factor de dilución de las muestras y son expresados en una concentración de ng/mL. El coeficiente de variación intraensayo fue del 3,4% y el interensayo del 5,7%.

3.2.8 Análisis plasmático de ácidos grasos libres

La determinación de ácidos grasos libres (AGL) o de ácidos grasos no esterificados en plasma se realizó con el kit NEFA C de Wako (Wako Chemicals GmbH, Neuss, Germany).

Este kit permite la realización de un test colorímetro para la determinación cuantitativa in vitro de los AGL en plasma sanguíneo. La prueba está basada en la realización de tres reacciones sucesivas partiendo de los AGL catalizadas por las enzimas; Acil-CoA sintetasa, Acil-CoA oxidasa y finalmente a través de la peroxidasa, obteniéndose un producto de color rojo-rosa. La lectura de absorbancia de este producto a 550 nm es proporcional a la concentración de AGL en la muestra.

A partir de las muestras de plasma se siguió el protocolo para la técnica semimicro establecida por la casa comercial. Tras la obtención del producto coloreado se realizó la lectura de la absorbancia a 550 nm mediante el espectrofotómetro Boeco Model S-22 UV/Vis (Boeckel and Co, Hamburg, Germany). La concentración de AGL se determinó mediante una curva de calibración. Los resultados son expresados en una concentración de mg/dL. El coeficiente de variación intraensayo fue del 1,9% y el interensayo del 2,1%.

3.2.9 Análisis del marcador del estrés oxidativo (8-oxo-dG)

Marcador del estrés oxidativo (8-oxo-dG). Se determinaron las concentraciones del marcador de daño oxidativo del ADN (8-oxo-dG) a partir de células mononucleares de la sangre total que fueron aisladas mediante la centrifugación Ficoll-Hypaque (Boyum A et al, 1968). Fueron cuantificadas por el método descrito por Fandos M et al (2010) en el laboratorio del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de Valencia.

3.3 Análisis genómico

En el presente trabajo se estudió el efecto de diferentes polimorfismos relacionados con el cáncer en la población de alto riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED.

El proceso de extracción del ADN así como el análisis de polimorfismos por técnicas de fluorescencia se realizaron en el laboratorio del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de Valencia. Ambos procesos se realizaron bajo las condiciones óptimas y en salas distintas para impedir la contaminación de las muestras. El estudio de GWAs se realizó en la Unidad de genotipado y diagnóstico genético de la Fundación Investigación Clínico de Valencia (INCLIVA) situada en la Facultad de Medicina de Valencia.

Para poder realizar todos estos procesos se necesitaron una serie de aparatos, equipos y reactivos proporcionados por casas comerciales dedicadas al campo de la biología molecular.

3.3.1 Material para el análisis genético

En este punto se describe el material y aparataje necesario para la extracción del ADN, para el análisis de polimorfismos mediante la técnica de fluorescencia con sondas Taqman, y para el estudio Genome-wide Association.

3.3.1.1 Extracción de ADN

Para la realización del estudio genético se realizó la extracción del ADN por un método manual y dos métodos automáticos. Se utilizó el método del fenol-

cloroformo, acetato amónico 10M y etanol al 70% en el protocolo manual para la extracción de las muestras del nodo PREDIMED-Valencia. Para el resto de muestras de los otros nodos se realizó la extracción por método automático mediante el kit MagnaPure Compact Nucleic Acid Isolation kit (Roche diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) para la extracción con MagNa Pure Compact de Roche y el kit Maxwell(R) 16 Blood DNA Purification Kit AS1010 (Promega Biotech Ibérica S.L, Madrid, España) para la extracción con Maxwell® 16 Instrument de Promega (siguiente figura).



A



B

Figura 3.1. MagNa Pure Compact de Roche (A) y Maxwell® 16 Instrument de Promega (B)

3.3.1.2 Amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se utilizó la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR. Para amplificar el ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa se utilizó una máster mix estándar, la Taqman Genotyping Master Mix. Junto con esta mix se utiliza la solución TaqMan SNP Genotyping Assay, que contiene la pareja de cebadores de la reacción de amplificación y las sondas TaqMan específicas para cada uno de los alelos del polimorfismo a estudiar. Ambos reactivos son diseñados por Applied Biosystems.

3.3.1.3 Estudio Genome-wide Association (GWAs)

Se utilizaron los chips HumanOmniExpress-24 Beads Chips de Illumina 24 muestras cada uno. Se utilizó el Infinium HD Assay en la plataforma Infinium genotyping platform de Illumina.

3.3.2 Extracción del ADN

Para el proceso de aislamiento del ADN se emplearon 3 técnicas diferentes:

3.3.2.1 Purificación con fenol-cloroformo

Este método descrito por Miller et al (Ordovás JM et al, 1987), es un método manual que consiste en la obtención de ADN a partir de leucocitos de sangre periférica. Brevemente, en un primer paso se lisan los hematíes con una solución hipotónica. A continuación, se utiliza una solución detergente para romper las membranas de los leucocitos y liberar el ADN. Por último, se purifica el ADN con una mezcla fenol-cloroformo y se precipita con acetato amónico 10M y etanol 70%. El ADN obtenido se resuspende en tampón TE (Tris EDTA) y se guarda a 4°C. Se utiliza con muestras de sangre total fresca aunque también puede obtenerse ADN a partir de muestras de buffy-coat.

3.3.2.2 Método automatizado con el robot MagNA Pure Compact Instrument de Roche

Este robot integra la tecnología necesaria para la purificación de ácidos nucleicos de manera automatizada. Está preparado para procesar de 1 a 8 muestras en paralelo al mismo tiempo. Las muestras pueden proceder de sangre fresca, congelada o buffy-coat. Funciona en combinación con kits que contienen todos los componentes ya optimizados necesarios para llevar a cabo el aislamiento de ADN suministrados también por Roche.

3.3.2.3 Método automatizado con el robot Maxwell® 16 Instrument de Promega

Este robot se utiliza para la extracción de ácidos nucleicos, tanto ADN como ARN. Permite procesar 16 muestras al mismo tiempo. Se puede utilizar sangre fresca, congelada o buffy-coat. Como el robot anterior, el kit suministrado por Promega tiene todos los reactivos necesarios para la extracción de ADN.

En el trabajo, se eligió una de las tres técnicas según las características de las muestras. Si teníamos sangre fresca (muestras del nodo de Valencia), se utilizó el método del fenol-cloroformo para la obtención de ADN. Si lo que se utilizaba era el buffy-coat congelado (muestras remitidas por otros nodos), debido a que la extracción a partir de la muestra fresca no obtuvo la concentración adecuada, se utilizaba una de las dos técnicas automatizadas indistintamente.

3.3.3 Análisis de polimorfismos

Tras la extracción del ADN se realizó el estudio genético, por una parte se seleccionaron polimorfismos de genes candidatos de estudios anteriores que se consideraron que tenían interés en nuestro estudio mediante sondas Taqman, y por otro lado se seleccionaron polimorfismos de genes de interés incluidos en el kit de Arrays de genoma completo (GWAs).

3.3.3.1 Análisis de polimorfismos en genes candidatos por sondas Taqman

La sonda Taqman es un oligonucleótido que contiene fluorocromos en los dos extremos y que es capaz de hibridar en regiones internas y específicas de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa. Esta sonda presenta un fluorocromo unido en el extremo 5' ó *reporter* (FAM_{TM}, o VIC_{TM}) y otro unido en el extremo 3' ó *quencher* (NFQ). Cuando la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el *reporter* es absorbida por el *quencher* mediante un proceso conocido como FRET (transferencia de energía de resonancia de Förster o transferencia de energía de resonancia fluorescente), que se traduce en la anulación de la fluorescencia de la sonda (Didenko VV et al, 2001). Si la secuencia de DNA complementaria a la sonda está presente, se produce la unión entre ambos. Cuando la polimerasa inicia el proceso de copiado desde el extremo 3' del cebador degrada la sonda gracias a su actividad 5' exonucleasa. Esta degradación hace que el *reporter* y el *quencher* se separen, produciéndose un incremento en la fluorescencia que es recogido y almacenado por el secuenciador. La separación de la sonda del ADN posibilita que el proceso de extensión del primer continúe hasta el final. Este

proceso se repite en cada ciclo, dando lugar a un incremento en la intensidad de la fluorescencia proporcional a la cantidad de producto generado. Así, se diseña una sonda Taqman con la secuencia que correspondería al alelo Y unido a un fluorocromo (FAM_{TM} o VIC_{TM}), y otra sonda con la secuencia que correspondería al alelo X (FAM_{TM} o VIC_{TM}). Cada sonda se unirá de manera específica a su secuencia complementaria, y al unirse será cuando la polimerasa separe el *reporter* del *quencher* y la fluorescencia que se emite será específica de la secuencia a la que era complementaria.

En la siguiente figura se muestra el funcionamiento de las sondas Taqman. La sonda con la secuencia complementaria se une al DNA molde y durante la elongación, hay una actividad exonucleasa por parte de la polimerasa. Reporter y quencher se separan y hay un incremento de la fluorescencia.

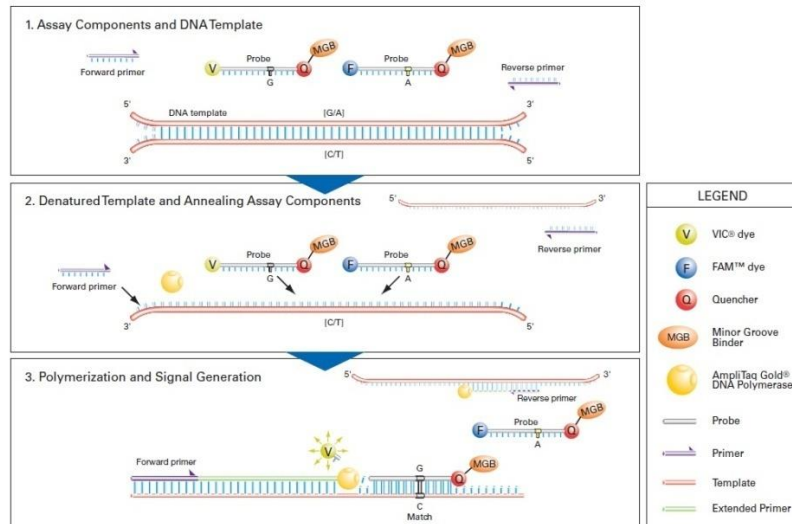


Figura 3.2. Funcionamiento de las sondas Taqman (modificado de Taqman SNP Genotyping Assay Protocol)

Para determinar el genotipo a través del análisis de fluorescencia se realizó mediante la plataforma 7900HT Fast Real-Time PCR de Applied Biosystems. Esta plataforma permite la detección cuantitativa de secuencias de ácidos nucleicos usando una lectura de fluorescencia a tiempo final, permitiendo la determinación del genotipo por discriminación alélica.

Mediante esta técnica se analizaron los polimorfismos de los genes: LEP (rs7799039 o -2548G>A), PPARG (rs1801282 o Pro12Ala), PPARGC1A (rs8192678 o +1564G/A o Gly482Ser), PYY (rs1058046), TMEM18 (rs7561317), y OGG1 (rs1052133 o Ser326Cys).

Para cada polimorfismo se utilizaron las soluciones prediseñadas de *Applied Biosystem, las TaqMan SNP Genotyping Assay*, que contienen la pareja de cebadores para cada reacción de amplificación y las sondas TaqMan específicas para cada polimorfismo. La mezcla para la realización de la PCR a tiempo real se prepara para el desarrollo del protocolo estándar propuesto por la casa comercial. El volumen final de la reacción es 5 μL para cada muestra compuestos por: 2,5 μL de *TaqMan Genotyping Master Mix (2x)*, 0,125 μL *TaqMan SNP Genotyping Assay* y 1,875 μL de agua bidestilada. Las reacciones se llevan a cabo en una placa de 384 pocillos (*Microamp® Optical 384-well Reaction Plate, Applied Biosystems*). Una vez cargada toda la placa se cubre con un adhesivo y se coloca en el bloque térmico del sistema de detección *Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR*. Las condiciones para la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa para todos los polimorfismos están descritas en la siguiente tabla:

Tabla 3.2. Condiciones para la amplificación estándar en la plataforma Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR

Nº Ciclos	Condiciones
1x	10 minutos a 95 °C
40x	15 segundos a 92 °C 1 minuto a 60 °C

Tras la amplificación se realiza la discriminación alélica mediante el software SDS 2.3 de la plataforma. Con esta herramienta se clasifican las muestras según la fluorescencia que detecta de la siguiente manera: a) Homocigoto alelo X: sólo existe fluorescencia VIC, b) Homocigoto alelo Y: sólo existe fluorescencia FAM, c) Heterocigoto: existen ambas fluorescencias VIC y FAM.

3.3.3.2 Determinaciones a través del chip HumanOmniExpress-24 Beads de Illumina

Por una parte, se seleccionaron genes candidatos de interés determinados en el chip de Illumina según las referencias bibliográficas en relación con el desarrollo del cáncer. Con esta técnica se estudiaron los polimorfismos analizados de los genes

BRCA1, BRCA2, CYP1A1, GSTK1, GSTM2, GSTP1, LEP, RLEP, NOD2, MTHFR., SOD1, SOD2 y SOD3.

Para la búsqueda de nuevos genes relacionados con las enfermedades estudiadas se realizaron estudios basados en Arrays de genoma completo (GWAs). El análisis se realizó en la Unidad de genotipado y diagnóstico genético de la Fundación Investigación Clínico de Valencia (INCLIVA) mediante la Infinium genotyping platform de Illumina (Figura 3.6A). Para ello se utilizaron los chips *HumanOmniExpress-24 Beads Chips* de Illumina. Cada array permite cargar 24 muestras y tiene más de 715000 marcadores o polimorfismos para analizar para cada muestra. Por otro lado, como se describe posteriormente, utilizando el programa PLINK se ha realizado un análisis de asociación de genoma con los casi 700.000 polimorfismos analizados por el GWAs en relación con el desarrollo de cáncer global, cáncer de pulmón, cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas), cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de mama-ovario- endometrio en la mujer, y cáncer de próstata en el hombre. En todos ellos se analizó por un lado los casos incidentes, y por el otro casos incidentes más prevalentes. Dichos resultados se muestran en los gráficos de Manhattan plot.

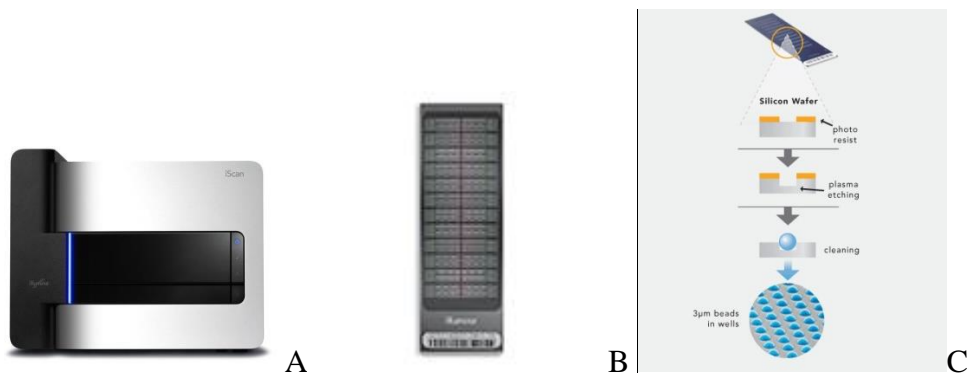


Figura 3.3. *iScan Microarray Scanner* perteneciente a la plataforma de *Infinium* para la lectura de los arrays (A). *HumanOmniExpress-24 Beads Chips* de *Illumina* (B) y el esquema del formato del *Illumina multi-sample array* (C)

El proceso comienza por una desnaturalización y neutralización para preparar el ADN para su amplificación. Una vez realizado este proceso, las muestras se amplifican isotermalmente. A continuación, el producto amplificado se fragmenta enzimáticamente sin necesidad de utilizar geles de electroforesis. El resultado se precipita con etanol y se recolecta el ADN amplificado y fragmentado por centrifugación a 4°C. El ADN precipitado se resuspende en un tampón de hibridación.

Después de preparar toda las muestras de ADN se cargan en los Beadchip y se continúa el proceso. Los chips se incuban toda la noche para que las muestras de ADN se hibriden a las “beads”. Después de un lavado para eliminar todo el ADN que no se ha unido, se produce una extensión con oligos marcados usando el ADN como patrón, así se podrá determinar el genotipo.

Una vez ya está preparado el chip se lee con el escáner (iScan). El aparato utiliza un láser para activar los fluoróforos con los que están marcados los productos de la extensión. Dentro de la plataforma Infinium se utiliza el *GenomeStudio Genotyping Module*, una aplicación que permite extraer todos los datos de la lectura del chip. Dentro de los resultados se mide el call rate, que es el índice que se utiliza para comprobar que la calidad de las muestras era la adecuada y que se han genotipado la mayoría de sus polimorfismos. En nuestro caso, el call rate fue mayor de 0,9, por lo que el resultado y el genotipado es correcto.

3.4 Métodos estadísticos

Con los datos obtenidos a través de los cuestionarios, las variables antropométricas calculadas en las visitas y los resultados del genotipado de las muestras, se creó una base de datos con el paquete estadístico SPSS, versión 22.0 para Windows (SPSS Chicago, IL). Antes de comenzar con el análisis estadístico, se efectuó una depuración de los datos, con el objetivo de corregir errores de transcripción. Para los análisis realizados se utilizó el paquete estadístico SPSS antes mencionado.

En primer lugar, se analizaron los estadísticos descriptivos de la población estudiada para poder caracterizarla. Además se analizaron las diferencias entre hombres y mujeres de variables categóricas y continuas. En el caso de las variables continuas o cuantitativas se calcularon la media y la desviación típica, comprobándose la normalidad de las variables mediante gráficos de distribución de frecuencias. Cuando la variable no mostró normalidad, se aplicó una transformación logarítmica. Se empleó una prueba t-Student para comparar medias de dos grupos independientes, previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, y el test ANOVA para la comparación de medias de más de dos grupos. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje, y para la comparación de dichos porcentajes se utilizó el test Chi-Cuadrado (χ^2). Se consideró que las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas cuando el p-valor obtenido mediante estos test era menor de 0,05.

Para el estudio de factores sociodemográficos se analizó la media y la desviación típica de la edad de la población y se hizo una t-Student para comparar

las diferencias en función del sexo. A continuación se analizaron los factores ambientales (consumo de alcohol y tabaco, actividad física y características de la alimentación). Para ello se crearon variables categóricas con respecto a los estilos de vida: fumador/exfumador/no fumador, consumo/no consumo de alcohol y niveles de consumo, sedentario/no sedentario y baja adherencia a la dieta mediterránea/alta adherencia a la dieta mediterránea. Primero se analizaron las diferencias según el sexo en estas variables ambientales mediante un test Chi-Cuadrado (χ^2). A continuación se analizó la media y desviación típica de variables cuantitativas de interés según las variables dicotómicas de estos factores ambientales (fumador/no fumador, consumo/no consumo de alcohol, sedentario/no sedentario, baja/alta adherencia a la dieta mediterránea) mediante un test t-Student para muestras independientes, tanto en la población total como estratificado por sexo y los tipos de cáncer. Se analizó mediante el test Chi-Cuadrado (χ^2), la prevalencia de los diferentes tipos de cáncer en la población estudiada en relación al sexo y con respecto a las variables del estilo de vida mencionadas. Mediante la regresión logística se ha calculado la OR (odds ratio), que indica la probabilidad de que los sujetos con el problema de salud estudiado estén expuestos al factor analizado, comparada con la probabilidad de que lo estén las personas sin el problema de salud, y además permite el ajuste por variables confusoras.

En relación al análisis genético, inicialmente se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas. Los polimorfismos analizados se localizan en *locus* correspondientes a cromosomas autosómicos. Por tanto, cada individuo es portador de dos alelos, uno en cada copia del cromosoma, que heredan del padre y de la madre de manera independiente. Así pues, para un hipotético locus con los alelos A y B, las tres posibilidades de parejas de alelos son AA, AB y BB, que corresponden a los tres genotipos. Los individuos idénticos, es decir AA y BB, son los genotipos homocigotos y los que tienen los dos alelos diferentes (AB) son los heterocigotos (Iniesta R et al, 2005). En el presente trabajo, las frecuencias genotípicas se expresaron en porcentaje ((AA/n)*100, (AB/n)*100, (BB/n)*100) siendo n el tamaño de muestra, y las frecuencias alélicas se calcularon a partir del recuento de cada genotipo en la población utilizando las siguientes fórmulas:

$$p = \frac{2 A/A + A/B}{2n} \qquad q = \frac{2 B/B + A/B}{2n}$$

siendo p y q las frecuencias alélicas para los alelos A y B respectivamente y n el número total de individuos. La frecuencia de las tres combinaciones alélicas (A/A, A/B, B/B) será: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

Antes de realizar los análisis de asociación de los genotipos de cada polimorfismo con otros parámetros de interés, se comprobó si las frecuencias genotípicas calculadas en nuestra población estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg, prueba necesaria para asegurarnos que no hubiera errores en la

interpretación de los resultados del genotipado. En una población panmíctica, suficientemente grande y no sometida a migración, mutación, deriva génica o selección, las frecuencias génicas y genotípicas se mantienen constantes de generación en generación. Cuando se cumplen estas condiciones se dice que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg. Este equilibrio se alcanza tras una sola generación.

Por tanto, a partir de las frecuencias observadas de los diferentes genotipos se procedió al cálculo del equilibrio mediante la realización de un test Chi-Cuadrado (χ^2), a través del programa LINKUTYL (Rockefeller University, 2004), disponible en la página web <http://linkage.rockefeller.edu/ott/linkutil.htm>. Este programa compara las frecuencias observadas frente a las esperadas mediante el cálculo del Chi-Cuadrado que termina el p-valor. Para la determinación de las frecuencias genotípicas según el sexo se realizaron tablas de contingencia y se comprobaron las diferencias mediante un test Chi-Cuadrado (χ^2). En el caso de polimorfismos situados en el mismo gen o regiones génicas próximas, se procedió al cálculo del desequilibrio de ligamiento. Existen varias medidas de desequilibrio de ligamiento entre un par de polimorfismos (Weiss KM et al, 2002; Zondervan KT et al, 2004). La más simple es D (coeficiente de desequilibrio) que mide la diferencia entre las frecuencias de haplotipos observadas y las esperadas a partir de las frecuencias individuales de cada alelo. Así, considerando el SNP A con variantes A1 y A2 con frecuencias $f(A1)$ y $f(A2)$ y el SNP B con variantes B1 y B2 con frecuencias $f(B1)$ y $f(B2)$:

$$D = f(A1B1) - f(A1)f(B1)$$

siendo $f(A1B1)$ la frecuencia del haplotipo constituido por los marcadores A1 y B1.

Sin embargo, D tiene el inconveniente de que depende de las frecuencias de los distintos alelos, por lo que no es útil para comparar el desequilibrio de ligamiento entre distintas regiones. Por este motivo se han diseñado nuevas medidas entre dos polimorfismos, siendo las más usadas D' y r^2 . D' se calcula ajustando el valor de D en función del máximo o mínimo valor que puede alcanzar las frecuencias alélicas concretas: $D' = D/D_{max}$ si $D > 0$, o $D' = D/D_{min}$ si $D < 0$; su valor oscila entre -1 y 1. r^2 es el coeficiente de correlación entre los dos loci y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$r^2 = D^2 / f(A1)f(B1) f(A2)f(B2)$$

Su valor está comprendido entre 0 y 1. r^2 es una medida más restrictiva que D' (Balding DJ, 2006). Así, si el alelo de menor frecuencia de un polimorfismo está siempre asociado a uno de los dos alelos del otro polimorfismo, el valor de D' será de 1. En cambio, r^2 sólo será 1 si cada uno de los alelos de un polimorfismo está asociado a un único alelo del otro polimorfismo. Por tanto, las frecuencias del alelo menor son idénticas en los dos polimorfismos y además se encuentran siempre en el mismo haplotipo (están en fase de acoplamiento). Además, el incremento en tamaño muestral necesario para mantener la potencia estadística si

se emplea un polimorfismo marcador en lugar del polimorfismo causal es inversamente proporcional a r^2 . Así, por ejemplo, si en lugar de genotipar el polimorfismo causal, se genotipara un polimorfismo marcador que presentase un valor de $r^2 = 0,5$ con el causal se precisaría el doble de muestras para mantener la potencia estadística (Zondervan KT et al, 2004).

Otra medida también utilizada es el LOD, es una medida de la existencia o no de desequilibrio de ligamiento entre dos loci. Concretamente, es el logaritmo en base 10 de la probabilidad (Odds) de ligamiento entre dos loci. Cuando el valor de $\text{LOD} \geq 3$ se considera ligamiento establecido (Balding DJ, 2006).

En este trabajo se utilizó el programa Haploview versión 4.2 para calcular el desequilibrio de ligamiento. Este programa permite el cálculo D' , r^2 y LOD así como la obtención de gráficos en los que se representa la $D' \times 100$ entre dos loci distinto color que indican el grado de desequilibrio de ligamiento. De manera que, la determinación del color viene determinado por los valores de LOD y D' , así para un $\text{LOD} < 2$ el esquema aparece en blanco para un valor de $D' < 1$ y azul para $D' > 1$, pero si $\text{LOD} > 2$ el esquema aparece en distintas tonalidades de rojo según el valor de D' , siendo más rosa para $D' < 1$ e incrementando a rojo más intenso con un valor de $D' > 1$ (Barrett JC et al, 2005).

Para proceder al análisis de los genotipos de los polimorfismos, inicialmente en aquellos polimorfismos en los que la prevalencia del genotipo minoritario era inferior al 13% se agruparon los homocigotos del alelo minoritario con los heterocigotos y se compararon con los homocigotos del alelo mayoritario, para aumentar el poder estadístico. Posteriormente, para realizar los análisis de asociación de cada polimorfismo con variables cuantitativas se calculó la media y la desviación típica de estas variables en cada genotipo y se aplicó una transformación logarítmica sobre la variable si no cumplían la normalidad. Para establecer si las diferencias en las medias de variables cuantitativas eran estadísticamente significativas se empleó, un test t-Student para comparar las medias de dos grupos independientes (2 genotipos), y el test ANOVA para la comparación de medias de más de 2 grupos (3 genotipos). Al realizar el test ANOVA se seleccionó un contraste polinómico que permitió obtener una estimación de la tendencia lineal de la asociación. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el p-valor era inferior a 0,05.

Para ajustar el efecto de las asociaciones entre el genotipo de los polimorfismos con variables cuantitativas por variables de confusión se emplearon modelos multivariantes (ANCOVA). Las variables dependientes se ajustaron por edad, sexo, tabaco, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea y actividad física. A continuación se analizó la asociación de estos polimorfismos, se calculó la OR (*odds ratio*), que indica la probabilidad que los participantes con el problema de salud estudiado estén expuestos al factor analizado (polimorfismo), comparada con la probabilidad de que lo estén las personas sin el problema de salud. El cálculo de la OR clásicamente se reservaba para los estudios de casos y

controles, siendo la razón de prevalencia de la medida de asociación típica de los estudios transversales, siendo este último tipo de estudio realizado en este trabajo. Sin embargo, actualmente el cálculo de la OR está aceptado en los estudios de prevalencia, indicando que el valor corresponde a una OR de prevalencia.

El análisis de las diferencias en la prevalencia de las frecuencias genotípicas en función del cáncer, se determinó mediante tablas de contingencia y test Chi-Cuadrado (χ^2). Se aplicó un análisis de regresión logística simple para calcular la OR y su intervalo de confianza (IC) al 95% de la enfermedad y el polimorfismo, agrupando los portadores del alelo minoritario frente a los homocigotos para el alelo mayoritario. El valor de p se calculó con dos colas y se consideró estadísticamente significativo cuando era menor de 0,05. Para ajustar por variables de confusión se utilizó un análisis de regresión multivariante, ajustando por edad y sexo debido a que es un estudio transversal.

Los análisis de asociación de los diferentes polimorfismos con variables cuantitativas se realizaron estratificados por sexo y tipos de cáncer para observar la posible heterogeneidad en los resultados según estos factores así como la posible interacción de los polimorfismos con variables de interés. También se estudiaron interacciones gen*ambiente y las interacciones gen*gen que influyeran en las asociaciones entre los polimorfismos y las variables de interés. Para las interacciones gen*ambiente se utilizaron las variables dicotómicas ambientales (fumador/no fumador, sedentario/no sedentario y alta/baja adherencia a la dieta mediterránea). Estas interacciones se calcularon mediante la estimación de la significación empleando modelos multivariantes (ANCOVA). Se consideraron estadísticamente significativas estas interacciones cuando el p-valor estimado era inferior a 0,05.

El efecto de varios polimorfismos en genes separados se analizó mediante el cálculo de las denominadas “genetic risk scores” (GRS en inglés), traducidas como puntuaciones de riesgo genético. Estas GRS se calcularon sumando el número de alelos de riesgo de cada polimorfismo incluido en el score (0, 1, 2, 3 ó 4). Esta modalidad se denomina “no ponderada”. Tras comprobar la significación de las GRS, las más relevantes se utilizaron como variables genéticas en los modelos estadísticos de asociación. Este estudio se realiza de manera piloto, ya que es necesario tener un mayor tamaño de muestra para un análisis más exhaustivo.

En el estudio metacéntrico PREDIMED en el que se incluyeron todos los participantes de los distintos nodos que disponían de datos de genotipo para el polimorfismo OGG1 (n>7000). Se analizaron todos los participantes de manera prospectiva para la asociación de dicho polimorfismo con la incidencia de cáncer y muertes por cáncer, se utilizaron modelos de regresión de COX. Para ello se tuvo en cuenta el tiempo de seguimiento desde que el participante fue incluido en el estudio hasta la aparición o no de caso incidente de cáncer en el seguimiento extendido hasta julio del 2012. Los modelos de regresión de Cox se ajustaron inicialmente por nodo, edad, sexo y grupo de intervención y posteriormente por

otras variables de confusión como se detallan en resultados. Se testó el efecto del polimorfismo en la incidencia de cáncer, así como la interacción del mismo con la intervención con dieta mediterránea, tanto en el modelo de Cox como en los análisis estratificados por grupo de intervención.

Para el análisis de GWAS, se requieren grandes recursos computacionales por lo que ha sido necesario contar con la ayuda del bioinformático de nuestro grupo para llevar a cabo los análisis y el control de calidad de los mismos. Se ha utilizado el programa PLINK (Purcell S et al, 2007) (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>) en su versión más actualizada 1.9. El programa se ha utilizado en el entorno R (<https://www.r-project.org/>). Se ha realizado un análisis de asociación de genoma con datos válidos de 618.522 polimorfismos en 1030 participantes PREDIMED-Valencia (372 hombres y 658 mujeres) a partir de los arrays de Illumina con más de 693.000 polimorfismos y eliminar los polimorfismos en los cromosomas X, e Y, las variantes no polimórficas ($MAF < 0,01$) y las variantes que no seguían el equilibrio de Hardy-Weinberg ($\geq 0,00001$) a nivel de GWAs. Se ha utilizado el módulo `assoc` y se han considerado los efectos alélicos como aditivos. Como variables dependientes se han utilizado las variables categóricas de casos nuevos de cáncer global así como de colon, pulmón, mama y próstata. Tras la obtención de los coeficientes y de los valores de P para cada asociación, se han creado los Manhattan plots en los que se representa en el eje vertical se el valor del menos logaritmo en base 10 de la P de asociación entre cada SNP y el fenotipo de interés, mientras que en el eje horizontal se representa la posición que ocupa cada SNP en el cromosoma. Cada punto de la gráfica es un SNP, de manera que sólo se visualizan como puntos los SNPs que tienen valores muy bajos de P, mientras que los demás SNPs quedan como marcas compactas en la parte inferior de la gráfica. Cuando más alto queda un SNP, más asociado se encuentra al fenotipo estudiado (su valor de la P de asociación es más pequeño). Para considerar una asociación como estadísticamente significativa, no se utiliza el valor nominal de $P < 0,05$, sino que se corrige dicho valor por el número de comparaciones realizadas para minimizar los falsos positivos. El valor comúnmente aceptado como umbral para considerar una asociación como estadísticamente significativa a nivel de GWAs es $P < 5 \times 10^{-8}$, este valor de P tiene su equivalente en el $-\log$ con un valor de 7,25. Cuando se realiza un GWAs con fines exploratorios para confirmar posteriormente los resultados en otra población, por ejemplo, se establecen valores de P a partir de los cuales las asociaciones se consideran sugerentes de asociación. Este valor es $P < 10^{-5}$, de manera que el $-\log_{10}$ de P se establece en 5.

Además de los Manhattan plots indicando estos valores de P, se han identificado los SNPs y su efectos, bien, todos los que tengan $-\log_{10}$ de $P < 5$, o si no hay SNPs que cumplan este requisito, o son muy pocos, se tabulan los 25 primeros que sean más significativos.

4

RESULTADOS

4.1 Introducción

Los resultados presentados en esta tesis son fruto de un trabajo multidisciplinar que implica una labor en equipo para la obtención de las conclusiones generales. A lo largo de varios años de investigación recopilando la información necesaria para llevar a cabo los trabajos conducentes a esta tesis, la doctoranda ha tenido la oportunidad de participar en el seguimiento y confirmación diagnóstica de los casos de cáncer, así como en el análisis de polimorfismos obtenidos por distintas técnicas, en la elaboración de bases de datos genómicos, tratamiento y análisis estadístico de datos, y participación en la presentación de los resultados y redacción de los manuscritos o comunicaciones a congresos.

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio, inicialmente se reflejan las características generales de la muestra estudiada, los antecedentes clínicos personales, así como el consumo de tóxicos como tabaco y alcohol. Posteriormente se analizan los hábitos del estilo de vida (actividad física y adherencia a la Dieta Mediterránea). Finalmente se muestran los resultados de los genes estudiados, la prevalencia, su asociación con fenotipos relacionados, y el análisis de interacciones gen-gen y gen-ambiente.

4.2 Características generales de la muestra estudiada

En esta sección se muestran las características generales de la población, desarrollamos las características de la edad, sexo, origen geográfico, nivel de estudios, la situación laboral y el estado civil.

4.2.1 Sexo y edad

La muestra estudiada consta de un total de 1094 participantes voluntarios del estudio PREDIMED reclutados en el nodo de Valencia, de ellos 397 son hombres (36,3%) y 696 son mujeres (63,7%).

La media de edad global fue de 66,8 años (DT 6,3) al inicio del estudio, 66,2 años (DT 6,7) para el grupo masculino con edades comprendidas entre los 55 y 80 años, y 67,2 años (DT 6,0) en el grupo femenino con edades comprendidas entre los 60 y 80 años.

4.2.2 Origen geográfico

Del total de participantes, 1082 (99%) son de origen español, 6 (0,5%) de origen europeo y 5 (0,5%) de origen sudamericano.

4.2.3 Nivel de estudios

En la siguiente tabla se muestra la distribución del estado civil en la población total y por sexo.

Tabla 4.1. Distribución del estado civil en la población total y por sexo

Nivel de estudios	Total %	Hombres %	Mujeres %
Titular superior	3,6	6,4	2,0
Técnico escuela universitaria	2,9	2,3	3,2
Escuela secundaria o bachiller	11,5	14,6	9,8
Escuela primaria	77,8	75,4	79,1
No sabe leer ni escribir	4,2	1,3	5,8

P<0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.2.4 Situación laboral y profesión

En la siguiente tabla se muestra la situación laboral en la población total y por sexo al inicio del estudio.

Tabla 4.2. Situación laboral en la población total y por sexo al inicio del estudio

Situación laboral	Total	Hombres	Mujeres
	%	%	%
Trabajo activo	13,3	22,4	8,0
Incapacidad permanente	0,8	1,5	0,4
Amo/a de casa	38,1	0,3	59,6
Jubilado/a	45,6	71,8	30,6
Baja laboral superior a 3 meses	1,3	2,0	0,9
Paro con subsidio	0,8	2,0	0,1
Paro sin subsidio	0,2	0,0	0,3

P<0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

La profesión que ejercía o había ejercido cada participante se agrupó en profesiones según el grado de exposición al calor y al sol. A continuación se muestra la distribución de dichas profesiones en la población y por sexo:

Tabla 4.3. Distribución de las profesiones laborales en la población y por sexo

Profesiones	Total	Hombres	Mujeres
	%	%	%
Sin riesgo	67,1	35,9	87,0
Agricultor, ganadero, pescador	4,4	8,3	1,9
Construcción, soldador	5,7	14,6	0
Metalurgia, hornos, lavanderías	5,8	8,0	4,4
Transporte, peluquería	5,8	11,6	2,1
Industria química, textil, mecánicos, torneros	7,4	13,5	3,5
Militares, policías, vigilantes, pintores	1,5	3,0	0,5
Otros	2,3	5,0	0,5

P<0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.2.5 Estado civil

En la siguiente tabla se muestra la distribución del estado civil en la población total y por sexo al inicio del estudio.

Tabla 4.4. Distribución del estado civil en la población total y por sexo al inicio del estudio

Estado civil	Total	Hombres	Mujeres
	%	%	%
Soltero/a	2,6	2,3	2,7
Casado/a	79,4	91,7	72,4
Viudo/a	15,6	4,3	22,1
Divorciado/a	1,2	1,3	1,1
Separado/a	1,2	0,5	1,6

P<0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.3 Otras características de la población estudiada

4.3.1 Características del estilo de vida y antropométricas de la muestra estudiada

En la siguiente se refleja una serie de características del estilo de vida y antropométricas por los participantes al inicio del estudio según en la población global y por sexo.

Tabla 4.5. Características del estilo de vida y antropométricas en la población

Característica		Global	Hombres	Mujeres	p
		%	%	%	
ADM \geq 9 puntos		49,0	50,4	48,3	0,504
AF \geq 230 MET.min/día		29,4	41,6	22,4	<0,001
Consumo alcohol		56,6	77,8	44,5	<0,001
Consumo de tabaco	Nunca	65,5	27,7	87,1	<0,001
	Exfumador	22,4	46,3	8,8	
	Fumador	12,1	25,9	4,2	
Nivel del consumo de alcohol	Abstemio	43,3	22,2	55,5	<0,001
	Moderado	49,4	64,0	41,0	
	Alto	7,2	13,9	3,5	
Sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m ²)		92,1	89,4	93,7	0,009
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)		50,6	43,3	54,7	<0,001

ADM: Adherencia a la Dieta Mediterránea; AF: Actividad Física; p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.3.2 Determinaciones bioquímicas

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las determinaciones bioquímicas de la población y su comparación entre hombres y mujeres.

Tabla 4.6. Determinaciones bioquímicas de la población

Determinación bioquímica	Total media±DT	Hombres media±DT	Mujeres media±DT	P
Colesterol total (mg/dL)	208±39	200±37	213±40	< 0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	53±14	48±12	55±14	0,002
Colesterol LDL (mg/dL)	129±36	125±35	132±36	0,241
Triglicéridos (mg/dL)	132±80	138±82	129±78	0,086
Glucosa (mg/dL)	120±40	127±42	116±38	< 0,001

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre sexos (prueba t-student)

4.3.4 Determinación de ácidos grasos libres

En las siguientes tablas se muestran los resultados de la determinación de los niveles de ácidos grasos libres según características sociodemográficas y clínicas, y según características del estilo de vida:

Tabla 4.7. Determinaciones bioquímicas de la población

Variable		AGL (mg/dL) Media±DT	P
Sexo	Hombres	16,4±7,1	0,017
	Mujeres	17,5±7,3	
Edad (años)	<59	15,3±6,4	0,027 0,007*
	60-64	17,0±7,7	
	65-69	16,8±6,9	
	70-74	18,07,1±	
	>75	17,7±7,3	
Obesidad	IMC<30 kg/m ²	16,1±7,0	<0,001
	IMC≥30 kg/m ²	18,1±7,3	
Índice cintura/altura	WHtR<0,6	15,4±6,6	<0,001
	WHtR≥0,6	17,8±7,4	
Diabetes	No diabéticos	15,7±6,7	<0,001
	Diabéticos	18,7±7,5	

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student); *: p de tendencia lineal

En la siguiente figura se representan los niveles de ácidos grasos libres según el IMC en el total de la población y por sexo:

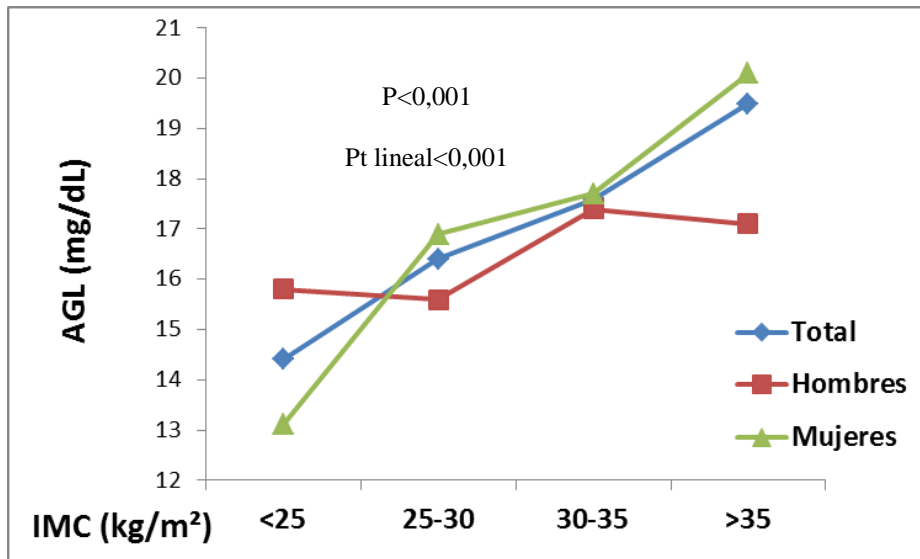


Figura 4.1. Niveles de ácidos grasos libres según el IMC en el total de la población y por sexo

(*p*-valor de la comparación de medias (test ANOVA) y *p* de tendencia lineal para el total de la población)

Tabla 4.8. Características del estilo de vida de la población

Variable		AGL (mg/dL) Media±DT	P
Grupo de intervención	Dieta Mediterránea	17,1±7,3	0,753
	Dieta baja en grasas	17,0±7,1	
Adherencia DMed	ADM<9 puntos	17,3±7,7	0,316
	ADM≥9 puntos	16,8±6,7	
Actividad física	AF<230 METs	17,6±7,4	0,001
	AF≥230 METs	15,9±6,7	
Hábito tabáquico	Nunca fumador	17,6±7,4	0,002
	Exfumador	16,6±6,9	
	Fumador	15,3±6,8	
Consumo de alcohol	Abstemio	18,0±7,4	<0,001
	Consume alcohol	16,3±7,0	
Niveles del consumo de alcohol	Abstemio	18,0±7,4	<0,001
	C. Moderado	16,5±7,0	
	Consumo alto	15,2±6,8	<0,001*

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student); *: p de tendencia lineal

4.3.4 Determinación plasmática de leptina

La concentración media de leptina plasmática en la población fue de $26,6 \pm 22,7$ $\mu\text{g/mL}$, en la siguiente tabla se muestran las medias de los niveles de leptina según variables de interés:

Tabla 4.9. Determinación plasmática de leptina

Variable		media \pm DT ($\mu\text{g/mL}$)	P
Sexo	Hombres	13,2 \pm 13,7	<0,001
	Mujeres	34,3 \pm 23,3	
Adherencia a la DMed	ADM<9 puntos	27,5 \pm 23,6	0,227
	ADM \geq 9 puntos	25,8 \pm 21,7	
IMC	IMC<30 kg/m ²	18,7 \pm 16,1	<0,001
	IMC \geq 30 kg/m ²	34,5 \pm 25,4	
Actividad física	AF<230	29,0 \pm 23,8	<0,001
	AF \geq 230	20,7 \pm 18,6	
Tabaquismo	Nunca fumador	31,2 \pm 23,6	<0,001
	Exfumador	19,3 \pm 19,8	*<0,001
	Fumador	15,2 \pm 13,5	
Consumo de alcohol	Abstemio	31,6 \pm 24,8	<0,001
	C. Moderado	23,9 \pm 20,7	*<0,001
	C. Alto	15,2 \pm 14,2	

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias (prueba t-student);

*: p de tendencia lineal

4.3.5 Antecedentes clínicos de la muestra estudiada

En la siguiente se refleja una serie de antecedentes clínicos personales de distintas enfermedades padecidas por los participantes al inicio del estudio según referían.

Tabla 4.10. Antecedentes clínicos en la población

Afección	Global %	Hombres %	Mujeres %	p
Hipertensión arterial	84,0	78,1	87,4	<0,001
Hipercolesterolemia	76,6	74,3	77,9	0,181
Diabetes	45,7	53,1	41,4	<0,001
Fracturas óseas	11,2	10,1	11,8	0,389
Embolia pulmonar	0,4	0,3	0,4	0,539
Trombosis venosa profunda	1,6	1,0	1,9	0,269
Insuficiencia cardíaca	0,3	0,3	0,3	0,700
Valvulopatía cardíaca	0,5	1,0	0,3	0,132
Nefropatía	2,1	2,0	2,2	0,877
Bronquitis crónica-enfisema	3,9	5,5	3,0	0,039
Apneas del sueño	1,5	2,5	0,9	0,028
Cáncer	1,5	1,3	1,6	0,671
Depresión	11,5	4,5	15,5	<0,001
Demencia	0,1	0,3	0,0	0,363
Parkinson	0,1	0,0	0,1	0,637

p: valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.4 Análisis del consumo de tabaco

En esta sección se describe el consumo de tabaco en relación a variables sociodemográficas y del estilo de vida.

4.4.1 Consumo de tabaco según características sociodemográficas

En este apartado se reflejan los resultados obtenidos tras analizar el consumo de tabaco según el sexo y la edad de los participantes.

4.4.1.1 Consumo de tabaco según el sexo

En la población analizada se detecta un mayor grado de tabaquismo entre los hombres respecto a las mujeres, observándose que fuman el 25,9% de los hombres frente al 4,2% de las mujeres, son exfumadores el 46,3% de los varones y el 8,8% de las mujeres, mientras que nunca han fumado el 27,7% de los hombres frente al 87,1% de las mujeres ($p < 0,001$).

Al valorar en los fumadores el tiempo medio de años fumando, no se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ($35,7 \pm 15,7$ años en el hombre y $29,1 \pm 14,9$ años en la mujer; $p = 0,124$), tampoco se observaron diferencias en la cantidad de cigarrillos consumidos al día ($15,0 \pm 10,0$ años en el hombre y $14,9 \pm 9,2$ años en la mujer; $p = 0,960$).

4.4.1.2 Consumo de tabaco según la edad

En la siguiente tabla se muestra la media de edad en relación con el hábito tabáquico en la población analizada y según el sexo:

Tabla 4.11. Media de edad en relación con el hábito tabáquico

Hábito tabáquico	Total población		Hombres		Mujeres	
	Media \pm DT (años)	P	Media \pm DT (años)	P	Media \pm DT (años)	P
Fumador	63,9 \pm 5,4	<0,001	64,3 \pm 5,9	0,002	62,2 \pm 2,9	<0,001
Exfumador	65,9 \pm 6,5		66,5 \pm 6,8		64,1 \pm 5,3	
Nunca fumador	67,7 \pm 6,1		67,5 \pm 6,8		67,7 \pm 6,0	

P: p-valor de comparación de medias (test de ANOVA)

Al distribuir la población en grupos de edad y valorar la cantidad de cigarrillos consumidos al día, se observa una tendencia al menor consumo con el incremento de edad (tabla 4.12).

Tabla 4.12. Consumo diario de cigarrillos por grupos de edad

Grupos de edad (años)	Media \pm DT (cig/día)	P	P t lineal
<59	19,6 \pm 7,2	0,158	0,018
60-64	14,9 \pm 9,9		
65-69	13,0 \pm 9,4		
70-74	11,4 \pm 12,3		
>75	12,0 \pm 11,3		

P: p-valor de comparación de medias (test de ANOVA); P t lineal: p-valor de tendencia lineal

4.4.2 Consumo de tabaco según características del estilo de vida

En este apartado se muestran los resultados obtenidos tras relacionar el tabaquismo con variables del estilo de vida (actividad física, consumo de alcohol y alimentación).

4.4.2.1 Consumo de tabaco y actividad física

Se ha detectado que aquellos individuos más activos de esta población son los que consumen más tabaco. Al diferenciar a la población entre aquellos que realizaron más o menos de 230 MET.min/día como nivel alto o bajo de actividad física respectivamente, se observa que los individuos con escasa actividad fuman un 10,9% son exfumadores el 19,4% y nunca han fumado el 69,7%, mientras que los individuos con mayor actividad fuman un 15% son exfumadores el 29,6% y nunca han fumado el 55,5% ($p<0,001$).

4.4.2.2 Consumo de tabaco y consumo de alcohol

Al valorar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, se observa que los no fumadores son a su vez menos consumidores de alcohol, destacando que de los abstemios nunca han fumado el 82,1% mientras que en los consumidores de alcohol nunca han fumado el 52,8%, y entre los no consumidores de alcohol fuman el 6,1% y son exfumadores el 11,8%, pero en los que si consumen alcohol fuman el 16,7% y son exfumadores el 30,6% ($p<0,001$).

4.4.2.3 Consumo de tabaco y adherencia a la Dieta Mediterránea

Tras valorar el seguimiento a la Dieta Mediterránea en menor o mayor a 9 puntos en el cuestionario de adherencia, y relacionarlo con el hábito tabáquico, se observa que los individuos con menor adherencia fuman más que aquellos con una mejor puntuación de adherencia, aunque existen más individuos que nunca han fumado en el grupo con menor adherencia a la DM.

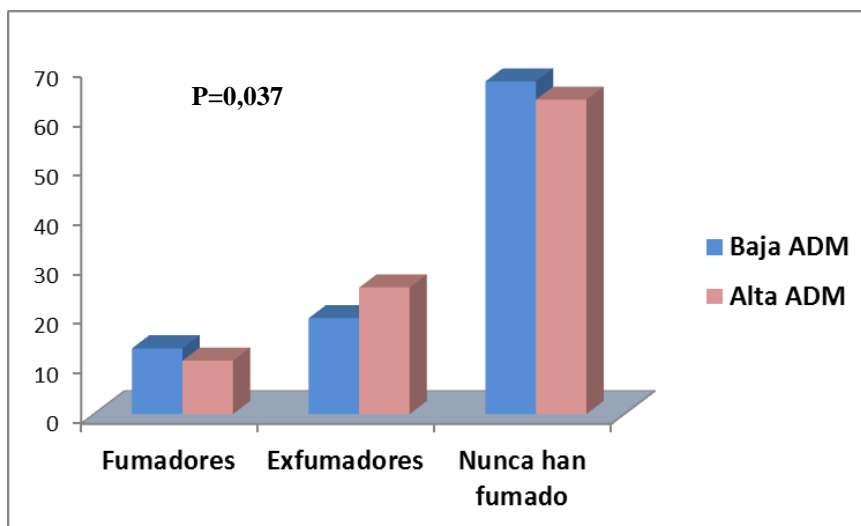


Figura 4.2. Hábito tabáquico según la adherencia a la DMed

4.4.3 Consumo de tabaco y exceso de peso

Al valorar el consumo de tabaco en relación con el exceso de peso se observa que los individuos con normopeso fuman más que aquellos con exceso de peso. En la siguiente tabla se presenta la distribución del hábito tabáquico entre los individuos con sobrepeso y con obesidad.

Tabla 4.13. Hábito tabáquico según el sobrepeso y la obesidad

Hábito tabáquico	IMC<25 (kg/m ²) %	IMC≥25 (kg/m ²) %	p	IMC<30 (kg/m ²) %	IMC≥30 (kg/m ²) %	p
Fumador	22,1	11,2	0,001	13,9	10,3	0,007
Exfumador	30,2	21,7		25,2	19,7	
Nunca fumador	47,7	67,0		60,9	70,0	

p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.5 Análisis del consumo de alcohol

En esta sección se describe el consumo de alcohol en relación a variables sociodemográficas y del estilo de vida.

4.5.1 Consumo de alcohol según características sociodemográficas

En este apartado se reflejan los resultados obtenidos tras analizar el consumo de alcohol según el sexo y la edad de los participantes.

4.5.1.1 Consumo de alcohol según el sexo

En la población estudiada, el 56% de los individuos consumían alcohol frente al 43,4% que referían ser abstemios, con un consumo medio de gramos de alcohol puro diariamente en la población de $5,7 \pm 10,4$ gr.

En la muestra, la proporción de varones que consumen alcohol es superior al de mujeres (77,8% vs 44,5%, $p < 0,001$), pero además la cantidad de la ingesta fue superior entre los hombres, observándose una media de gramos de alcohol puro consumidos diariamente de $11,4 \pm 14,4$ gramos en el hombre frente a los $2,5 \pm 4,8$ gramos en la mujer ($p < 0,001$). En la siguiente figura se muestra la distribución del consumo de alcohol por sexo. Se clasifica según el grado de consumo (no consumo, consumo moderado: hasta 26,4 g/día en los hombres y 13,2 g/día en las mujeres, y consumo alto: consumo igual o superior a 26,4 g/día en los hombres y 13,2 g/día en las mujeres).

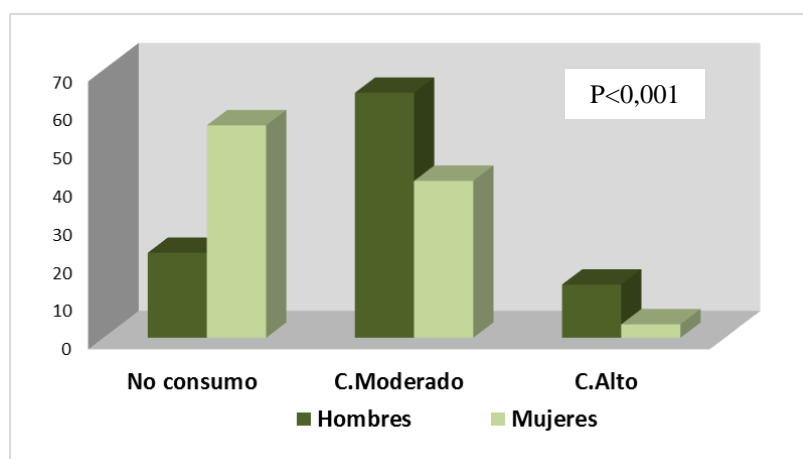


Figura 4.3. Distribución del consumo de alcohol por sexo

4.5.1.2 Consumo de alcohol según la edad

En la población se observa que los individuos de mayor consumo de alcohol presentan una edad media menor. En la siguiente tabla se muestra la media de edad en relación con el consumo de alcohol en la población analizada y según el sexo:

Tabla 4.14. Media de edad en relación con el consumo de alcohol

Consumo de alcohol	Total población		Hombres		Mujeres	
	Media ± DT (años)	P/P*	Media ± DT (años)	P/P*	Media ± DT (años)	P/P*
No consumo	67,9±6,1	p<0,001	68,3±6,9	p=0,001	67,8±5,9	p=0,003
Moderado	66,1±6,3		65,9±6,5		66,3±6,0	
Alto	65,0±6,4		64,4±6,1		66,6±6,9	

P: p-valor de comparación de medias (test de ANOVA); P*: P de tendencia lineal

4.5.2 Consumo de alcohol según características del estilo de vida

En este apartado se muestran los resultados obtenidos tras relacionar el consumo de alcohol con variables del estilo de vida (actividad física y adherencia a la dieta mediterránea).

4.5.2.1 Consumo de alcohol y actividad física

Se ha observado que los individuos que realizan más actividad física son los que presentan una distribución de mayor consumo de alcohol. En la siguiente figura se muestra dicha distribución:

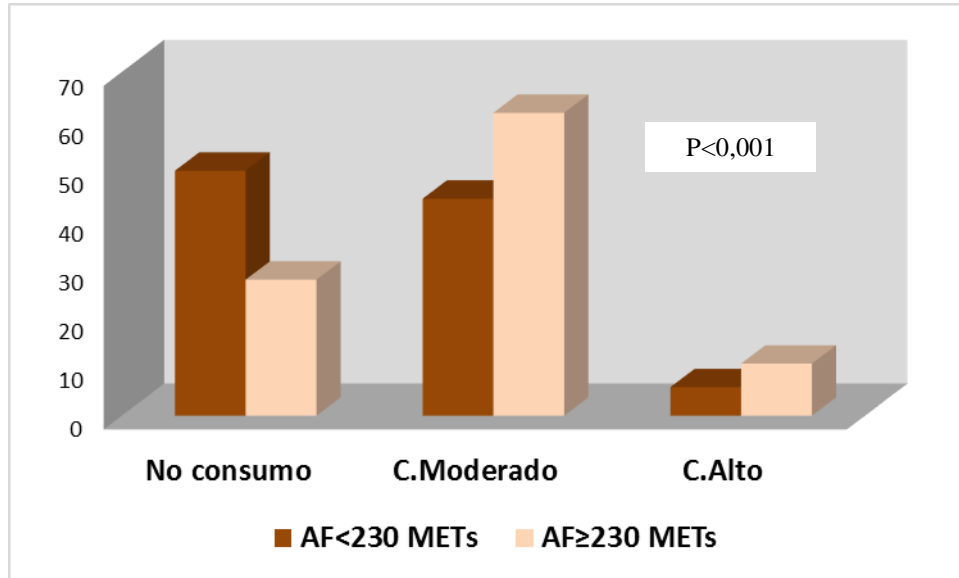


Figura 4.4. Distribución del consumo de alcohol según la actividad física

4.5.2.2 Consumo de alcohol y adherencia a la dieta mediterránea

Se ha detectado que los individuos con mayor adherencia a la dieta mediterránea presentan una distribución de mayor consumo de alcohol. En la siguiente figura se muestra dicha distribución:

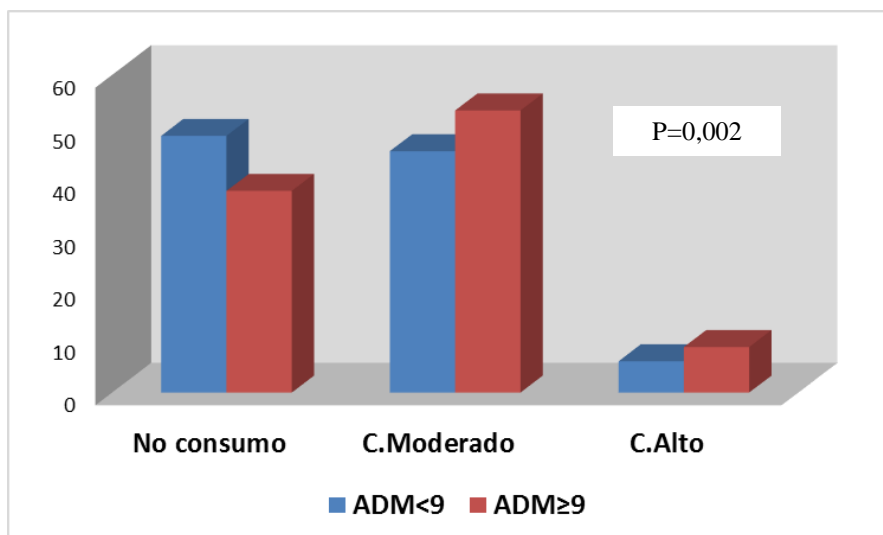


Figura 4.5. Distribución del consumo de alcohol según la adherencia a la DMed

4.5.3 Consumo de alcohol y exceso de peso

Al valorar el consumo de alcohol en relación con el exceso de peso se observa que los individuos con mayor peso tienen un patrón de consumo menor. En la siguiente tabla se presenta la distribución del consumo de alcohol entre los individuos con sobrepeso y con obesidad.

Tabla 4.15. Distribución del consumo de alcohol según el sobrepeso y obesidad

Consumo de alcohol	IMC < 25 (kg/m ²)	IMC ≥ 25 (kg/m ²)	p	IMC < 30 (kg/m ²)	IMC ≥ 30 (kg/m ²)	p
	%	%		%	%	
Sin consumo	31,4	44,4	0,003	37,8	48,8	0,001
Moderado	53,5	49,0		53,4	45,4	
Alto	15,1	6,6		8,7	5,8	

p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.6 Análisis de la actividad física

En esta sección se describe el estudio de la actividad física en relación a variables sociodemográficas y del estilo de vida, diferenciando como individuo activo o no según si la actividad física era superior o menor a 230 MET.min/día.

4.6.1 Actividad física según características sociodemográficas

En este apartado se reflejan los resultados obtenidos tras analizar la actividad física realizada según el sexo y la edad de los participantes.

4.6.1.1 Actividad física según el sexo

En la población analizada se detecta un mayor actividad física en el sexo masculino (figura 4.5).

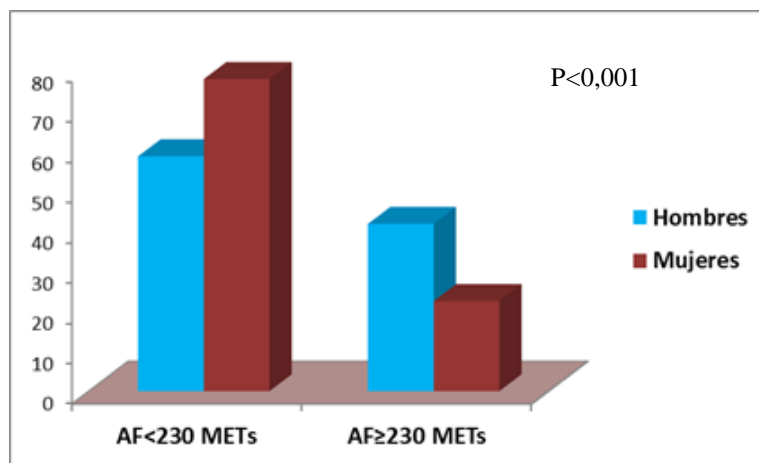


Figura 4.6. Actividad física según el sexo

4.6.1.2 Actividad física según la edad

La media de edad de los individuos que realizaban 230 o más MET.min/día fue de $66,1 \pm 5,8$ años, mientras que en aquellos con menor actividad física fue de $67,1 \pm 6,5$ años ($p < 0,001$).

4.6.2 Actividad física según características del estilo de vida

En este apartado se muestran los resultados obtenidos tras relacionar la actividad física con la alimentación. En los apartados anteriores se muestran los resultados de actividad física con el consumo de tabaco y alcohol. En la siguiente figura se observa la distribución de los individuos según el grado de adherencia a la Dieta Mediterránea según el punto de corte de 9 puntos en el cuestionario y según el grado de actividad física de 230 MET.min/día.

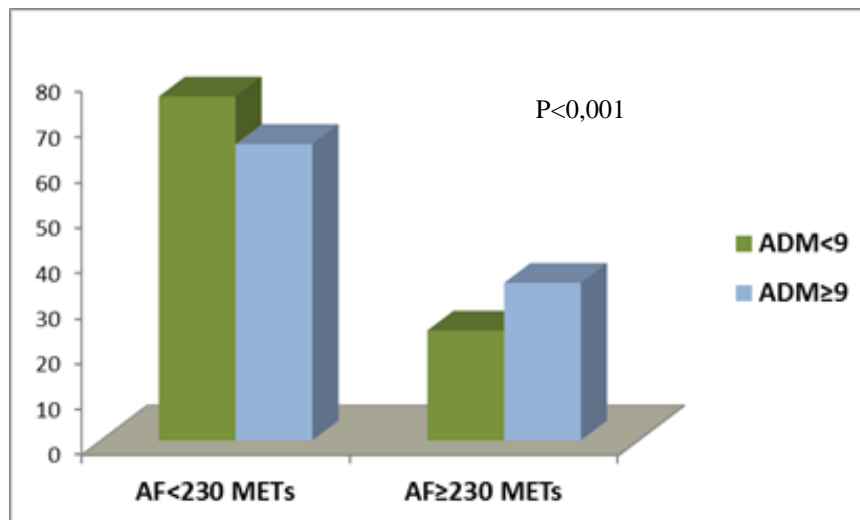


Figura 4.7. Actividad física y adherencia a la Dieta Mediterránea

4.6.3 Actividad física y exceso de peso

Al valorar la actividad física en relación con el exceso de peso se observa que los individuos a mayor IMC son más sedentarios. En la siguiente tabla se presenta la distribución de la actividad física entre los individuos con sobrepeso y con obesidad.

Tabla 4.16. Distribución de la actividad física según el sobrepeso y obesidad

Actividad física	IMC<25 (kg/m ²)	IMC≥25 (kg/m ²)	p	IMC<30 (kg/m ²)	IMC≥30 (kg/m ²)	p
	%	%		%	%	
AF<230 MET min/día	48,8	72,5	<0,001	64,1	77,0	<0,001
AF≥230 MET min/día	51,2	27,5		35,9	23,0	

p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.7 Análisis de la alimentación en la población

En esta sección se describe el estudio de aspectos de la alimentación como la adherencia a la Dieta Mediterránea y la ingesta de nutrientes.

4.7.1 Adherencia a la Dieta Mediterránea

En esta sección se describe el estudio de la adherencia a la Dieta Mediterránea en relación a variables sociodemográficas y antropométricas, diferenciando los individuos con buena adherencia aquellos con 9 o más puntos en el cuestionario de ADM, y baja adherencia aquellos con una puntuación menor de 9. En relación a variables del estilo de vida se han descrito en los apartados anteriores.

4.7.1.1 Adherencia a la Dieta Mediterránea según el sexo

En la población analizada no se observaron diferencias por sexo en la adherencia a la Dieta Mediterránea, el 50,4 % de los hombres y el 48,3% de las mujeres tuvieron una puntuación de 9 o superior en el cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea, mientras que el 49,6% de los hombres y el 51,7% de las mujeres presentaron una puntuación inferior a 9 (p=0,504).

En la siguiente tabla se presentan el porcentaje de cumplimiento de cada ítem del cuestionario de ADM en la población total y por sexo:

Tabla 4.17. Cuestionario de la ADM en la población total y por sexo

Pregunta cuestionario de ADM	Total	Hombres	Mujeres	P
	%	%	%	
AOV como grasa principal	79,8	76,2	81,7	0,075
AOV ≥ 4 cucharadas/día	68,2	68,8	67,9	0,805
Verduras/hortalizas ≥ 2 raciones/día	64,1	62,9	64,7	0,625
Fruta ≥ 3 piezas/día	46,2	49,2	44,5	0,226
Carne roja < 1 ración/día	92,2	88,3	94,3	0,004
Mantequilla < 1 ración/día	91,5	91,4	91,6	0,930
Bebidas carbonatadas < 1 beb/día	90,2	89,5	90,5	0,636
Vino ≥ 7 vasos/semana	19,9	36,3	11,1	$< 0,001$
Legumbres ≥ 3 raciones/semana	29,0	33,2	26,7	0,064
Pescado ≥ 3 raciones/semana	59,4	59,0	59,7	0,858
Repostería < 2 raciones/semana	64,8	62,1	66,2	0,272
Frutos secos ≥ 3 raciones/semana	27,3	30,1	25,8	0,220
Preferencia carne blanca	77,5	71,1	80,9	0,003
Vegetales cocinados ≥ 2 racs/sem	67,3	72,7	64,5	0,025

ADM: cuestionario Adherencia a la Dieta Mediterránea; AOV: aceite de oliva virgen; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

4.7.1.2 Adherencia a la Dieta Mediterránea según la edad

La media de edad de los individuos que tenían una buena adherencia a la Dieta Mediterránea (≥ 9 puntos) fue de $66,8 \pm 6,3$ años y los que tenían una menor puntuación fue de $66,9 \pm 6,2$ años ($p=0,836$).

4.7.1.3 Adherencia a la Dieta Mediterránea y exceso de peso

Al valorar la adherencia a la Dieta Mediterránea en relación con el exceso de peso se observa que a mayor adherencia hay menor proporción de individuos con exceso de peso. En la siguiente tabla se presenta la distribución de la adherencia a la Dieta Mediterránea entre los individuos con sobrepeso y con obesidad.

Tabla 4.18. Distribución de la adherencia a la Dieta Mediterránea según el sobrepeso y con obesidad

Adherencia a la Dieta Mediterránea	IMC<25 (kg/m ²)	IMC \geq 25 (kg/m ²)	p	IMC<30 (kg/m ²)	IMC \geq 30 (kg/m ²)	p
	%	%		%	%	
ADM<9 ítems	39,5	51,9	0,027	45,0	56,8	<0,001
ADM \geq 9 ítems	60,5	48,1		55,0	43,2	

p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

4.7.2 Ingesta de alimentos

En la siguiente tabla se muestra la media de la ingesta diaria de alimentos obtenida del CFCA en el total de la población y según sexo.

Tabla 4.19. Ingesta diaria de alimentos en el total de la población y según sexo

Nutriente	Total media±DT	Hombres media±DT	Mujeres media±DT	P
Verduras y hortalizas (gr/día)	380±158	380±173	379±149	0,945
Frutas (gr/día)	321±182	330±200	315±171	0,182
Legumbres (gr/día)	21±13	22±11	21±15	0,241
Cereales más patatas (gr/día)	224±112	244±126	213±101	<0,001
Cereales (gr/día)	145±95	163±109	135±83	<0,001
Lácteos (gr/día)	371±218	330±197	395±226	<0,001
Carnes (gr/día)	136±70	144±70	132±70	0,005
Pescados (gr/día)	95±52	97±58	94±48	0,353
Galletas (gr/día)	28±41	29±37	28±44	0,880
Aceite de oliva (gr/día)	36±17	37±18	35±17	0,046
Frutos secos (gr/día)	10±14	11±14	10±14	0,184
Vino (ml/día)	36±74	70±102	17±39	<0,001

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre sexos (prueba t-student)

4.7.3 Ingesta de nutrientes

En la siguiente tabla se muestra la media de la ingesta diaria de macronutrientes y la proporción de su distribución en el total de la población y según sexo.

Tabla 4.20. Ingesta diaria de macronutrientes en la población y según sexo

Nutriente	Total	Hombres	Mujeres	P
	media±DT %	media±DT %	media±DT %	
Hidratos de carbono	236±83 42,4	249±89 41,9	230±80,0 42,7	<0,001
Proteínas	93±27 17,1	95±27 16,4	92±27 17,4	0,032
Lípidos	95±31 38,9	100±31 38,4	93±31 39,1	<0,001
Grasas saturadas	25,1±9,7 10,2	26,2±9,1 10,1	24,5±9,9 10,2	0,004
G. monoinsaturadas	46,5±15,6 19,1	49,0±16,1 19,0	45,0±15,1 19,1	<0,001
G. poliinsaturadas	15,8±7,5 6,4	16,5±7,5 6,2	15,4±7,4 6,4	0,018

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre sexos (prueba t-student)

En la siguiente tabla se muestra la media de la ingesta diaria de otros nutrientes en el total de la población y según sexo.

Tabla 4.21. Ingesta diaria de nutrientes en la población y según sexo

Nutriente	Total media±DT	Hombres media±DT	Mujeres media±DT	P
Fibra (gr/día)	26,0±9,0	26,7±9,2	26,7±8,8	0,060
Fitosteroles (gr/día)	356±130	369±126	349±131	0,016
Colesterol (mg/día)	372±149	387±146	364±151	0,016
AG Omega-3 origen marino (g/d)	0,78±0,51	0,82±0,55	0,76±0,48	0,111
AG Omega 3 no marino (gr/día)	1,40±0,78	1,46±0,75	1,37±0,80	0,074
Ácido alfa-linolénico (gr/día)	1,37±0,78	1,42±0,75	1,33±0,80	0,071
Ácido linoleico (gr/día)	13,2±6,8	13,8±6,9	12,9±6,7	0,029
Ácido fólico (µg/día)	417±132	427±135	412±130	0,064
Tiamina (mg/día)	2,6±0,9	2,6±0,9	2,6±0,9	0,120
Vitamina B6 (mg/día)	2,4±0,7	2,4±0,7	2,3±0,7	0,037
Vitamina B12 (µg/día)	10,3±5,3	10,6±5,2	10,2±5,3	0,200
Vitamina B2 (mg/día)	2,0±0,6	1,9±0,5	2,0±0,6	0,217
Vitamina C (mg/día)	192±88	194±94	191±84	0,668
Vitamina E (mg/día)	10,9±4,6	11,1±4,7	10,8±4,6	0,243
Vitamina D (µg/día)	5,9±3,7	6,1±3,9	5,7±3,6	0,100
Sodio (mg/día)	2399±978	2592±1120	2289±869	<0,001
Potasio (mg/día)	4232±1093	4302±1099	4192±1087	0,109
Magnesio (mg/día)	374±110	383±112	369±108	0,039
Fósforo (mg/día)	1713±476	1712±461	1714±485	0,961
Calcio (mg/día)	1042±363	1013±339	1058±375	0,041
Betacaroteno (µg/día)	4425±2799	4413±3157	4431±2575	0,920
Índice glucémico	53,2±6,2	54,0±6,3	52,8±6,1	0,002

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre sexos (prueba t-student); AG: ácidos grasos

4.8 Grupos de intervención

Los individuos participantes se distribuyeron aleatoriamente en los grupos de intervención, 365 en el grupo control o de dieta baja en grasas (131 hombres y 234 mujeres), y 728 en los grupos de intervención con Dieta Mediterránea (266 hombres y 462 mujeres). En la siguiente tabla se presenta la distribución de los participantes en cada grupo de intervención:

Tabla 4.22. Distribución de los participantes en cada grupo de intervención

Grupo de intervención	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
Grupo control	365 (33,4)	131 (33,0)	234 (33,6)
Grupo aceite de oliva	346 (31,7)	128 (32,2)	218 (31,3)
Grupo frutos secos	382 (34,9)	138 (34,8)	244 (35,1)

4.9 Diagnóstico de cáncer

En este apartado se muestran los resultados de casos nuevos diagnosticados de cáncer según el periodo de seguimiento, así como los casos que habían sido diagnosticados previamente a la inclusión en el estudio PREDIMED.

4.9.1 Casos prevalentes de cáncer

De los 16 casos (1,5% de la población) que referían haber tenido un cáncer previo al inicio del estudio, 2 fueron descartados tras revisión del informe anatómo-patológico de su historia clínica por ser lesiones tumorales benignas (neurinoma y una lesión quística). La edad media de aparición fue de $54,7 \pm 8,3$ años, con un rango de 33-65 años. Pero tras revisar las historias clínicas de los participantes se confirmaron los 14 casos mencionados y se detectaron 31 casos más de participantes que habían sido tratados y diagnosticados previo al reclutamiento en el estudio.

4.9.2 Casos incidentes de cáncer

4.9.2.1 Diagnóstico de cáncer hasta el 1º periodo de seguimiento (diciembre-2010)

En la siguiente tabla se muestra el número de casos nuevos y la frecuencia respecto al total de casos diagnosticados de cáncer y sus tipos según sexo y confirmados por el comité de eventos en el conjunto de la población estudiada desde el reclutamiento de los participantes hasta el último periodo de seguimiento (octubre-2014).

Tabla 4.23. Casos nuevos hasta el 1º período de seguimiento (diciembre 2010)

Tipo de cáncer	Total N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)
Todos los tipos	87 (100%)	42 (48,3%)	45 (51,7%)
Colorrectal	15 (17,2)	6 (6,9)	9 (10,3)
Próstata	15 (17,2)	15 (17,2)	-
Mama	11 (12,6)	1 (1,1)	10 (11,5)
Dermatológicos	10 (11,5)	7 (8,0)	3 (9,2)
Pulmón	3 (3,4)	0	3 (3,4)
Endometrio	5 (5,7)	-	5 (5,1)
Gástrico	5 (5,7)	3 (3,4)	2 (2,3)
Leucemia	3 (3,4)	1 (1,1)	2 (2,3)
Hepático	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Vía biliar	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Linfoma	2 (2,3)	1 (1,1)	1 (1,1)
Tiroides	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Cerebral	2 (2,3)	0	2 (2,3)
Genitourinario	5 (5,7)	3 (3,4)	2 (2,3)
Otorrinolaringológico	2 (2,3)	2 (2,3)	0
Ocular (melanoma)	1 (1,1)	1 (1,1)	0
Ovario	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Mieloma	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Páncreas	1 (1,1)	0	1 (1,1)

P<0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres (test de Chi-Cuadrado)

Además de los casos descritos, se registraron 15 casos de carcinoma basocelular (8 en varones y 7 en mujeres) que no se han incluido en los análisis

debido a las características propias de estos tumores que habitualmente presentan un comportamiento más benigno.

4.9.2.2 Diagnóstico de cáncer hasta el 2º periodo de seguimiento (julio-2012)

En la siguiente tabla se muestra el número total de casos nuevos y la distribución del tipo de cáncer, así como su distribución por sexo, que fueron diagnosticados y confirmados por el comité de eventos durante el período entre diciembre de 2010 y julio de 2012.

Tabla 4.24. Casos nuevos hasta el 2º período de seguimiento (julio 2012)

Tipo de cáncer	Total N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)
Todos los tipos	18 (100%)	9 (50%)	9 (50%)
Dermatológicos	4 (22,2)	2 (11,1)	2 (11,1)
Pulmón	2 (11,1)	1 (5,5)	1 (5,5)
Gástrico	2 (11,1)	1 (5,5)	1 (5,5)
Mama	1 (5,5)	0	1 (5,5)
Próstata	1 (5,5)	1 (5,5)	-
Colorrectal	1 (5,5)	1 (5,5)	0
Endometrio	1 (5,5)	-	1 (5,5)
Hepático	1 (5,5)	1 (5,5)	0
Linfoma	1 (5,5)	0	1 (5,5)
Tiroides	1 (5,5)	0	1 (5,5)
Genitourinario	1 (5,5)	0	1 (5,5)
Páncreas	1 (5,5)	1 (5,5)	0
Testicular	1 (5,5)	1 (5,5)	-

P=0,497: p-valor de probabilidad en la comparación entre hombres y mujeres (test de Chi-Cuadrado)

Además de los casos descritos, se registraron 5 casos de carcinoma basocelular (2 en varones y 3 en mujeres) que no se han incluido en los análisis debido a las características propias de estos tumores que habitualmente presentan un comportamiento más benigno.

4.9.2.3 Diagnóstico de cáncer hasta el 3º periodo de seguimiento (noviembre-2014)

En la siguiente tabla se muestra la distribución del total de casos diagnosticados de cáncer y sus tipos según sexo en el conjunto de la población estudiada desde el reclutamiento de los participantes hasta el último periodo de seguimiento (octubre-2014) incluyendo los confirmados por el comité de eventos y los pendientes de confirmación por dicho comité al requerir algún informe del participante por información insuficiente que confirme el diagnóstico como la anatomía patológica para la confirmación histológica, TNM o informe quirúrgico y estar aún pendientes de confirmación antes de la realización de esta tesis doctoral. Por lo tanto, se incluyen en esta tesis pero pendientes de confirmar por el comité de eventos 5 casos nuevos (1 cáncer de pulmón, 1 de colon, 1 de vejiga y 2 dermatológicos).

Tabla 4.25. Casos nuevos hasta el 3º período de seguimiento (noviembre 2014)

Tipo de cáncer	Total N (%)	Hombres N (%)	Mujeres N (%)	P
Todos los tipos	138 (12,6)	68 (17,1)	70 (10,1)	0,001
Colorrectal	21 (1,9)	10 (2,5)	11 (1,6)	0,277
Próstata	21 (1,9)	21 (5,3)	-	-
Mama	20 (1,8)	1 (0,3)	19 (2,7)	0,003
Dermatológicos	16 (1,6)	12 (3,0)	4 (0,8)	0,003
Pulmón	12 (1,1)	10 (2,5)	2 (0,3)	0,001
Vejiga	7 (0,6)	5 (1,3)	2 (0,3)	0,064
Endometrio	7 (0,6)	-	7 (1,0)	-
Gástrico	6 (0,5)	3 (0,8)	3 (0,4)	0,380
Leucemia	5 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,4)	0,597
Hepático	4 (0,4)	1 (0,3)	3 (0,4)	0,539
Vía biliar	3 (0,3)	0	3 (0,4)	0,258
Linfoma	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0,405
Tiroides	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0,405
Cerebral	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0,405
Renal	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0,405
Otorrinolaringológico	2 (0,2)	0	2 (0,3)	0,405
Páncreas	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	0,380
Ocular (melanoma)	1 (0,1)	1 (0,3)	0	0,363
Uréter	1 (0,1)	1 (0,3)	0	0,363
Mieloma	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0,637
Testicular	1 (0,1)	1 (0,1)	-	0,637
Ovario	1 (0,1)	-	1 (0,1)	0,637

p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Además de los casos descritos, en total al final del estudio se registraron 22 casos de carcinoma basocelular (10 en hombres y 12 en mujeres en mujeres) que no se han incluido en los análisis debido a las características propias de estos tumores que habitualmente presentan un comportamiento más benigno.

4.9.2.4 Defunciones por cáncer

Hasta noviembre del 2014 habían fallecido 126 participantes de los 1094 (11,5%) que iniciaron el estudio PREDIMED-Valencia, de éstos, 40 (3,7% de la población) murieron por causas debidas al cáncer, 18 eran hombres y 22 mujeres. La media de la edad de la muerte de los 40 individuos con cáncer fue de $74,6 \pm 6,8$ años ($74,2 \pm 6,0$ años en los hombres y $74,9 \pm 7,4$ años en las mujeres; $p=0,770$).

4.9.3 Participantes con más de un cáncer

En el seguimiento hasta octubre de 2014, de 178 participantes que fueron diagnosticados de algún tipo de cáncer a lo largo de su vida, 11 de ellos padecieron dos y 1 caso con tres tipos de cáncer (endometrio, mama y pulmón). 6 participantes padecieron dos tipos de cáncer durante el seguimiento del estudio, y los 5 restantes habían sido tratados de uno previamente a la inclusión en el estudio. En la siguiente tabla se muestra la distribución según el número de cánceres padecidos por sexo.

Tabla 4.26. Distribución del número de cánceres padecidos por sexo

Número de cánceres	Total %	Hombres %	Mujeres %
Sin cáncer	83,7	77,6	87,2
1 cáncer	15,2	20,7	12,1
Más de 1 cáncer	1,1	1,8	0,7

$P < 0,001$: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test Chi-Cuadrado)

4.10 Tabaco y cáncer

En este apartado para obtener un tamaño de casos mayor, se han realizado los análisis con los diagnosticados de cáncer detectados en el nodo PREDIMED Valencia hasta octubre de 2014 (2º follow-up).

Se ha observado que el consumo actual o anterior de tabaco es más frecuente en los individuos diagnosticados de cáncer que en aquellos sin cáncer. En la siguiente figura se muestra la distribución del diagnóstico de casos nuevos de cáncer global según el hábito tabáquico.

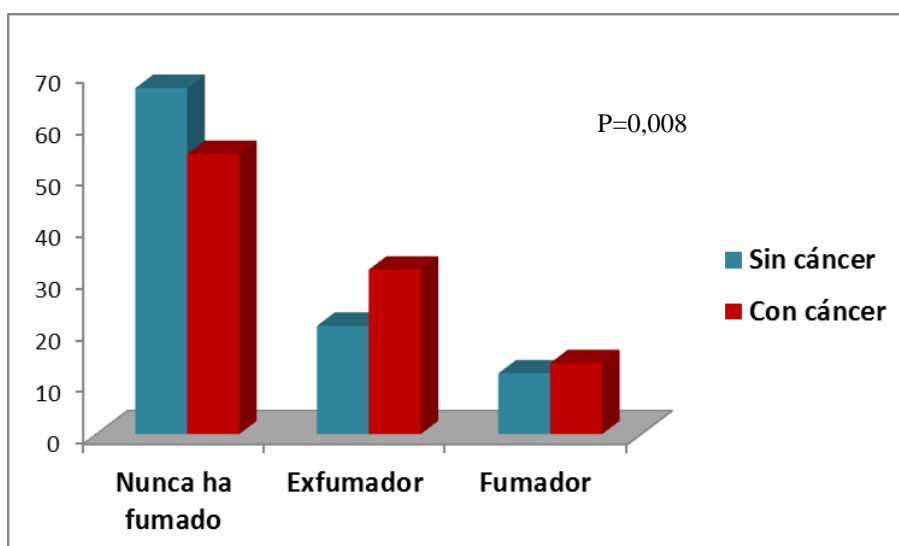


Figura 4.8. Distribución del diagnóstico de casos nuevos de cáncer global según el hábito tabáquico

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los participantes según el número de cánceres padecidos y el hábito tabáquico.

Tabla 4.27. Distribución según el número de cánceres padecidos y el hábito tabáquico

Número de cánceres	Nunca ha fumado	Exfumador/a	Fumador/a
	%	%	%
Sin cáncer	86,6	76,3	81,8
1 cáncer	13,0	21,2	15,9
Más de 1 cáncer	0,4	2,4	2,3

P=0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.28. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	NoF	ExF	Fum	NoF	ExF	Fum	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	53,9	32,6	13,5	67,8	20,4	11,8	0,001
Global (inc)	54,3	31,9	13,8	67,1	21,0	11,8	0,008
Pulmón	8,3	50,0	41,7	58,5	30,4	11,1	0,001
Digestivo (prev+inc)	54,8	33,3	11,9	65,9	22,0	12,1	0,213
Digestivo (inc)	57,1	31,4	11,4	65,8	22,1	12,1	0,425
Colon (inc)	61,9	23,8	14,3	65,6	22,4	12,0	0,929

NoF: Nunca ha fumado; ExF: Exfumador/a; Fum: Fumador/a; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.29. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico en el grupo de los hombres

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	NoF	ExF	Fum	NoF	ExF	Fum	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	29,2	49,4	21,3	27,3	45,5	27,3	0,531
Global (inc)	26,5	48,5	25,0	28,0	45,9	26,1	0,924
Pulmón	0	50	50	28,4	46,3	25,3	0,076
Digestivo (prev+inc)	26,3	52,6	21,1	27,8	46,0	26,2	0,832
Digestivo (inc)	25,0	50,0	25,0	27,8	46,2	26,0	0,952
Colon (inc)	40,0	30,0	30,0	27,4	46,8	25,8	0,544
Próstata (prev+inc)	44,8	34,5	20,7	26,4	47,3	26,4	0,101
Próstata (inc)	38,1	33,3	28,6	27,1	47,1	25,8	0,420

NoF: Nunca ha fumado; ExF: Exfumador/a; Fum: Fumador/a; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.30. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico en el grupo de las mujeres

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	NoF	ExF	Fum	NoF	ExF	Fum	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	78,7	15,7	5,6	88,3	7,7	4,0	0,030
Global (inc)	81,4	15,7	2,9	87,7	8,0	4,3	0,087
Pulmón	50,0	50,0	0	87,2	8,6	4,2	0,117
Digestivo (prev+inc)	78,3	17,4	4,3	87,4	8,5	4,2	0,327
Digestivo (inc)	84,2	15,8	0	87,1	8,6	4,3	0,381
Colon (inc)	81,8	18,2	0	87,2	8,6	4,2	0,442
Mama (prev+inc)	75,0	17,9	7,1	87,6	8,4	4,0	0,145
Mama (inc)	78,9	21,1	0	87,3	8,4	4,3	0,115
Endometrio /ovario	72,7	27,3	0	87,3	8,5	4,2	0,078

NoF: Nunca ha fumado; ExF: Exfumador/a; Fum: Fumador/a; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

En la siguiente tabla se muestra el riesgo de padecer un cáncer de los exfumadores y fumadores agrupados los frente a los no fumadores. No se observó asociación significativa entre el tabaquismo y el resto de tipos de cánceres analizados.

Tabla 4.31. Riesgo de padecer un cáncer según el hábito tabáquico

Tipo de cáncer	Población	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)*	P*
Global (prev+inc)	Total	1,8 (1,3-2,5)	< 0,001	1,4 (0,9-2,1)	0,129
	Hombres	0,9 (0,5-1,5)	0,719	1,0 (0,6-1,6)	0,890
	Mujeres	2,0 (1,2-3,6)	0,013	2,1 (1,2-3,7)	0,015
Global (inc)	Total	1,7 (1,2-2,5)	0,003	1,4 (0,9-2,2)	0,179
	Hombres	1,1 (0,6-1,9)	0,802	1,1 (0,6-2,0)	0,722
	Mujeres	1,6 (0,9-3,1)	0,141	1,8 (0,9-3,5)	0,094
Pulmón (inc)	Total	21,5 (2,8-67,1)	< 0,001	15,5 (1,5-159,4)	0,021

Prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes;*Riesgo ajustado por edad y grupo de intervención en el análisis en hombres y mujeres, y riesgo ajustado por edad, grupo de intervención y sexo en el análisis total de la población

4.11 Alcohol y cáncer

En este apartado para obtener un tamaño de casos mayor, se han realizado los análisis con los diagnosticados de cáncer detectados en el nodo PREDIMED Valencia hasta octubre de 2014 (2º follow-up).

Se ha observado que el consumo de alcohol es más frecuente en los individuos diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida (casos prevalentes e incidentes) que en los individuos sin cáncer, pero no se observó dicha relación al analizar sólo los casos incidentes de cáncer global. Sin embargo, entre los consumidores de alcohol, no se observaron diferencias en la cantidad de alcohol puro consumido entre los individuos con cáncer y no cáncer ($9,2 \pm 10,2$ gr/día vs $10,3 \pm 12,5$ gr/día, $p=0,376$).

En la siguiente figura se muestra la distribución de diagnóstico de casos de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en toda la población según el consumo de alcohol.

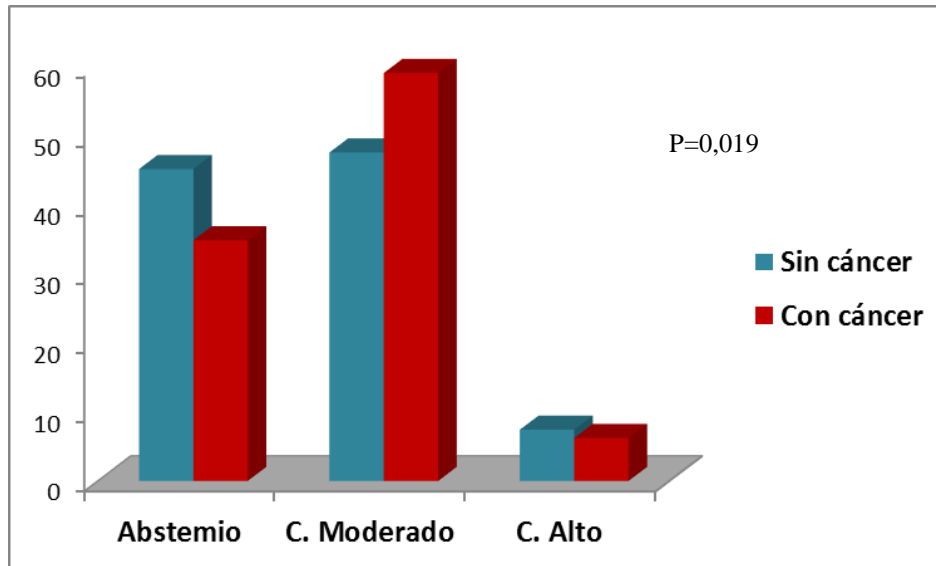


Figura 4.9. Distribución del diagnóstico de casos de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) según el consumo de alcohol

En la siguiente figura se muestra la distribución de los participantes según el número de cánceres padecidos (prevalentes e incidentes) y si son consumidores de alcohol o no.

Tabla 4.32. Distribución de los participantes según el número de cánceres padecidos (prevalentes e incidentes) según el consumo de alcohol

Número de cánceres	Abstemios %	Consumen alcohol %
Sin cáncer	86,9	81,2
1 cáncer	12,2	17,5
Más de 1 cáncer	0,8	1,3

P=0,041: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.33. Distribución de la población según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	Abs	C.Mod	C.Alto	Abs	C.Mod	C.Alto	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	34,8	59,0	6,2	45,1	47,5	7,4	0,019
Global (inc)	42,0	52,2	5,8	43,6	49,0	7,4	0,679
Pulmón	25,0	75,0	0	43,6	49,1	7,3	0,179
Digestivo (prev+inc)	35,7	57,1	7,1	43,7	49,0	7,2	0,568
Digestivo (inc)	42,9	48,6	8,6	43,4	49,4	7,2	0,953
Colon (inc)	61,9	28,6	9,5	43,0	49,8	7,2	0,156

Abs: Abstemios; C.Mod: consumo de alcohol moderado; C.Alto: consumo de alcohol alto; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.34. Distribución de los hombres según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	Abs	C.Mod	C.Alto	Abs	C.Mod	C.Alto	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	25,8	65,2	9,0	21,2	63,6	15,3	0,261
Global (inc)	30,9	60,3	8,8	20,4	64,7	14,9	0,106
Pulmón	20,0	80,0	0	22,2	63,6	14,2	0,396
Digestivo (prev+inc)	21,1	68,4	10,5	22,2	63,8	14,0	0,890
Digestivo (inc)	25,0	62,5	12,5	22,0	64,0	13,9	0,957
Colon (inc)	40,0	40,0	20,0	21,7	64,6	13,7	0,263
Próstata (prev+inc)	27,6	62,1	10,3	21,7	64,1	14,1	0,701
Próstata (inc)	33,3	57,1	9,5	21,5	64,4	14,1	0,425

Abs: Abstemios; C.Mod: consumo de alcohol moderado; C.Alto: consumo de alcohol alto; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Tabla 4.35. Distribución de las mujeres según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol

Tipo de cáncer	Con cáncer			Sin cáncer			P
	Abs	C.Mod	C.Alto	Abs	C.Mod	C.Alto	
	%	%	%	%	%	%	
Global (prev+inc)	43,8	52,8	3,4	57,3	39,3	3,5	0,050
Global (inc)	52,9	44,3	2,9	55,8	40,6	3,5	0,825
Pulmón	50,0	50,0	0	55,6	41,0	3,5	0,942
Digestivo (prev+inc)	47,8	47,8	4,3	55,8	40,8	3,4	0,748
Digestivo (inc)	57,9	36,8	5,3	55,5	41,1	3,4	0,866
Colon (inc)	81,8	18,2	0	55,1	41,4	3,5	0,202
Mama (prev+inc)	42,9	53,6	3,6	56,1	40,5	3,4	0,374
Mama (inc)	63,2	31,6	5,3	55,3	41,3	3,4	0,666
Endometrio /ovario	69,2	26,9	3,8	55,0	41,6	3,4	0,328

Abs: Abstemios; C.Mod: consumo de alcohol moderado; C.Alto: consumo de alcohol alto; prev: casos prevalentes; inc: casos incidentes; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

El riesgo de padecer un cáncer a lo largo de la vida (casos prevalentes e incidentes) de los consumidores de alcohol frente a los no consumidores fue en

el análisis crudo de $OR=1,5$: $IC95\%(1,1-2,1)$ ($P=0,012$), y de $OR=1,3$: $IC95\%(0,9-1,9)$ ($P=0,146$) tras ajustar por edad, sexo y grupo de intervención. Aunque al diferenciar por sexo, se observa dicha asociación en las mujeres y no en los hombres: $OR=0,8$: $IC95\%(0,5-1,5)$ ($P=0,535$) tras ajustar por edad y grupo de intervención para los hombres y $OR=1,7$: $IC95\%(1,1-2,7)$ ($P=0,024$) tras ajustar por edad y grupo de intervención para las mujeres. No se observaron asociaciones significativas entre el consumo de alcohol y el resto de tipos de cánceres analizados.

4.12 Actividad física y cáncer

En este apartado para obtener un tamaño de casos mayor, se han realizado los análisis con los diagnosticados de cáncer detectados en el nodo PREDIMED Valencia hasta octubre de 2014 (2º follow-up).

Se ha observado en el total de la muestra mayor proporción de cáncer global (prevalentes e incidentes) en aquellos que realizan más de 230 METs de actividad física (20,6% frente al 14,5% en los sedentarios; con una Odds Ratio de 1,5: $IC95\%(1,1-2,1)$ $p=0,014$), pero dicho efecto no se observa tras el ajuste por sexo $OR=1,3$: $IC95\%(0,9-1,9)$ $p=0,100$.

No se ha detectado ninguna asociación de la actividad física con el tipo de cáncer padecido en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres.

4.13 Alimentación y cáncer

En este apartado para obtener un tamaño de casos mayor, se han realizado los análisis con los diagnosticados de cáncer detectados en el nodo PREDIMED Valencia hasta octubre de 2014 (2º follow-up), y se ha analizado la relación del cáncer según el grupo de intervención aleatorizado, con el patrón de adherencia a la DM, con la ingesta de alimentos y de su composición en macronutrientes y otros nutrientes.

4.13.1 Grupo de intervención y cáncer

Debido a los pocos casos detectados en los diferentes tipos de cáncer, se agruparon en el análisis el grupo de intervención de aceite de oliva y el grupo de frutos secos como el grupo de intervención con Dieta Mediterránea, y por otra parte el grupo control de dieta baja en grasas.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los casos incidentes de los tipos de cáncer más frecuentes en el total de la población y por sexo según el grupo de intervención al que ha sido aleatorizado en el estudio (Dieta Mediterránea o grupo control).

Tabla 4.36. Distribución de los casos nuevos según el tipo de cáncer en el total de la población y por sexo según el grupo de intervención

Tipo de cáncer	Total			Hombres			Mujeres		
	DMed	Control	P	DMed	Control	P	DMed	Control	P
	%	%		%	%		%	%	
Global	12,2	13,4	0,573	15,4	20,6	0,196	10,4	9,4	0,682
Digestivo	2,9	3,8	0,400	3,0	6,1	0,140	2,8	2,6	0,849
Colon	1,6	2,5	0,353	1,5	4,6	0,071	1,7	1,3	0,464
Pulmón	0,8	1,6	0,220	1,9	3,8	0,204	0,2	0,4	0,560
Mama	-	-	-	-	-	-	3,0	2,1	0,494
Próstata	-	-	-	4,5	6,9	0,323	-	-	-

DMed: grupo Dieta Mediterránea; Digestivo: casos incidentes de cáncer de todo el sistema digestivo; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

4.13.2 Adherencia a la Dieta Mediterránea y cáncer

No se ha observado diferencias estadísticamente significativas en el análisis entre los tipos de cánceres y el grado de adherencia a la Dieta Mediterránea (puntuación de 9 o superior, frente a menor de 9 puntos), excepto en la proporción de casos nuevos de cáncer que fue mayor en los hombres con peor adherencia a la DMed. En la siguiente figura se muestra la distribución de casos incidentes de cáncer según el grado de adherencia a la DMed en el total de la población y según sexo.

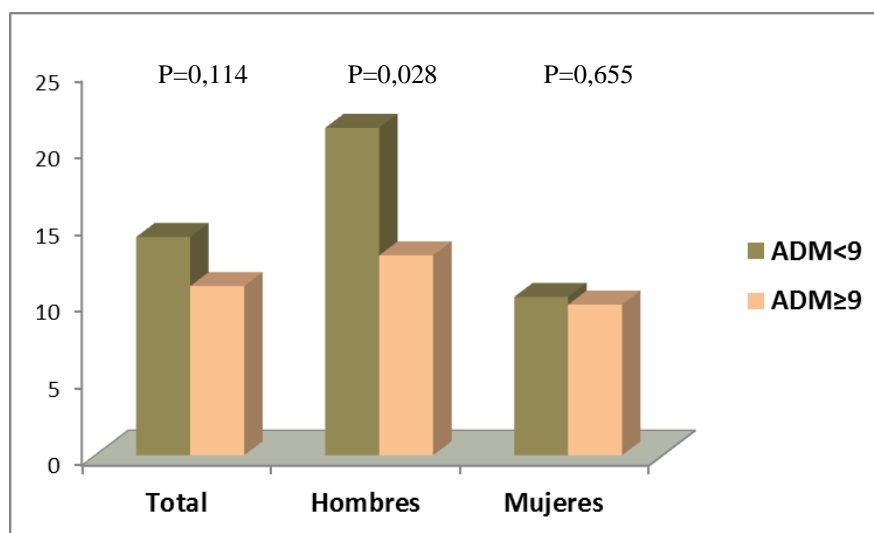


Figura 4.10. Distribución de casos incidentes de cáncer según el grado de adherencia a la DMed

El riesgo de sufrir un cáncer (caso nuevo) en la población total con una alta adherencia a la Dieta Mediterránea ($ADM \geq 9$ puntos) fue de $OR=0,7:IC95\%(0,5-1,1)$ $p=0,115$ en el análisis crudo y $OR=0,7:IC95\%(0,5-1,1)$ $p=0,111$ en el ajustado por edad, sexo y grupo de intervención, pero en los hombres y no en las mujeres, sí se observa un efecto protector de dicha adherencia tanto en el análisis crudo $OR=0,6:IC95\%(0,3-0,9)$ $p=0,029$, como en el ajustado por edad y grupo de intervención $OR=0,6:IC95\%(0,3-0,9)$ $p=0,038$.

Tabla 4.37. Distribución de las preguntas del cuestionario de ADM según el diagnóstico de cáncer en el total de la población y por sexo

Pregunta cuestionario de ADM	Total			Hombres			Mujeres		
	NC	C	P	NC	C	P	NC	C	P
	%	%		%	%		%	%	
AOV como grasa principal	79,4	82,6	0,495	75,9	77,5	0,830	81,2	87,0	0,334
AOV \geq 4 cucharadas/día	67,2	75,6	0,116	68,5	70,0	0,853	66,5	80,4	0,055
Verduras/hortalizas \geq 2 racs/d	63,9	65,1	0,830	62,5	65,0	0,764	64,7	65,2	0,939
Fruta \geq 3 piezas/día	47,5	36,0	0,045	51,9	35,0	0,050	45,3	37,0	0,276
Carne roja <1 ración/día	92,9	87,2	0,065	88,4	87,5	0,521	95,1	87,0	0,036
Mantequilla <1 ración/día	91,3	93,0	0,597	91,7	90,0	0,461	91,2	95,7	0,231
Bebidas carbonatadas <1 b/día	90,2	89,5	0,835	89,4	90,0	0,582	90,7	89,1	0,445
Vino \geq 7 vasos/semana	20,3	17,4	0,536	37,5	30,0	0,365	11,6	6,5	0,295
Legumbres \geq 3 raciones/sem	29,9	22,1	0,135	33,8	30,0	0,640	27,5	15,2	0,064
Pescado \geq 3 raciones/sem	60,7	50,0	0,058	60,2	52,5	0,364	60,9	47,8	0,085
Repostería <2 raciones/sem	64,1	69,8	0,300	62,0	62,5	0,956	65,1	76,1	0,135
Frutos secos \geq 3 raciones/sem	28,2	20,9	0,157	31,9	20,0	0,130	26,3	21,7	0,504
Preferencia carne blanca	78,0	73,3	0,321	70,8	72,5	0,831	81,6	73,9	0,206
Vegetales cocinados \geq 2 r/sem	66,9	70,9	0,451	71,8	77,5	0,454	64,4	65,2	0,914

ADM: cuestionario Adherencia a la Dieta Mediterránea; NC: individuos que no desarrollan cáncer; C: individuos que desarrollan cáncer; AOV: aceite de oliva virgen; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Al valorar el riesgo de padecer un cáncer, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, se observa un efecto protector en los varones que ingieren 3 o más piezas de fruta al día, con una OR=0,491: IC95%(0,241-1,000); P=0,050 y en las mujeres por consumir carne roja/embutidos menos de una ración al día, con una OR=0,379: IC95%(0,139-1,038); P=0,059.

4.13.3 Ingesta de alimentos y cáncer

En la siguiente tabla se muestra el análisis de la ingesta por grupos de alimentos según el cuestionario de CFCA entre los individuos que desarrollaron la enfermedad del cáncer durante el estudio (casos nuevos de 2003-2014) y los que no.

Tabla 4.38. Ingesta de grupos de alimentos según diagnóstico de cáncer

Alimento	No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	P
Verduras y hortalizas (gr/día)	378,7±157,9	385,6±161,9	0,635
Frutas (gr/día)	322,5±178,2	307,8±209,2	0,377
Legumbres (gr/día)	21,2±13,6	21,6±11,3	0,775
Cereales más patatas (gr/día)	224,7±112,4	221,4±108,8	0,741
Cereales (gr/día)	145,8±95,3	143,6±89,2	0,805
Lácteos (gr/día)	369,8±218,9	380,5±214,6	0,590
Carnes (gr/día)	135,3±70,0	142,1±71,1	0,285
Pescados (gr/día)	95,9±52,1	87,4±46,8	0,069
Galletas (gr/día)	28,5±41,7	27,3±40,0	0,743
Aceite de oliva (gr/día)	36,0±17,3	35,0±16,5	0,506
Frutos secos (gr/día)	10,6±14,4	8,3±13,2	0,076
Vino (ml/día)	37,3±76,2	29,9±55,2	0,167

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias (prueba t-student)

Al diferenciar por sexo la ingesta por grupos de alimentos entre los individuos que desarrollaron la enfermedad del **cáncer** durante el estudio (casos nuevos de 2003-2014) y los que no, se observa que los hombres que desarrollaron cáncer consumían menos vino que los no enfermos ($44,8 \pm 65,4$ vs $75,8 \pm 108,4$ ml/día; $p=0,002$) y en las mujeres se detecta que las que desarrollaron cáncer consumían menos frutos secos que las sanas ($7,1 \pm 11,5$ vs $10,2 \pm 14,6$ ml/día; $p=0,039$).

En el total de la muestra, se detectó como factor de riesgo la ingesta de **carnes**, 0,3% de riesgo por cada gramo de ingesta diaria (OR=1,003: IC95% 1,000-1,006; $p=0,035$ en el análisis ajustado por edad, sexo, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales, lácteos, pescados, galletas, vino, aceite de oliva y frutos secos). Además, se detectó como factor de protección de cáncer a la ingesta de **vino**, 0,3% de protección por cada ml de ingesta diaria (OR=0,997: IC95% 0,994-0,999; $p=0,037$ en el análisis ajustado por edad, sexo, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales, lácteos, carnes, pescados, galletas, aceite de oliva y frutos secos).

Al analizar la relación de **cáncer de colon** (casos nuevos) se observa una relación con la ingesta de pescado, siendo la ingesta mayor en aquellos individuos que no desarrollaron la enfermedad ($95,4 \pm 51,8$ vs $77,2 \pm 41,7$ gr/día; $p=0,040$). Al segmentar por sexo, se observó que en los varones que desarrollaron cáncer de colon consumían menos cantidad de lácteos ($262,2 \pm 123,2$ vs $332,4 \pm 199,2$ gr/día; $p=0,044$), mientras que en las mujeres que fueron diagnosticadas de cáncer de colon se detectó un menor consumo de pescado ($72,3 \pm 30,7$ vs $94,4 \pm 47,8$ gr/día; $p=0,046$), menor consumo de frutas ($237,4 \pm 138,2$ vs $317,2 \pm 171,7$ gr/día; $p=0,045$), y un menor consumo de frutos secos ($4,8 \pm 7,5$ vs $10,0 \pm 14,4$ gr/día; $p=0,008$).

En las mujeres, se detectó como factor de protección de **cáncer de colon** a la ingesta de **frutas**, 1% de protección por cada gr de ingesta diaria (OR=0,990: IC95% 0,982-0,997; $p=0,006$ en el análisis ajustado por edad, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta de verduras, legumbres, lácteos, carnes, pescados, galletas, vino, aceite de oliva y frutos secos).

En el total de la muestra, se observó como factor de protección de **cáncer de pulmón** a la ingesta de **cereales**, 1,9% de protección por cada gr de ingesta diaria (OR=0,981: IC95% 0,965-0,998; $p=0,027$ en el análisis ajustado por edad, sexo, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta

de verduras, frutas, legumbres, lácteos, carnes, pescados, galletas, vino, aceite de oliva y frutos secos).

No se encontró ninguna relación entre la ingesta de alimentos y el desarrollo de **cáncer de próstata** en el hombre.

En las mujeres, se detectó como factor de riesgo para el **cáncer de mama** la ingesta de **carnes**, 0,7% de riesgo por cada gramo de ingesta diaria (OR=1,007: IC95%1,002-1,013; p= 0,010 en el análisis ajustado por edad, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales, lácteos, pescados, galletas, vino, aceite de oliva y frutos secos).

4.13.4 Ingesta de nutrientes y cáncer

La ingesta de nutrientes se ha estudiado a partir de las respuestas al cuestionario de CFCA. Al valorar el aporte energético total (kcal/día) entre individuos que desarrollaron la enfermedad del cáncer durante el estudio, se observó que la ingesta media fue de 2256 kcal, mientras que en los sujetos sin cáncer fue de 2377 kcal (p=0,168). A continuación se muestra este aporte energético según los macronutrientes ingeridos y posteriormente la cantidad ingerida de algunos nutrientes.

4.13.4.1 Ingesta de hidratos de carbono y cáncer

La ingesta media diaria de hidratos de carbono en los individuos que desarrollaron cualquier tipo de cáncer a lo largo del estudio (2003-2014) fue de 235,4 gr/día y de 236,6 gr/día en los que no padecieron un cáncer, lo que supone en la distribución de macronutrientes un promedio del 42,0% en los individuos con cáncer y un 42,4% en los sujetos sin cáncer (p=0,485).

Al diferenciar la población según la recomendación de ingesta de hidratos de carbono (entre 50-60% de la ingesta calórica diaria) y valorando la media de consumo en la población, se estableció como punto de corte si ingerían menos o más del 52,5% de la ingesta calórica diaria de este tipo de nutriente. Tras el análisis no se detectó ninguna relación entre la distribución de los casos incidentes de los tipos de cáncer más frecuentes en el total de la población ni por sexo con la ingesta de hidratos de carbono.

4.13.4.2 Ingesta de proteínas y cáncer

La ingesta media diaria de proteínas en los individuos que desarrollaron cualquier tipo de cáncer a lo largo del estudio (2003-2014) fue de 93,0 gr/día y de 93,1 gr/día en los que no padecieron un cáncer, lo que supone en la distribución de macronutrientes un promedio del 17,0% en los individuos con cáncer y un 17,1% en los sujetos sin cáncer ($p=0,842$).

Debido a la alta ingesta de proteínas de la población, se estableció como punto de corte si ingerían menos o más del 17,5% de la ingesta calórica diaria de este tipo de nutriente. Tras el análisis no se detectó ninguna relación entre la distribución de los casos incidentes de los tipos de cáncer más frecuentes en el total de la población ni por sexo y la ingesta diaria de proteínas.

4.13.4.3 Ingesta de grasas y cáncer

La ingesta media diaria de grasas en los individuos que desarrollaron cualquier tipo de cáncer a lo largo del estudio (2003-2014) fue de 95,9 gr/día y de 95,3 gr/día en los que no padecieron un cáncer, lo que supone en la distribución de macronutrientes un promedio del 39,2% en los individuos con cáncer y un 38,8% en los sujetos sin cáncer ($p=0,538$).

Al diferenciar la población según la recomendación de ingesta de grasas (entre 25-30% de la ingesta calórica diaria) y valorando la media de consumo en la población, se estableció como punto de corte si ingerían menos o más del 32,5% de la ingesta calórica diaria de este tipo de nutriente. Tras el análisis no se detectó ninguna relación entre la distribución de los casos incidentes de los tipos de cáncer más frecuentes en el total de la población ni por sexo con la ingesta de grasas.

Al valorar los tipos de grasas ingeridas en los individuos que desarrollaron cualquier tipo de cáncer a lo largo del estudio (2003-2014), se observó que el promedio de ingesta diaria de grasas saturadas fue del 10,6% en los individuos con cáncer mientras que en los sujetos sin cáncer del 10,1% ($p=0,029$), el promedio de ingesta diaria de grasas monoinsaturadas fue del 19,1% en los individuos que desarrollaron cáncer mientras que en los sujetos sin cáncer fue del 19,1% ($p=0,994$), y el promedio de ingesta diaria de grasas poliinsaturadas fue del 6,2% en los individuos que desarrollaron cáncer mientras que en los sujetos sin cáncer fue del 6,4% ($p=0,402$).

Al diferenciar la población según la recomendación de ingesta de grasas saturadas, si ingerían menos o más del 10% de la ingesta calórica diaria de este tipo de grasas, observamos una mayor proporción de casos de cáncer en los individuos con ingesta superior al 10%.

En la siguiente tabla se muestra la distribución de los casos incidentes de los tipos de cáncer más frecuentes en el total de la población y por sexo según su ingesta de grasas saturadas.

Tabla 4.39. Distribución de casos según tipo de cáncer e ingesta de grasas saturadas

Tipo de cáncer	Total			Hombres			Mujeres		
	Sat<10	Sat≥10	P	Sat<10	Sat≥10	P	Sat<10	Sat≥10	P
	%	%		%	%		%	%	
Global	10,2	15,2	0,013	13,4	21,5	0,032	8,1	11,9	0,089
Digestivo	2,4	4,1	0,109	3,7	4,4	0,718	1,5	3,9	0,053
Colon	1,5	2,4	0,253	2,8	2,2	0,719	0,6	2,5	0,045
Pulmón	0,5	1,7	0,076	1,4	3,9	0,106	0	0,6	0,268
Mama	-	-	-	-	-	-	1,8	3,6	0,141
Próstata	-	-	-	5,1	5,5	0,848	-	-	-

Sat: ingesta calórica diaria de grasas saturadas; Digestivo: casos incidentes de cáncer de todo el sistema digestivo; p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado)

Al valorar el riesgo de padecer un **cáncer** (total de casos incidentes) con la ingesta de grasas saturadas, se observa que los individuos con una ingesta mayor del 10% de la ingesta calórica diaria presentan una mayor riesgo OR=1,726;IC95%(1,192-2,501); P=0,004 tras ajustar el análisis por edad, sexo, grupo de intervención, tabaquismo y actividad física.

4.13.4.4 Ingesta de otros nutrientes y cáncer

En la siguiente tabla se muestra el análisis de la ingesta de algunos nutrientes entre los individuos que desarrollaron la enfermedad del **cáncer** durante el estudio (casos nuevos de 2003-2014) y los que no.

Tabla 4.40. Ingesta media de nutrientes según el diagnóstico de cáncer

Nutriente	No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	P
Fibra (gr/día)	26,1±9,0	25,7±9,2	0,666
Fitosteroles (gr/día)	356,5±128,3	355,2±139,0	0,916
Colesterol (mg/día)	372,7±152,6	370,4±126,4	0,289
AG Omega 3 origen marino (g/d)	0,79±0,51	0,72±0,43	0,140
AG Omega 3 no marino (gr/día)	1,41±0,80	1,34±0,67	0,265
Ácido alfa-linolénico (gr/día)	1,38±0,80	1,29±0,66	0,235
Ácido linoleico (gr/día)	13,2±6,8	12,9±7,0	0,276
Ácido fólico (µg/día)	417,5±129,8	416,0±145,2	0,490
Tiamina (mg/día)	2,60±0,94	2,54±0,83	0,358
Vitamina B6 (mg/día)	2,38±0,66	2,34±0,66	0,160
Vitamina B12 (µg/día)	10,34±5,20	10,35±5,75	0,163
Vitamina B2 (mg/día)	1,95±0,58	1,96±0,57	0,669
Vitamina C (mg/día)	193,0±87,9	185,3±85,7	0,334
Vitamina E (mg/día)	10,88±4,60	11,19±4,95	0,416
Vitamina D (µg/día)	5,94±3,81	5,47±3,29	0,188
Sodio (mg/día)	2400±988	2394±910	0,140
Potasio (mg/día)	4233±1079	4229±1185	0,493
Magnesio (mg/día)	374,6±109,0	371,1±115,8	0,203
Fósforo (mg/día)	1715±477	1702±474	0,320
Calcio (mg/día)	1042±366	1040±345	0,881
Betacaroteno (µg/día)	4391±2778	4657±2940	0,548

AG: ácidos grasos; P: p-valor de la comparación de medias (prueba t-student)

Al diferenciar por sexo la ingesta de otros nutrientes entre los individuos que desarrollaron la enfermedad del cáncer durante el estudio (casos nuevos de 2003-2014) y los que no, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ningún nutriente.

Al analizar la relación de **cáncer de colon** (casos nuevos) se observa una relación con la ingesta de ácidos grasos omega-3 de origen marino y con la vitamina D, siendo la ingesta de ambos mayor en aquellos individuos que no desarrollaron la enfermedad (AG omega-3: $0,79 \pm 0,51$ vs $0,58 \pm 0,33$ gr/día; $p=0,001$, y vitamina D: $5,9 \pm 3,8$ vs $4,6 \pm 2,7$ $\mu\text{g}/\text{día}$; $p=0,008$). Al segmentar por sexo, se observó que en las mujeres diagnosticadas de cáncer de colon se detectó un menor consumo de ácido graso omega-3 de origen marino ($0,53 \pm 0,19$ vs $0,77 \pm 0,48$ gr/día; $p<0,001$) y un mayor consumo de sodio (2772 ± 1016 vs 2275 ± 862 gr/día; $p=0,014$).

Al tener en cuenta la ingesta total de ácidos grasos omega 3 (origen marino y no marino), se observó un efecto protector del cáncer de colon en el grupo de las mujeres (OR=0,377:IC95%(0,146-0,973); $P=0,044$) tras ajustar el análisis por edad, grupo de intervención, tabaquismo y actividad física, pero no se observó dicho efecto en los hombres. También se detectó un efecto protector de la ingesta de vitamina D en el total de la población, con una OR=0,848:IC95%(0,720-0,998); $P=0,047$) tras ajustar el análisis por edad, sexo, grupo de intervención, tabaquismo y actividad física.

No se encontró ninguna relación entre la aparición de casos nuevos de **cáncer de pulmón** con la ingesta de nutrientes, ni en el total de la muestra ni al segmentar por sexo. Tampoco se observó ninguna relación entre la ingesta de nutrientes y el desarrollo de **cáncer de próstata** en el hombre, ni en el **cáncer de mama** en la mujer.

4.14 Medidas antropométricas y cáncer

En este apartado para obtener un tamaño de casos mayor, se han realizado los análisis con los diagnosticados de cáncer detectados en el nodo PREDIMED Valencia hasta octubre de 2014 (2º follow-up).

En la siguiente tabla se muestra la media del IMC (kg/m^2) al inicio del estudio diferenciando aquellos que desarrollaron un cáncer respecto a los que no lo desarrollaron.

Tabla 4.41. Media de IMC según el diagnóstico y tipo de cáncer

Tipo de cáncer		IMC (kg/m ²)		P
		No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	
Global (casos incidentes)	Total	30,6±4,7	30,4±4,5	0,638
	Hombres	29,5±3,7	29,7±4,2	0,723
	Mujeres	31,1±5,1	31,1±4,8	0,895
Colon	Total	30,6±4,7	31,0±3,5	0,660
	Hombres	29,5±3,8	30,5±3,0	0,422
	Mujeres	31,2±5,1	31,5±4,0	0,821
Pulmón	Total	30,6±4,7	28,6±4,3	0,132
	Hombres	29,6±3,7	27,8±4,2	0,132
	Mujeres	31,2±5,1	32,4±3,2	0,727
Próstata		29,5±3,8	29,7±3,6	0,820
Mama		31,2±5,1	30,8±4,7	0,761
Endometrio /ovario		31,1±5,0	34,1±5,4	0,052

P: p-valor de la comparación de medias (prueba t-student)

No se ha observado ninguna asociación con ningún tipo de cáncer y ser o no obeso ($IMC \geq$ o <30 kg/m²) en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres, ni con tener o no sobrepeso ($IMC \geq$ o <25 kg/m²) en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres. Tampoco se han observado diferencias entre la media de IMC y el número de cánceres sufridos en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres.

En la siguiente tabla se muestra la media del perímetro de cintura (cm) al inicio del estudio diferenciando aquellos que desarrollaron un cáncer respecto a los que no lo desarrollaron.

Tabla 4.42. Media de perímetro de cintura según el diagnóstico y tipo de cáncer

Tipo de cáncer		Perímetro de cintura (cm)		P
		No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	
Global (casos incidentes)	Total	102,6±12,0	104,8±12,3	0,048
	Hombres	103,8±11,3	106,3±12,7	0,115
	Mujeres	102,0±12,4	103,4±11,8	0,895
Colon	Total	102,9±12,1	106,0±9,3	0,244
	Hombres	104,2±11,6	105,0±8,7	0,835
	Mujeres	102,1±12,3	106,8±10,1	0,204
Pulmón	Total	102,9±12,1	103,0±12,4	0,982
	Hombres	104,3±11,6	101,3±10,8	0,444
	Mujeres	102,1±12,3	110,5±21,9	0,336
Próstata		104,2±11,7	105,2±9,3	0,687
Mama		102,2±12,4	101,7±8,0	0,880
Endometrio /ovario		102,0±12,2	108,6±14,2	0,078

P: p-valor de la comparación de medias (prueba t-student)

No se ha detectado ninguna asociación con ningún tipo de cáncer y el índice cintura/altura (waist-to-height ratio (WHtR)) al segmentarlo en alto riesgo o no ($WHtR \geq 0,6$) en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres. No se han observado diferencias entre la media del perímetro abdominal (cm) y el número de cánceres sufridos en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres. Sin embargo, al valorar el perímetro abdominal se observa un incremento del riesgo de padecer un cáncer nuevo del 1,5% por cada centímetro de perímetro abdominal (OR=1,015: IC95%(1,001-1,030); P=0,048) en el análisis crudo y del 2,2% (OR=1,022: IC95%(1,001-1,045); P=0,045) en el análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención, tabaco, actividad física, IMC, por la ingesta de grasas y por la ingesta de frutas.

4.15 Determinaciones bioquímicas y plasmáticas según cáncer

4.15.1 Niveles de lípidos y glucemia según cáncer

En la siguiente tabla se muestran los resultados de las determinaciones bioquímicas basales de la población y su comparación entre los individuos que posteriormente desarrollaron cáncer o no lo desarrollaron.

Tabla 4.43. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en la población

Determinación bioquímica basal	Total media±DT	No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	P
Colesterol total (mg/dL)	208±39	209±39	201±38	0,023
Colesterol HDL (mg/dL)	53±14	53±14	50±15	0,022
Colesterol LDL (mg/dL)	129±36	130±36	126±35	0,209
Triglicéridos (mg/dL)	132±80	133±81	126±72	0,339
Glucosa (mg/dL)	120±40	119±39	127±43	0,043

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student)

Tabla 4.44. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en los hombres

Determinación bioquímica basal	Total media±DT	No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	P
Colesterol total (mg/dL)	200±37	201±38	200±36	0,877
Colesterol HDL (mg/dL)	48±12	48±11	49±17	0,747
Colesterol LDL (mg/dL)	125±35	125±35	125±35	0,955
Triglicéridos (mg/dL)	138±82	139±84	134±77	0,661
Glucosa (mg/dL)	127±42	127±43	125±33	0,739

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student)

Tabla 4.45. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en las mujeres

Determinación bioquímica basal	Total media±DT	No cáncer media±DT	Cáncer media±DT	P
Colesterol total (mg/dL)	213±40	214±40	202±40	0,022
Colesterol HDL (mg/dL)	55±14	56±14	52±13	0,024
Colesterol LDL (mg/dL)	132±36	132±36	127±36	0,209
Triglicéridos (mg/dL)	129±78	130±80	119±65	0,246
Glucosa (mg/dL)	116±38	115±36	128±52	0,049

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student)

Al valorar el riesgo de padecer un cáncer o no según los niveles de colesterol HDL en el total de la población, se observa un efecto protector de éstos, con una OR=0,983: IC95%(0,969-0,998); P=0,022 en el análisis crudo, sin embargo, al ajustar por sexo, edad, grupo de intervención, tabaquismo, actividad física y consumo de alcohol se detecta una OR=0,989: IC95%(0,974-1,004); P=0,136. Pero al segmentar por sexo, se observa en el grupo de las mujeres una OR=0,976: IC95%(0,957-0,997); P=0,024 en el análisis crudo y una OR=0,975: IC95%(0,955-0,995); P=0,016 en el análisis ajustado por edad, grupo de intervención, tabaquismo, actividad física y consumo de alcohol.

Al comparar las medias de HDL en los individuos que desarrollaron cáncer de pulmón sí se observan los menores niveles y este tipo de cáncer en la población total (53 ± 14 vs 47 ± 7 mg/dL; $p=0,021$). Sin embargo, tras ajustar por las variables confusoras edad, grupo de intervención, tabaquismo, actividad física y consumo de alcohol se obtuvo una OR=0,988: IC95%(0,937-1,043); P=0,668.

Aunque se mantiene la tendencia de menores niveles de HDL en las mujeres que desarrollaron cáncer de mama frente a las que no lo desarrollaron (56 ± 14 vs 52 ± 14 mg/dL), no se observaron diferencias estadísticamente significativas. También se observa dicha tendencia entre los niveles de HDL y el desarrollo posterior de cáncer de colon en el total de la población, siendo los niveles más bajos entre los individuos que posteriormente enfermaron (53 ± 14 vs 49 ± 12 mg/dL) sin observarse diferencias estadísticamente significativas. No se detectó ninguna relación entre los niveles de HDL en varones y el desarrollo del cáncer de próstata.

Al analizar los individuos que eran diabéticos desde el inicio del estudio (44,3% de la población) en comparación con los no diabéticos, se observa una mayor frecuencia de casos de cáncer entre los diabéticos (15,2% vs 10,4%; $p=0,017$) (siguiente figura). Además, se ha detectado que la glucemia en ayunas (analítica del reclutamiento) fue mayor en los participantes que desarrollaron un cáncer frente a los que no lo padecieron (127 ± 41 vs 118 ± 40 mg/dL; $p=0,032$), pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas con la toma de antidiabéticos ni el índice glucémico de los alimentos.

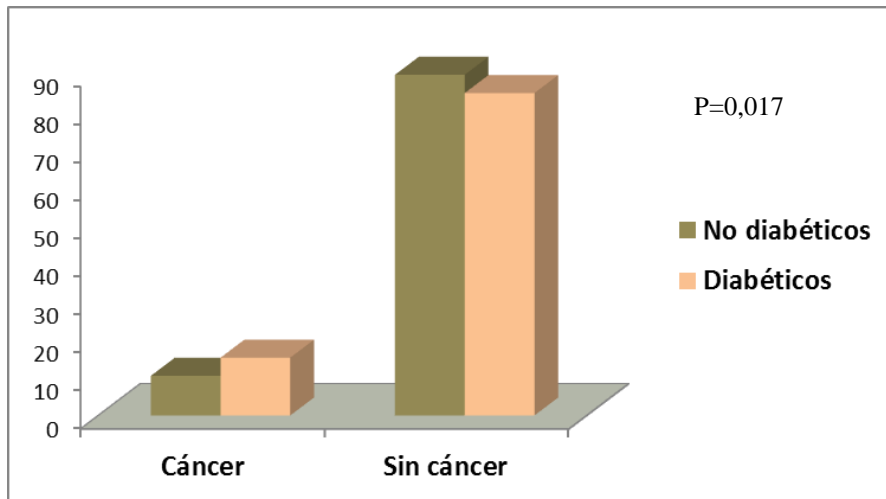


Figura 4.11. Distribución del diagnóstico de cáncer según la diabetes

Se observó que el ser diabético tiene un mayor de desarrollar un cáncer, con una OR=1,54: IC95%(1,08-2,21); P=0,018 en el análisis crudo y una OR=1,69: IC95%(1,02-2,81); P=0,041 en el análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención, tabaquismo, actividad física y tratamiento con antidiabéticos orales.

4.15.2 Niveles de leptina y cáncer

En la siguiente tabla se muestran las medias de leptina plasmática según el tipo de cáncer en el total de la población y según el sexo:

Tabla 4.46. Determinación de los niveles plasmáticos de leptina según el diagnóstico y tipo de cáncer

Tipo de cáncer	Total			Hombres			Mujeres		
	media±DT (µg/mL)		P	media±DT (µg/mL)		P	media±DT (µg/mL)		P
	No cáncer	Cáncer		No cáncer	Cáncer		No cáncer	Cáncer	
Global	26,9±22,8	24,8±22,1	0,328	12,9±12,6	14,9±18,1	0,282	34,2±23,5	35,3±21,3	0,713
Colon	26,7±22,9	24,8±13,5	0,723	13,1±13,8	17,0±9,1	0,387	34,3±23,4	32,7±12,8	0,831
Pulmón	26,7±22,7	22,3±28,5	0,527	13,3±13,9	9,7±3,0	0,432	-	-	-
Próstata	-	-	-	13,3±13,9	12,3±10,5	0,750	-	-	-
Mama	-	-	-	-	-	-	34,2±23,3	38,4±25,1	0,471

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student)

4.15.3 Niveles de ácidos grasos libres y cáncer

Tabla 4.47. Determinación de los niveles de ácidos grasos libres según el diagnóstico y tipo de cáncer

Tipo de cáncer (casos incidentes)		AGL (mg/dL) Media±DT	P
Cáncer global	Sin cáncer	17,1±7,3	0,671
	Con cáncer	16,8±7,1	
Digestivo (colon, gástrico, páncreas)	Sin cáncer	17,1±7,2	0,381
	Con cáncer	16,0±7,6	
Colon	Sin cáncer	17,1±7,2	0,985
	Con cáncer	17,1±8,0	
Pulmón	Sin cáncer	17,1±7,2	0,779
	Con cáncer	17,7±6,9	
Mama (mujeres)	Sin cáncer	17,4±7,3	0,022
	Con cáncer	21,6±8,3	
Mama, ovario, endometrio	Sin cáncer	17,4±7,3	0,026
	Con cáncer	20,9±7,3	
Próstata	Sin cáncer	16,4±7,0	0,992
	Con cáncer	16,4±8,0	

DT: desviación típica; p: p-valor de la comparación de medias entre grupos (prueba t-student); *: p de tendencia lineal

No se observaron diferencias en los niveles de AGL en el cáncer global, digestivo, colon, pulmón al segmentar en hombres y mujeres.

A continuación se muestran las figuras de las curvas ROC del análisis entre el cáncer de mama incidente en las mujeres y los niveles de ácidos grasos libres, y entre el cáncer de mama/ovario/endometrio incidente en las mujeres y los niveles de ácidos grasos libres.

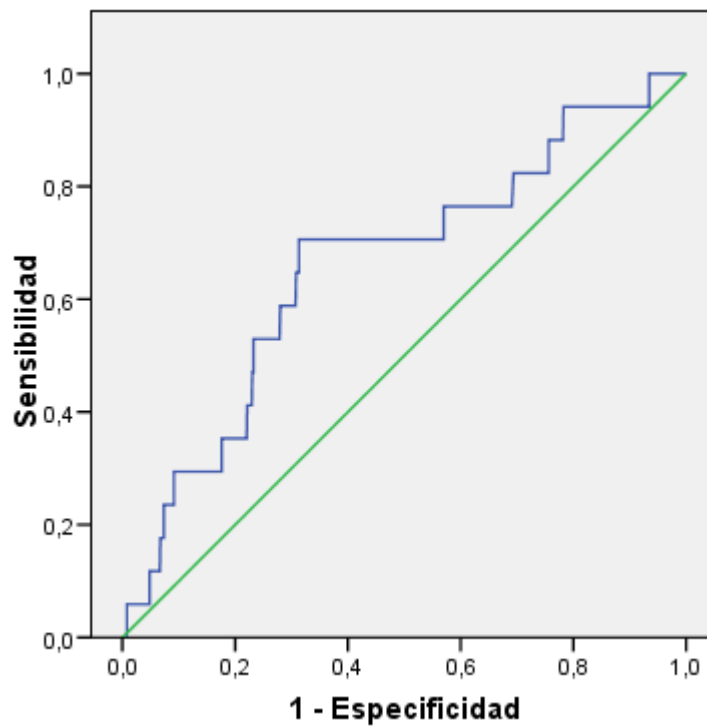


Figura 4.12. Curva ROC del análisis entre el cáncer de mama incidente en las mujeres y los niveles de ácidos grasos libres

Área 0,69 (IC95% 0,52-0,80); P=0,024

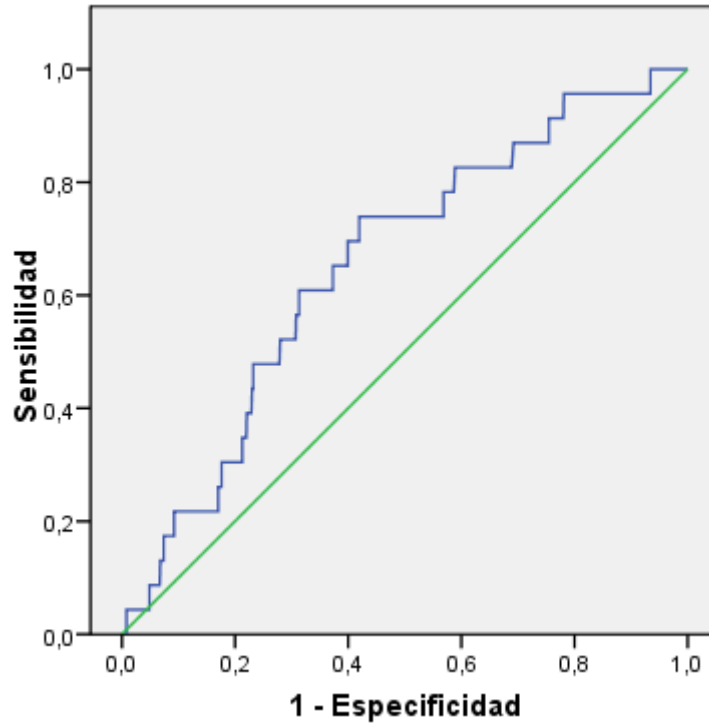


Figura 4.13. Curva ROC del análisis entre el cáncer de mama-ovario-endometrio incidente y los niveles de ácidos grasos libres

Área 0,66 (IC95% 0,55-0,76); P=0,011

4.16 Exposición al calor y al sol y cáncer

Para poder valorar parte de la exposición al calor y al sol durante la vida de los participantes, se tuvo en cuenta el tipo de profesión laboral que estaban realizando o habían realizado previamente, y así poder relacionarla con el cáncer. En la siguiente tabla se muestra la distribución de los grupos profesionales y el cáncer dermatológico:

Tabla 4.48. Distribución de los grupos profesionales y el cáncer dermatológico

Profesiones	Total	No cáncer	Cáncer
	%	%	%
Sin riesgo	67,1	67,5	47,1
Agricultor, ganadero, pescador	4,4	4,1	23,5
Construcción, soldador	5,7	5,8	0
Metalurgia, hornos, lavanderías	5,8	5,7	11,8
Transporte, peluquería	5,8	5,6	17,6
Industria química, textil, mecánicos, torneros	7,4	7,6	0
Militares, policías, vigilantes, pintores	1,5	1,5	0
Otros	2,3	2,3	0

P=0,001: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de chi-cuadrado)

En la siguiente figura se muestra la distribución del cáncer dermatológico agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor frente a aquellas con menor riesgo:

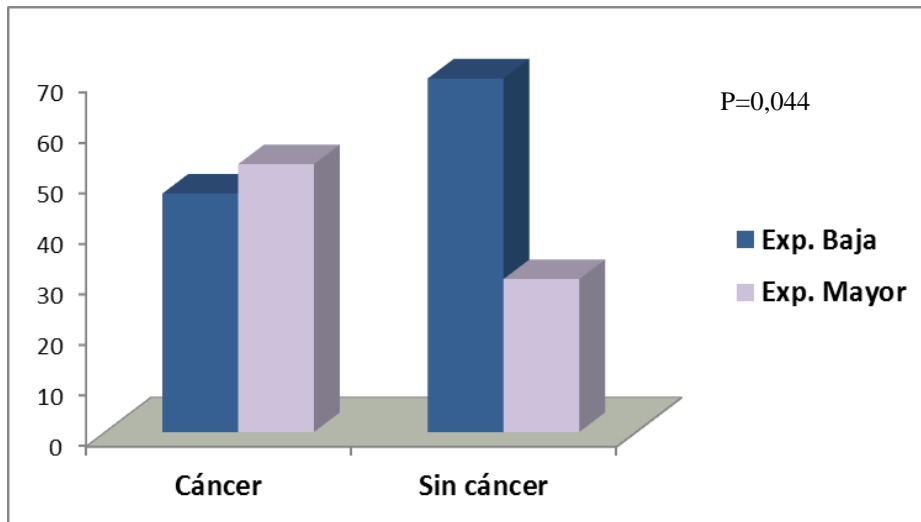


Figura 4.14. Distribución del cáncer dermatológico agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor

El grupo de profesiones agricultor, ganadero, mariner y pescador fueron el de mayor riesgo de desarrollar un cáncer dermatológico, con una OR=7,3;IC95%(2,3-23,4);P=0,001 en el análisis crudo y una OR=4,3;IC95%(1,2-15,0);P=0,024 tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

Además, también se observa una relación entre la exposición al calor y al sol con la incidencia total de casos de cáncer, el 29,4% de los participantes sin cáncer tenían o habían tenido una profesión con mayor exposición, mientras el 39,2% de los que habían sido diagnosticados con cáncer eran del grupo profesional de mayor exposición; p=0,030. Al analizar el riesgo global de cáncer incidente en la población con respecto si tenían o habían tenido una profesión con mayor exposición al calor y al sol, se observa una OR=1,5;IC95%(1,1-2,3);P=0,031 en el análisis crudo, pero una OR=1,2;IC95%(0,7-1,8);P=0,540 tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

Como se muestra en la siguiente figura, también se observa una tendencia a mayor número de cánceres padecidos según el grado de exposición.

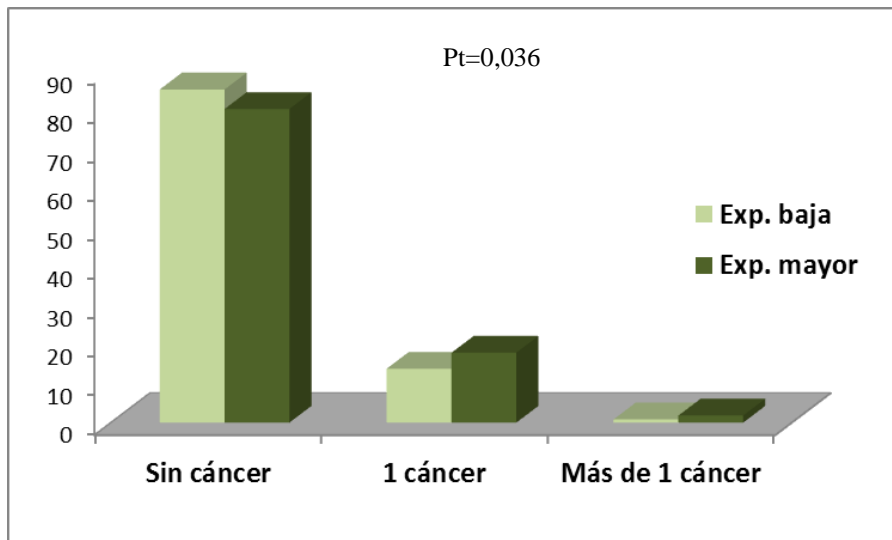


Figura 4.15. Distribución del número de cánceres agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor

Cabe destacar la relación observada entre los casos nuevos de cáncer de pulmón con aquellos que tenían o habían tenido una profesión con mayor exposición al calor y al sol (figura posterior). Al valorar el riesgo de cáncer de pulmón según el grupo de profesional por su exposición al calor y al sol, se detecta una $OR=11,7; IC_{95\%}(2,5-53,7)$; $P=0,002$ en el análisis crudo y una $OR=7,0; IC_{95\%}(1,3-39,3)$; $P=0,026$ en el análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención y hábito tabáquico.

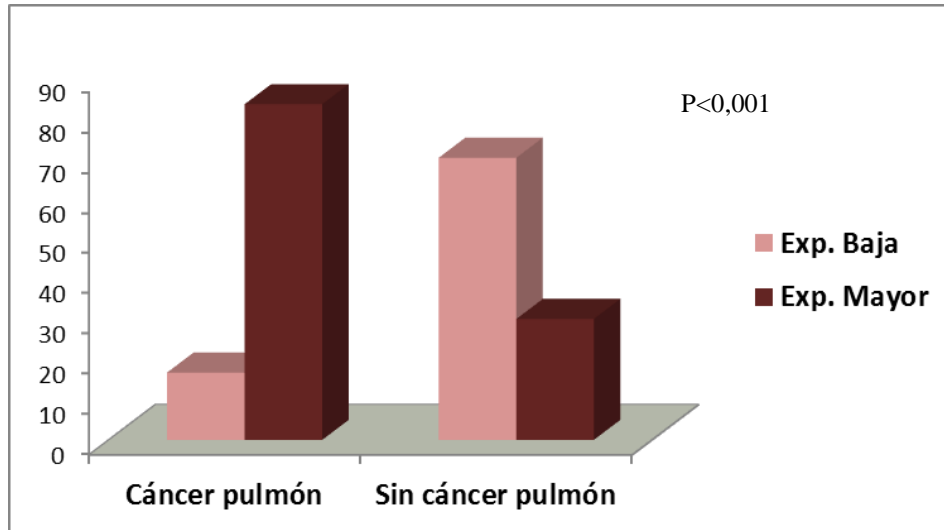


Figura 4.16. Distribución del cáncer de pulmón agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor

4.17 Variantes genéticas analizadas

En este apartado se muestran las variantes genéticas seleccionadas en genes candidatos y determinadas por sondas Taqman, y los polimorfismos de los genes seleccionados determinados por el chip HumanOmniExpress-24 Beads de Illumina.

4.17.1 Variantes determinadas por sondas Taqman

4.17.1.1 Gen LEP (rs7799039 o -2548G>A)

Al analizar la frecuencia genotípica se observó que el 20,6% de la población era GG, EL 50,8% GA y el 29,6% AA (frecuencia alélica G=0,453), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. La media de los niveles de leptina según el genotipo fueron $26,0 \pm 23,2$ $\mu\text{g/dL}$ en los GG, $27,2 \pm 22,4$ $\mu\text{g/dL}$ en los GA y $26,0 \pm 23,2$ $\mu\text{g/dL}$ en los AA (P=0,687).

Al valorar la frecuencia genotípica del rs7799039, no se detecta ninguna relación entre ésta y el desarrollo de los diferentes tipos de cáncer, a excepción del cáncer de próstata que sí muestra una relación tras agrupar a los portadores del alelo G frente a los homocigotos AA. A continuación, se muestra en el grupo de los hombres la frecuencia genotípica según la prevalencia de casos diagnosticados de cáncer de próstata:

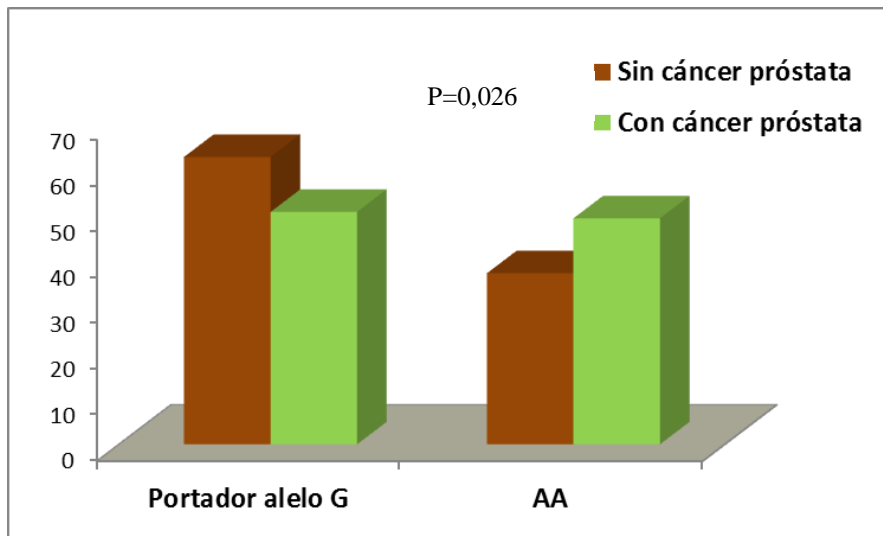


Figura 4.17. Frecuencia genotípica del rs7799039 según el cáncer de próstata

El riesgo que se obtuvo según el genotipo agrupado frente al cáncer de próstata fue de OR= 2,7; IC/95% (1,1-6,4); P= 0,031 en el análisis crudo y una OR= 2,8; IC/95% (1,1-6,8); P= 0,026 en el análisis ajustado por edad, grupo de intervención y tabaquismo.

4.17.1.2 Gen PPARG (rs1801282 C/G o Pro12Ala)

La frecuencia alélica del alelo 12Ala fue de 0,092, y para los análisis se agruparon los portadores del alelo 12Ala frente a los ProPro. Al valorar la distribución genotípica en relación a los casos nuevos de cáncer globales, se observa que el 18% de los sujetos sin cáncer eran portadores del alelo 12Ala mientras que en los sujetos con diagnóstico de cáncer fue del 12,4% (p=0,108). Aunque la prevalencia del alelo 12Ala fue menor en los diferentes subtipos de cáncer (colon, mama, próstata y pulmón), no se llegaron a observar diferencias estadísticamente significativas.

En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo Pro12Ala agrupado en relación a padecer cáncer en la población total y al segmentar en diabéticos y no diabéticos:

PPARG rs1801282 (Pro12Ala)

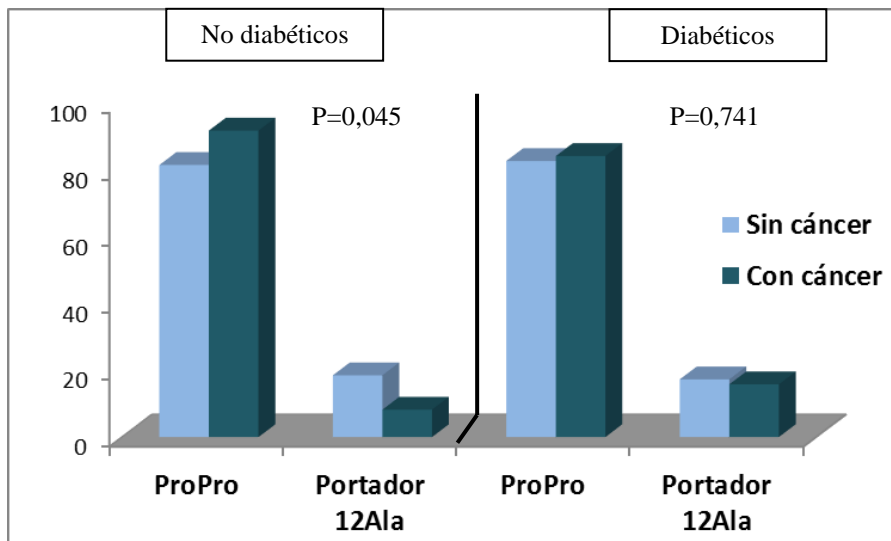
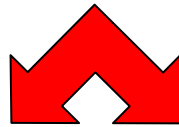
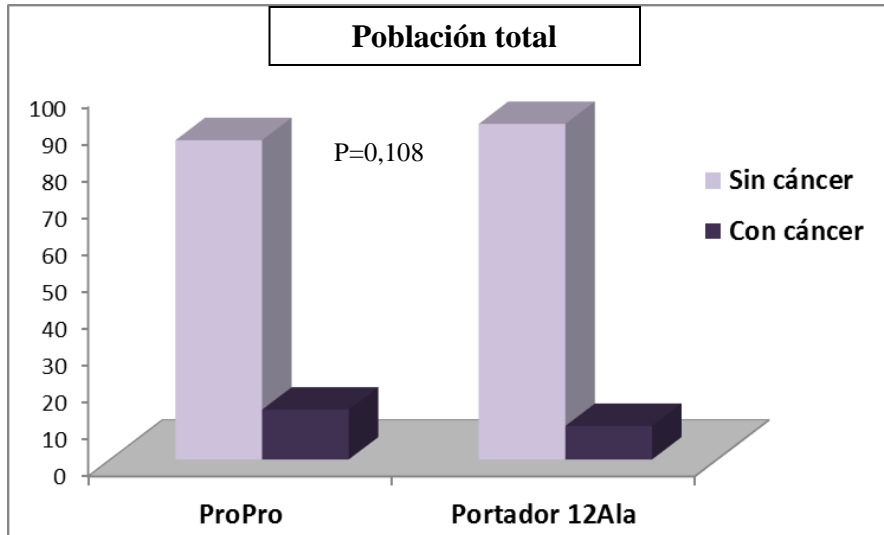


Figura 4.18. Distribución del genotipo Pro12Ala agrupado en relación a padecer cáncer en la población total y al segmentar en diabéticos y no diabéticos

Al valorar el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer y el genotipo del polimorfismo Pro12Ala, se observa un efecto protector del alelo 12Ala en los no diabéticos, pero no en los diabéticos. En la tabla posterior se muestran los resultados del cálculo de riesgo crudo y ajustado de padecer un cáncer según esta variante analizada para el total de la población y según si son o no diabéticos al inicio del estudio.

Tabla 4.49. Análisis del riesgo de padecer un cáncer de la variante Pro12Ala según diabetes

Análisis (regresión logística)	Población					
	Total		No diabéticos		Diabéticos	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Crudo	0,647 (0,379-1,104)	0,111	0,394 (0,154-1,011)	0,053	0,894 (0,459-1,740)	0,741
Ajustado*	0,614 (0,353-1,068)	0,084	0,386 (0,150-0,997)	0,049	0,846 (0,419-1,708)	0,641

P*interacción (Pro12Ala*diabetes)=0,149

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; *: análisis ajustado por edad, sexo, grupo de intervención, tabaquismo, perímetro de cintura y actividad física.

No se detectó ninguna interacción entre la variante Pro12Ala y obesidad, ni dicho polimorfismo con ingesta de grasas saturadas respecto al desarrollo de cáncer durante el estudio.

4.17.1.3 Gen PPARGC1A (rs8192678 o +1564G/A o Gly482Ser)

La frecuencia alélica del alelo 482Ser fue de 0,401, y para los análisis se agruparon los portadores del alelo 482Ser frente a los homocigotos del alelo Gly. Al valorar la distribución genotípica en relación a los casos nuevos de cáncer globales, se observa que el alelo 482Ser es menos frecuente en los individuos que desarrollaron cáncer global y cáncer de colon (a continuación se muestran ambas figuras). Para el cáncer de mama y pulmón también se observa dicha tendencia, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

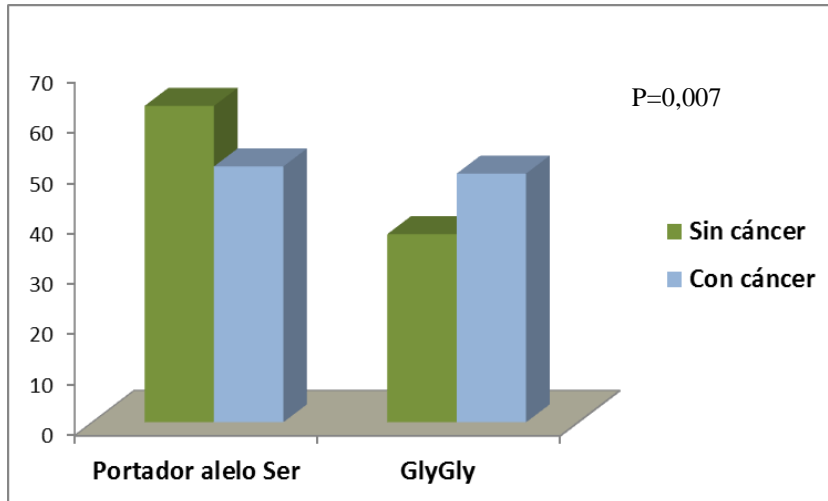


Figura 4.19. Distribución genotípica del rs8192678 en relación a los casos nuevos de cáncer global

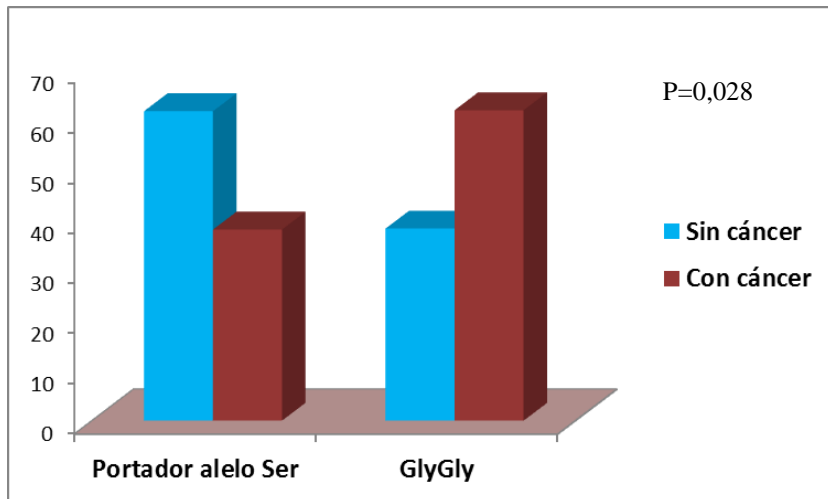


Figura 4.20. Distribución genotípica del rs8192678 en relación a los casos nuevos de cáncer de colon

Al valorar el efecto protector de ser portador del alelo 482Ser respecto a padecer o no un cáncer, se detectó una $OR=0,612$; $IC95\%(0,426-0,878)$; $P=0,008$ en el análisis crudo y una $OR=0,604$; $IC95\%(0,420-0,870)$; $P=0,007$ en el análisis ajustado por la edad, sexo, grupo de intervención y tabaquismo. El efecto protector observado fue mayor en el cáncer de colon, obteniéndose una $OR=0,382$; $IC95\%(0,157-0,930)$; $P=0,034$ en el análisis crudo y una $OR=0,379$; $IC95\%(0,156-0,924)$; $P=0,033$ en el análisis ajustado por la edad, sexo, grupo de intervención y tabaquismo.

4.17.1.4 Gen PYY (rs1058046 C/G)

La frecuencia alélica observada del alelo C fue de 0,36. En la siguiente figura se muestra la distribución alélica del rs1058046 del gen PYY entre individuos que desarrollaron cáncer global y no los que no lo hicieron durante el estudio:

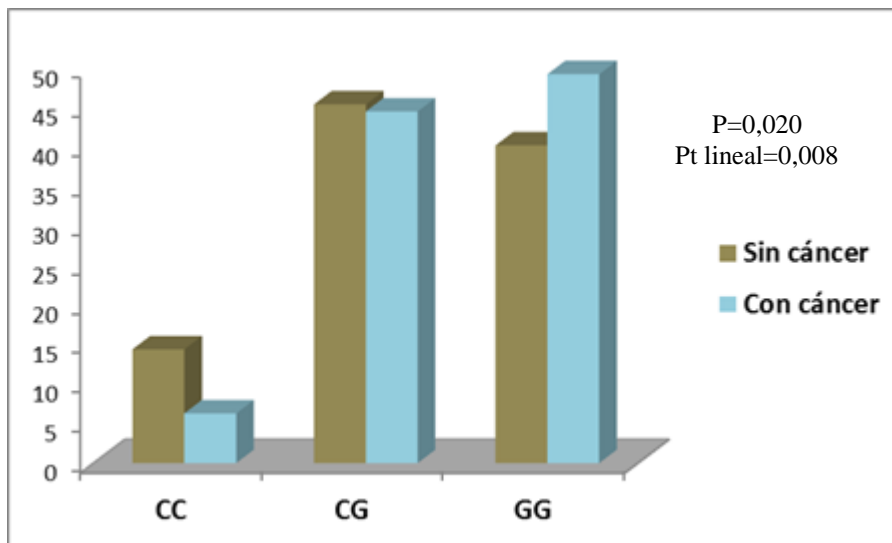


Figura 4.21. Distribución genotípica del rs1058046 del gen PYY en relación a los casos nuevos de cáncer global

Se agrupó en portadores del alelo C frente a los homocigotos del alelo G. Al calcular el riesgo de cáncer global entre portadores C y GG, se observó una $OR=1,44$; $IC95\%(0,99-2,09)$; $P=0,054$ en el análisis crudo, y una $OR=1,45$; $IC95\%(0,99-2,12)$; $P=0,054$ tras el ajuste por las variables sexo, edad, grupo de intervención, tabaquismo e ingesta de grasas saturadas.

4.17.1.5 Gen TMEM18 (rs7561317 A/G)

La frecuencia alélica del alelo A fue de 0,181 en nuestra población. No se observaron diferencias genotípicas según sexo, obteniendo en los varones una frecuencia genotípica de 67,6% GG, 29,4% AG y 3% AA, y en las mujeres 67,8% GG, 28,4% AG y 3,8% AA.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia genotípica de esta variante según los tipos de cáncer:

Tabla 4.50. Frecuencia genotípica de la variante rs7561317según los tipos de cáncer

Tipo de cáncer (casos incidentes)		GG (n=698) %	AG (n=299) %	AA (n=38) %	P	P*
Cáncer global	Sin cáncer	68,2	28,8	3,0	0,033	0,059
	Con cáncer	63,5	29,4	7,1		
Digestivo (colon, gástrico, páncreas)	Sin cáncer	67,7	28,7	3,6	0,607	0,329
	Con cáncer	60,6	33,3	6,1		
Colon	Sin cáncer	67,9	28,6	3,5	0,061	0,019
	Con cáncer	45,0	45,0	10,0		
Pulmón	Sin cáncer	67,4	29,0	3,5	0,045	0,385
	Con cáncer	66,7	16,7	16,7		
Mama (mujeres)	Sin cáncer	68,7	27,9	3,4	0,002	0,001
	Con cáncer	36,8	47,4	15,8		
Mama, ovario, endometrio	Sin cáncer	68,9	27,6	3,5	0,004	0,001
	Con cáncer	40,0	48,0	12,0		
Próstata	Sin cáncer	67,0	30,1	2,9	0,416	0,536
	Con cáncer	77,8	16,7	5,6		

P: p-valor de probabilidad en la comparación entre los grupos (test de Chi-Cuadrado); P*: p de tendencia lineal

A continuación, se muestran las figuras de las curvas ROC del análisis entre los diferentes tipos de cáncer y el polimorfismo rs7561317:

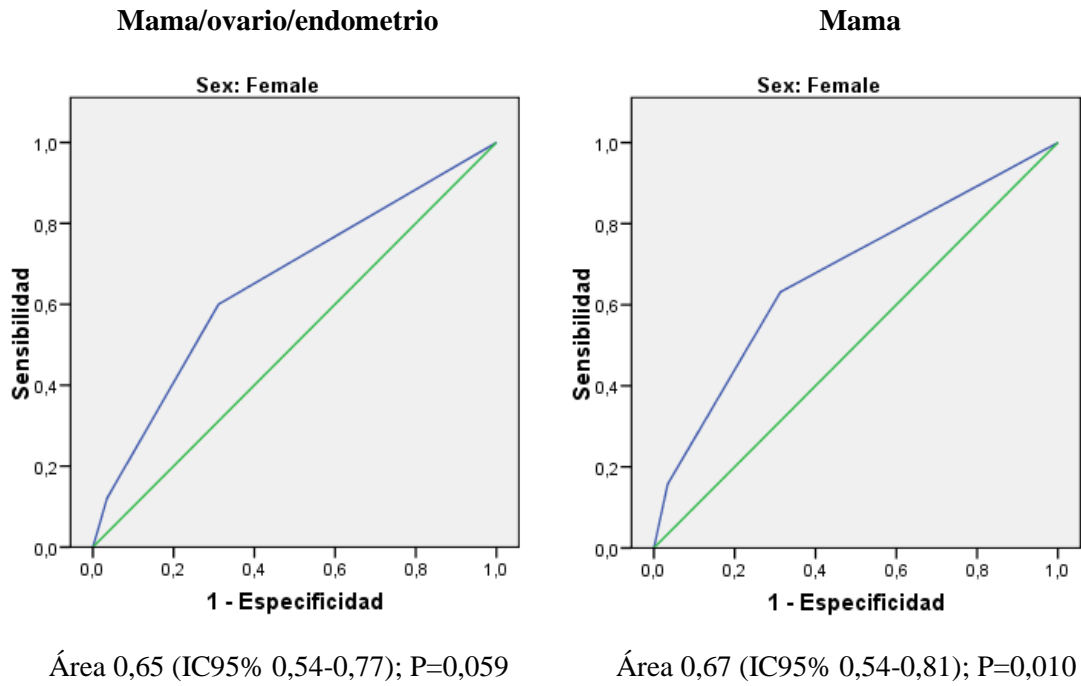
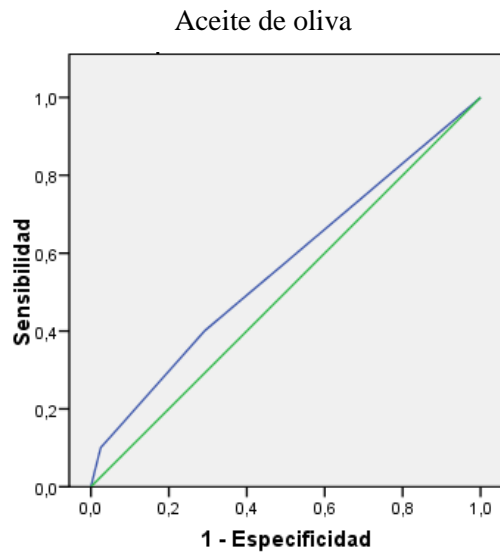
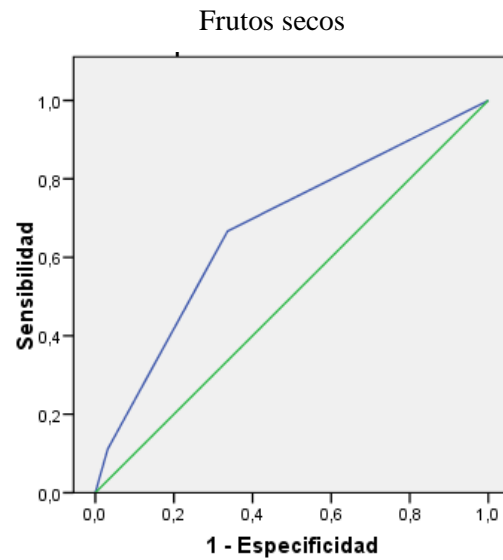


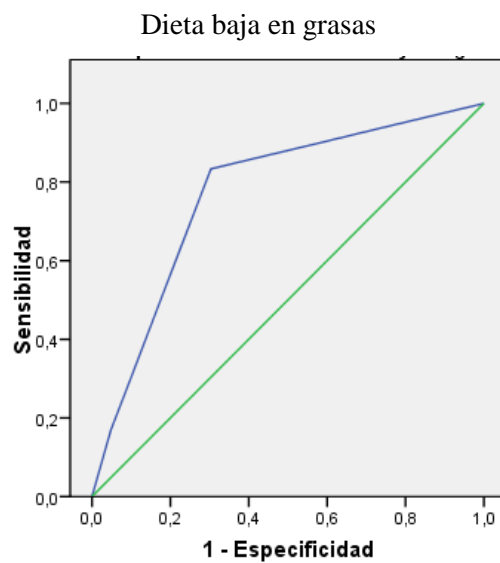
Figura 4.22. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama y de cáncer de mama-ovario-endometrio y el polimorfismo rs7561317



Área 0,56 (IC95% 0,37-0,76); P=0,496



Área 0,67 (IC95% 0,49-0,86); P=0,078



Área 0,77 (IC95% 0,59-0,95); P=0,024

Figura 4.23. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama-ovario-endometrio y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención

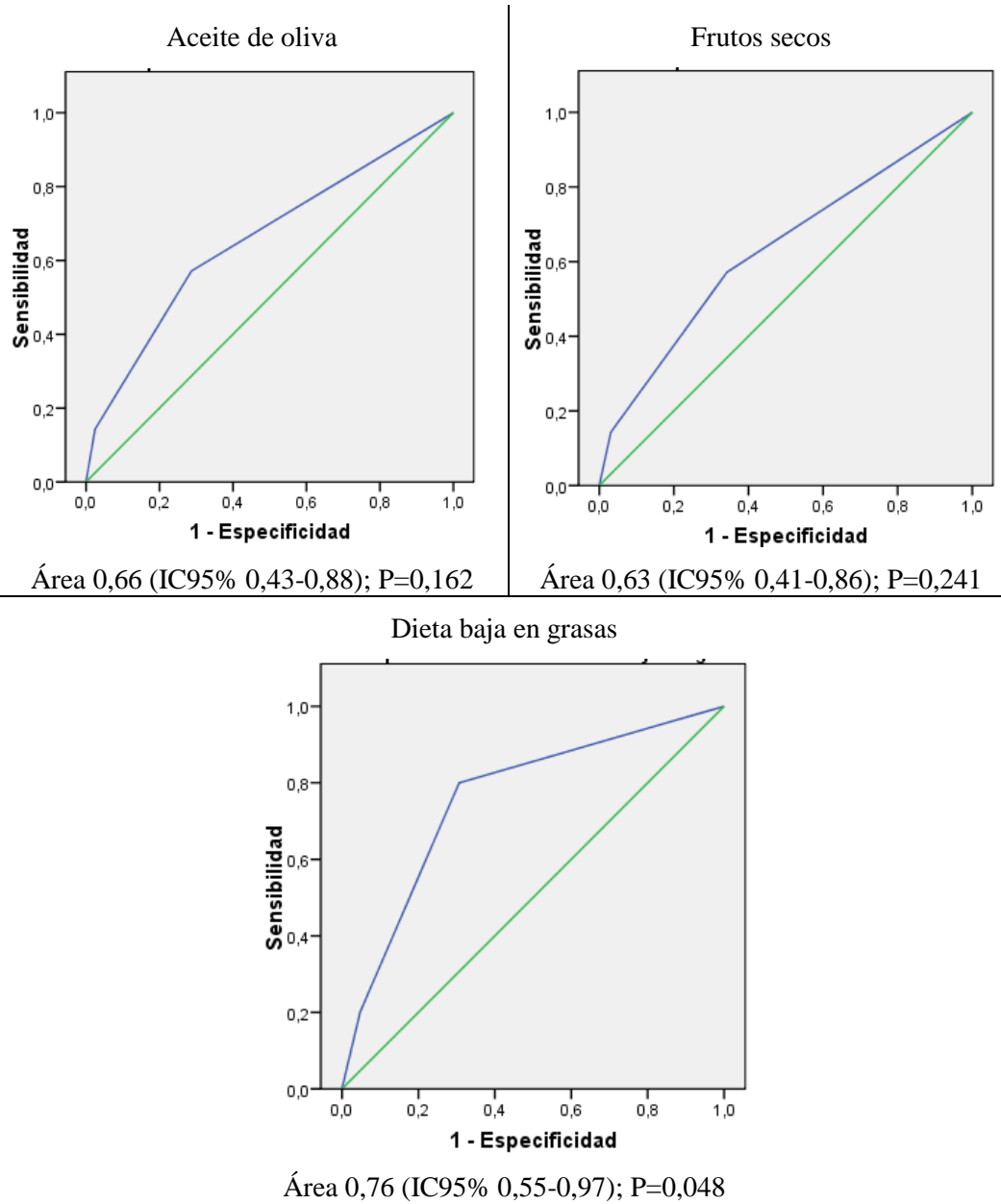


Figura 4.24. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención

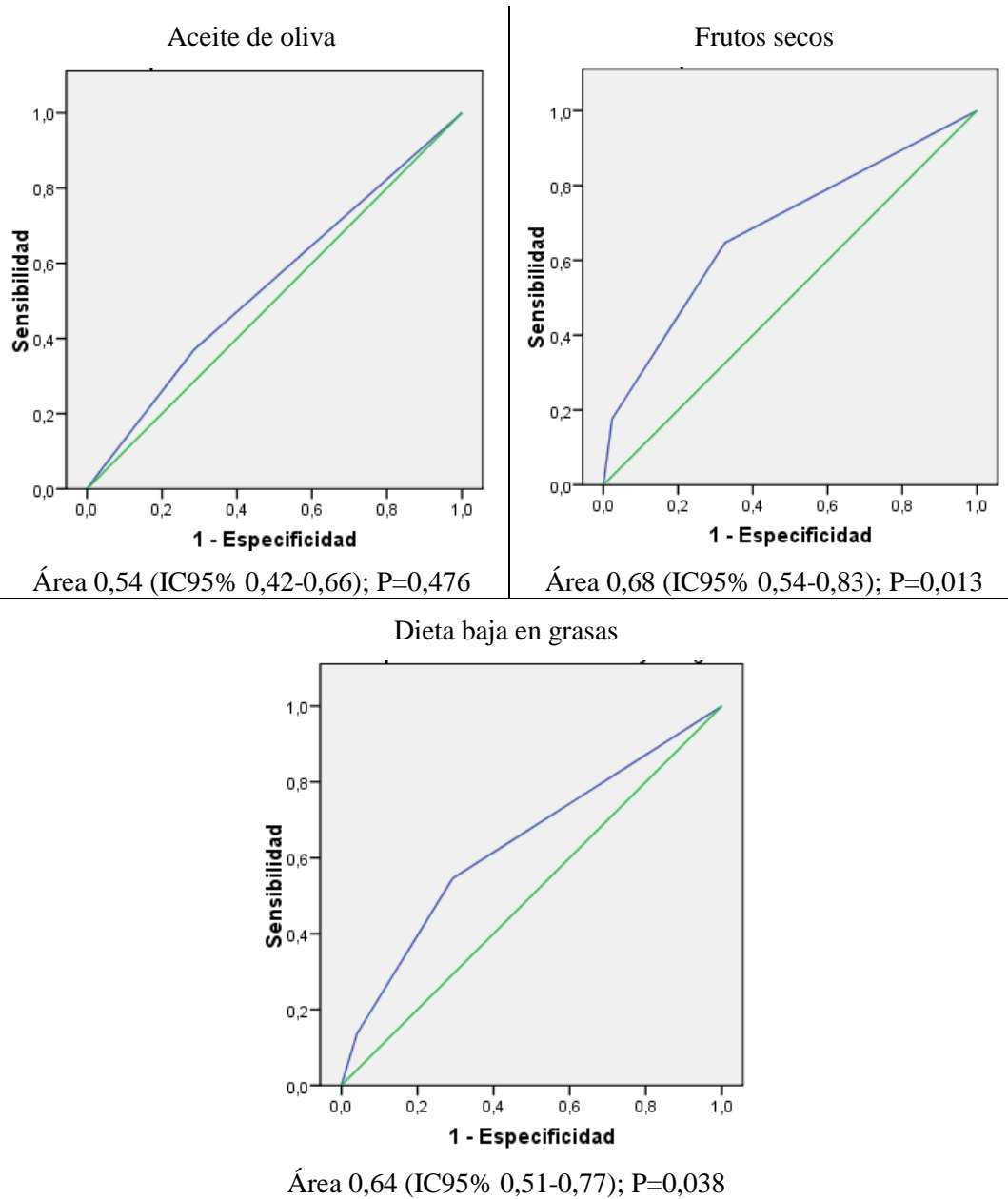


Figura 4.25. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer global y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención

Tabla 4.51. Análisis del riesgo de cáncer global, de mama y de mama-ovario-endometrio según la variante rs7561317

Tipo de cáncer	Genotipo rs7561317	OR (IC95%)	P
Global	GG	ref.	
	AG	1,1 (0,7-1,7)	0,578
	AA	3,0 (1,4-6,5)	0,006
Mama, ovario, endometrio	GG	ref.	
	AG	3,0 (1,3-7,0)	0,013
	AA	6,4 (1,6-25,4)	0,008
Mama	GG	ref.	
	AG	3,2 (1,2-8,6)	0,025
	AA	9,0 (2,2-37,7)	0,003

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; P: análisis ajustado por edad y grupo de intervención para mama y mama-ovario-endometrio, y análisis ajustado por edad, sexo y grupo de intervención para el cáncer global.

En la valoración del riesgo en mujeres de padecer un cáncer de mama según el genotipo del polimorfismo rs7561317, tomando de referencia el GG, los sujetos AG presentaban una OR=3,2: IC95% (1,2-8,6); P=0,026 y para los sujetos AA una OR=9,6: IC95% (2,3-40,7); P=0,002 tras ajustar por edad, grupo de intervención y obesidad.

En las siguientes figuras se muestra el riesgo de cáncer global, de mama y de mama-ovario-endometrio según el polimorfismo rs7561317 ajustado por la edad segmentando la población en los tres grupos de intervención:

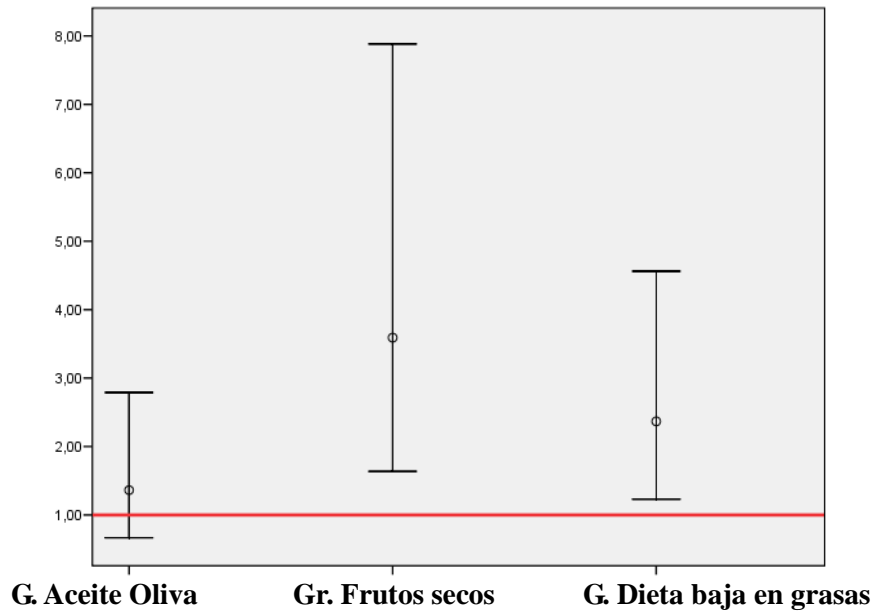


Figura 4.26. Riesgo de cáncer global según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención

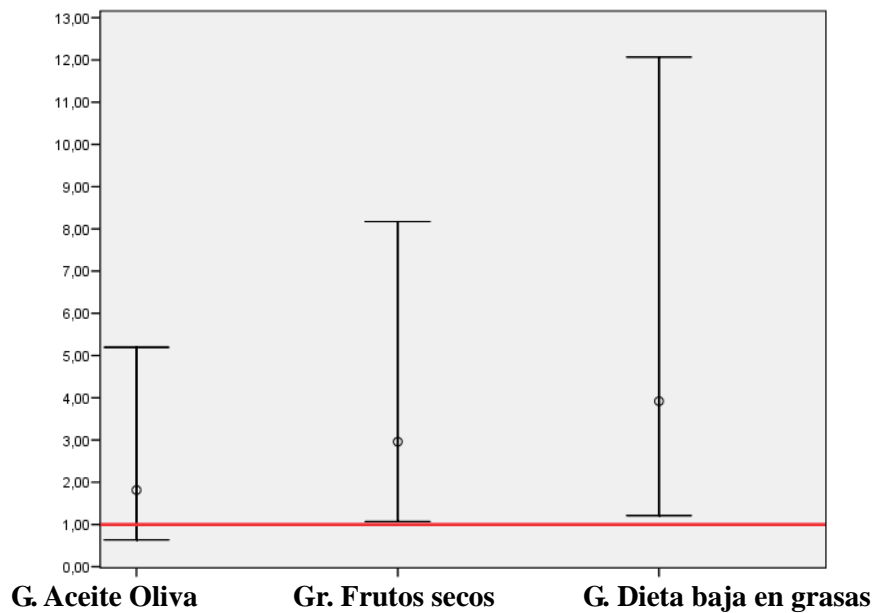


Figura 4.27. Riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención

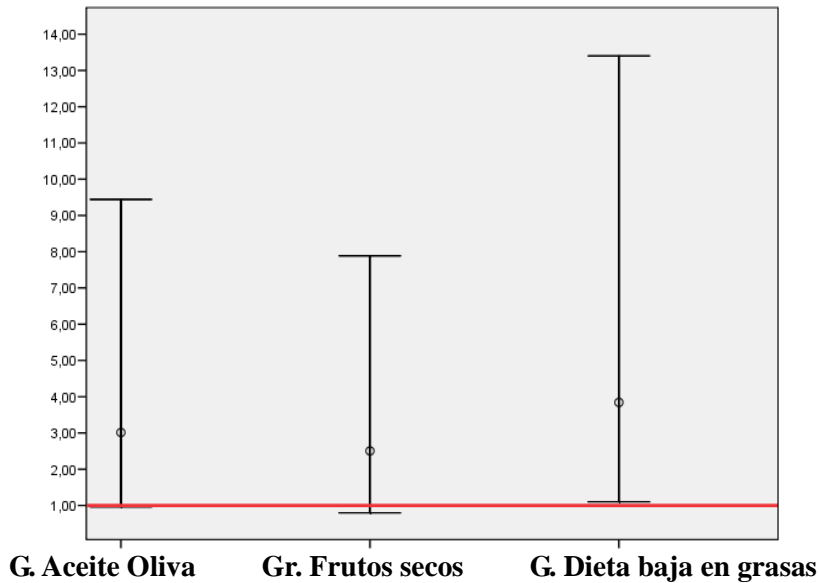


Figura 4.28. Riesgo de cáncer de mama según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención

4.17.1.6 Gen OGG1 (rs1052133)

Como se indica en el objetivo concreto número 6, se valoró la incidencia de mortalidad por cáncer a lo largo del seguimiento del estudio y valorar su efecto modulado por el gen OGG1 en el nodo de Valencia y posteriormente al resto de participantes de los demás nodos para replicar los resultados.

Se ha estudiado la relación de este polimorfismo en relación a la mortalidad por cáncer, por enfermedad cardiovascular y en mortalidad global en la población total del PREDIMED (n=7170) hasta el 2º periodo de seguimiento (julio-2012) al no disponer de la variable de tiempo de seguimiento oficial del PREDIMED del tercer periodo de seguimiento, y se ha valorado la posible modulación por la dieta y en especial sobre la ingesta total de verdura que es una de las características principales de la Dieta Mediterránea.

En la siguiente tabla se muestran las características basales demográficas, clínicas y de estilo de vida de los participantes en el estudio en función del genotipo OGG1-rs1052133:

Tabla 4.52. Características basales demográficas, clínicas y de estilo de vida de los participantes en el estudio en función del genotipo OGG1-rs1052133 (n = 7.170)

Característica	Ser326Ser (n=4.519)	Ser326Cys (n=2.349)	Cys326Cys (n=302)	P*
Edad (años): \bar{x} (DT)	66,9 (6,2)	67,0 (6,2)	67,3 (6,2)	0,526
IMC (Kg/m ²): \bar{x} (DT)	29,9 (3,9)	30,1 (3,8)	29,5 (3,7)	0,016
Sexo femenino: n (%)	2601 (57,6)	1346 (57,3)	171 (56,6)	0,939
Fumadores activos: n (%)	661 (14,6)	300 (12,8)	41 (13,6)	0,204
Diabetes tipo 2: n (%)	2195 (48,6)	1127 (48,0)	142 (47,0)	0,807
HTA: n (%)	3729 (82,5)	1959 (83,4)	248 (82,1)	0,626
Dislipemia: n (%)	3259 (72,1)	1707 (72,7)	225 (74,5)	0,627
OGG1-rs1052133: n (%)				0,069
DMed con EVOO	1550 (62,7)	817 (33,0)	106 (4,3)	
DMed con nueces	1525 (64,5)	729 (32,6)	110 (4,7)	
Grupo control	1444 (61,9)	803 (34,4)	86 (3,7)	
PAS (mm Hg): \bar{x} (DT)	149,3 (20,5)	149,5 (21,3)	148,1 (20,1)	0,543
PAD (mm Hg): \bar{x} (DT)	83,3 (11,0)	83,4 (11,0)	83,9 (11,2)	0,676
Colesterol total (mg/dL): \bar{x} (DT)	210,4 (38,4)	210,7 (37,8)	208,6 (38,3)	0,697
LDL-C (mg/dL): \bar{x} (DT)	129,4 (33,8)	130,4 (33,4)	125,9 (34,1)	0,083
HDL-C (mg/dL): \bar{x} (DT)	53,9 (14,1)	53,7 (13,4)	53,4 (14,5)	0,762
Triglicéridos (mg/dL): \bar{x} (DT)	136,7 (74,9)	135,1 (70,9)	149,6 (89,7)	0,018
Glucosa en ayunas (mg/dL): \bar{x} (DT)	121,9 (40,5)	122,5 (41,7)	122,6 (46,1)	0,838
Consumo de alcohol (g/d): \bar{x} (DT)	8,4 (14,2)	8,5 (14,4)	7,7 (13,0)	0,685
Actividad física (METs-min/d): \bar{x} (DT)	233 (239)	230 (243)	228 (225)	0,904

\bar{x} (DT): media (Desviación Típica) para variables continuas; n (%): número (%) para variables categóricas; IMC: Índice de masa corporal; DMed: Dieta Mediterránea; EVOO: aceite de oliva virgen extra; HTA: Hipertensión arterial; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; De casi 7000 pacientes se obtuvieron las determinaciones bioquímicas (de 6767 para LDL-C a 6903 para colesterol total); *: P no ajustada

Tabla 4.53. Características de la ingesta alimentaria de los participantes en el estudio en función del genotipo OGG1-rs1052133 (n = 7.170)

Característica \bar{x} (DT)	Ser326Ser (n=4.519)	Ser326Cys (n=2.349)	Cys326Cys (n=302)	P*
Ingesta energética (kcal/d)	2273 (598)	2275 (614)	2321 (647)	0,411
Grasa total (g/d)	98,6 (30,1)	98,7 (30,7)	100,6 (30,9)	0,554
Grasa saturada (g/d)	25,2 (9,1)	25,4 (9,2)	25,8 (10,1)	0,368
MUFA (g/d)	48,9 (16,0)	48,7 (16,1)	49,8 (15,2)	0,530
PUFA (g/d)	15,8 (7,0)	15,9 (7,1)	16,2 (6,9)	0,663
Proteínas (g/d)	92,2 (22,9)	93,0 (23,4)	94,9 (25,0)	0,087
Carbohidratos (g/d)	239,4 (79,9)	238,8 (82,5)	245,6 (87,0)	0,395
Grasa (% energía)	39,2 (6,8)	39,2 (6,8)	39,2 (6,8)	0,554
Carbohidratos (% energía)	41,9 (7,2)	41,7 (7,1)	42,0 (7,0)	0,395
Fibra (g/d)	25,6 (9,0)	25,7 (9,4)	26,0 (8,9)	0,604
Verdura (g/d)	334,9 (146,4)	340,9 (156,8)	339,8 (151,0)	0,281
Fruta (g/d)	371,2 (206,2)	373,2 (210,3)	364,7 (192,1)	0,780
Carnes (g/d)	131,8 (60,0)	133,1 (58,4)	139,7 (62,7)	0,075
Aceite de oliva (g/d)	39,5 (17,9)	38,8 (18,2)	40,2 (16,7)	0,266
ADM (puntos)	8,6 (2,0)	8,6 (1,9)	8,7 (1,9)	0,969

\bar{x} (DT): media (Desviación Típica) para variables continuas; MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados; PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados; ADM: Adherencia a la Dieta Mediterránea; Se obtuvieron los datos de ingesta de alimentos, energía total y macronutrientes de 7122 participantes; *: P no ajustada

En el estudio PREDIMED no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el polimorfismo del gen OGG1 rs1052133 (Ser326Cys) en las características principales analizadas, en relación a características clínicas, demográficas o del estilo de vida. Las únicas diferencias estadísticamente significativas se observaron en el IMC y en los triglicéridos. Los genotipos del OGG1 estaban distribuidos equitativamente entre los 3 grupos de intervención dietética. Tras 4,8 años de media en el seguimiento, se confirmaron 318 muertes, de las cuales la mayoría fue por cáncer (n=127), seguido de enfermedades cardiovasculares (n=81) y otras causas (n=110).

En la siguiente tabla se muestran las características basales en el inicio del estudio y futura causa de muerte tras 4,8 años de media de seguimiento en los participantes del estudio PREDIMED por estado vital:

La edad media basal de los individuos vivos era inferior a la de los fallecidos. En los fallecidos, la edad media era menor en los que fallecieron por cáncer frente a los que fallecieron por patología cardiovascular. Aunque en este estudio los individuos con cáncer de diagnóstico reciente no se incluyeron, hubo 184 pacientes con un diagnóstico previo de cáncer (en cualquier localización) presumiblemente curados en la inclusión de acuerdo a sus informes.

La mayor mortalidad debida a cáncer fue detectada en individuos que previamente habían sido diagnosticados de cáncer comparado con los que no ($P < 0,001$). El efecto fue alto (HR=5,91: IC95% (3,52-9,92); $P < 0,001$, para la mortalidad por cáncer y HR=3,13: IC95%(2,04-4,80); $P < 0,001$ para la mortalidad total, en el modelo 1), así que esta variable fue incluida y ajustada posteriormente en el análisis multivariante con el modelo de la regresión de Cox.

La siguiente también presenta las frecuencias del polimorfismo del OGG1-rs1052133 en relación al estado vital y causa de la muerte. En el modelo en el que los tres genotipos fueron analizados por separado, los genotipos Ser326Ser y Ser326Cys se distribuyeron por igual entre las diferentes causas de muerte ($P < 0,05$) y al comparar los vivos y los fallecidos. En el modelo recesivo el genotipo Cys326Cys se asoció con la mortalidad por cualquier causa ($P = 0,006$), siendo más frecuente en los fallecidos que en los vivos mientras que la frecuencia más alta del genotipo Cys326Cys ocurrió por enfermedad cardiovascular. La detección de este efecto recesivo limitará el poder estadístico en subsecuentes comparaciones.

Tabla 4.54. Características basales en el momento de entrada y futura causa de muerte tras 4,8 años de media de seguimiento en los participantes del estudio PREDIMED por estado vital^a

Característica		Vivos (n=6.852)	Cáncer (n=127)	ECV (n=81)	Otra (n=110)	P ^b	Muertes totales (n=318)	P ^c
Edad (años)		66,8(6,1)	68,2(6,0)	71,8(6,4)	71,4(6,6)	<0,001	70,6(6,4)	<0,001
IMC (Kg/m ²)		30,0(3,8)	29,8(3,9)	29,9(4,2)	29,2(4,3)	0,202	30,0(3,8)	0,101
PAS (mm Hg)		149,2(20,7)	152,5(20,5)	156,9(22,1)	149,6(22,6)	0,003	152,8(21,9)	0,003
PAD (mm Hg)		83,4(11,0)	83,2(11,0)	82,9(11,5)	82,8(11,5)	0,915	83,1(11,4)	0,629
Ingesta calórica (kcal/d)		2273(602)	2309(636)	2423(699)	2269(700)	0,154	2323(675)	0,161
Grasa total (% E)		39,2(6,8)	38,1(6,7)	39,2(6,5)	39,9(7,7)	0,270	39,0(7,1)	0,754
Grasa SAT (% E)		10,0(2,2)	9,8(2,4)	10,6(2,4)	10,5(2,3)	0,003	10,3(2,4)	0,023
MUFA (% energy)		19,5(4,5)	19,0(4,2)	18,9(4,5)	20,1(5,7)	0,199	19,3(4,8)	0,613
PUFA (% energy)		6,2(2,1)	6,1(2,2)	6,0(2,4)	6,2(2,0)	0,567	6,1(2,2)	0,186
Proteínas (% E)		16,6(2,8)	16,3(2,9)	16,3(3,2)	16,7(3,4)	0,486	16,5(3,2)	0,437
Carbohidratos (%E)		41,9(7,1)	42,1(7,0)	41,3(7,2)	41,3(7,7)	0,766	41,6(7,3)	0,465
ADM (puntos) ^f		8,7(2,0)	8,5(1,9)	8,1(2,0)	8,5(2,0)	0,068	8,4(2,0)	0,029
Sexo n (%)	Hombre	2857(93,6)	77(2,5)	52(1,7)	66(2,2)	<0,001	195(6,4)	<0,001
	Mujer	3996(97,0)	50(1,2)	29(1,0)	43(1,0)		123(3,0)	
Historia de cáncer	Si: n (%)	184(88,9)	17(8,2)	2(1,0)	4(1,9)	<0,001	23(11,1)	<0,001
	No n (%)	6668(95,8)	110(1,6)	79(1,1)	105(1,5)		295(4,2)	
Diabetes tipo 2	Si: n(%)	3269(94,4)	68(2,0)	52(1,5)	75(2,2)	<0,001	196(5,7)	<0,001
	No: n(%)	3584(96,7)	59(1,6)	29(0,8)	34(0,9)		122(3,3)	
OGG1-rs1052133								
Ser326Ser: n (%)		4318(95,6)	81(1,8)	50(1,1)	70(1,5)	0,003	201(4,4)	0,016
Ser326Cys: n (%)		2256(96,0)	40(1,7)	20(0,9)	34(1,4)		94(4,0)	
Cys326Cys: n (%)		279(92,4)	6(2,0)	11(3,6)	6(2,0)		23(7,6)	
OGG1-rs1052133								
Ser-carrier: n (%)		6574(95,7)	121(1,8)	70(1,0)	104(1,5)	<0,001	295(4,3)	0,006
Cys326Cys: n (%)		279(92,4)	6(2,0)	11(3,6)	6(2,0)		23(7,6)	

a: Medias y Desviación Típica (DT) para variables continuas y número (%) para variables categóricas; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; % E: % energía; Grasa SAT: grasa saturada; MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados; PUFA: Ácidos grasos polinsaturados; ADM: Adherencia a la Dieta Mediterránea; ^b: P no ajustada para la comparación entre los 4 grupos; ^c: P no ajustada para la comparación entre el total de muertes y participantes vivos.

A continuación, la tabla presenta las tasas de mortalidad, HRs e IC95% para los genotipos de OGG1 para la mortalidad total, por cáncer y causa cardiovascular después de 4,8 años de media de seguimiento (seguimiento máximo de 7,4 años) obtenido en los modelos multivariante ajustados por regresión de Cox (modelo 1, modelo 2 y modelo 3). Para la mortalidad por todas las causas, las tasas de mortalidad total más altas se detectaron en los homocigotos Cys326Cys en comparación con los otros genotipos (portadores de Ser): HR para mortalidad total en sujetos Cys326Cys: HR=1,70: IC95% (1,10-2,63); P=0,016, en el modelo 1 mínimamente ajustado (ajustado por sexo, edad, nodo reclutador y grupo de intervención dietética). Tras el ajuste tradicional multivariable en el modelo 3 (incluyendo IMC, diabetes, historia personal de cáncer, hábito tabáquico, ingesta de alcohol, actividad física, adherencia a la Dieta Mediterránea y medicaciones), esta asociación continuó siendo significativa (HR=1,61: IC95% (1,03-2,51); P=0,036).

Tabla 4.55. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y por causa específica (cáncer y cardiovascular) en función del polimorfismo OGG1-rs1052133 después de una media de 4,8 años de seguimiento

Total de la población (n = 7.170)		Modelo 1 ^a				Modelo 2 ^b			Modelo 3 ^c		
OGG1-rs1052133 genotipos	Muertes / personas	TM ^d	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Mortalidad total (muertes: 318)											
Modelo codominante											
Ser326Ser	201/19502	10,3	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
Ser326Cys	94/10085	9,3	0,89	(0,70-1,14)	0,356	0,88	(0,68-1,12)	0,285	0,87	(0,68-1,03)	0,275
Cys326Cys	23/1302	17,7	1,70	(1,10-2,63)	0,016	1,70	(1,10-2,61)	0,017	1,61	(1,03-2,51)	0,036
Modelo recesivo											
Portador Ser	295/29588	10,0	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
Cys326Cys	23/1302	17,7	1,77	(1,16-2,71)	0,009	1,77	(1,16-2,71)	0,009	1,69	(1,09-2,62)	0,018
Mortalidad por cáncer (muertes: 127)											
Modelo recesivo											
Portador Ser	121/29588	4,1	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
Cys326Cys	6/1302	4,6	1,13	(0,50-2,57)	0,771	1,12	(0,49-2,53)	0,796	1,07	(0,47-2,45)	0,867
Mortalidad de causa cardiovascular (muertes: 81)											
Modelo recesivo											
Portador Ser	70/29588	2,4	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
Cys326Cys	11/1302	8,4	3,87	(2,03-7,36)	<0,001	3,86	(2,02-7,35)	<0,001	3,31	(1,68-6,53)	0,001

TM: tasa de mortalidad; ^a: Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nodo y grupo de intervención dietética; ^b: Modelo 2: Ajustado por variables del modelo 1 más el IMC, Diabetes tipo 2 y antecedentes previos de cáncer; ^c: Modelo 3: Ajustado por variables del modelo 2 más ingesta de alcohol, hábito tabáquico, actividad física, adherencia a DMed y medicaciones (hipertensión, dislipemia y diabetes tipo 2); ^d: Las tasas de mortalidad se han expresado por 1000 personas-años de seguimiento

Al analizar las causas de muerte específicas por separado se encontró una fuerte asociación entre el polimorfismo de OGG1 y mortalidad de causa cardiovascular (HR=3,31: IC95% (1,68-6,53); P=0,001 para los sujetos Cys363Cys en comparación para los portadores del alelo Ser en el análisis multivariante ajustado modelo 3). En cualquier caso, estudiando la asociación global del polimorfismo el OGG1- rs1052133 con la mortalidad por cáncer, incluso en esta población hubieron más muertes por cáncer que de origen cardiovascular (n=127 frente a n=81, respectivamente), no se halló asociación estadísticamente significativa en el caso de cáncer. Incluso usando un modelo recesivo, la HR para la mortalidad por cáncer en los individuos Cys326Cy en comparación con los portadores Ser HR=1,07: IC95% (0,47-2,45); P=0,867. Comparando a Cys326Cys con Ser326Ser, los resultados de no asociación fueron similares.

La siguiente figura muestra las curvas de Kaplan Meier de mortalidad acumulada-supervivencia libre para la mortalidad total en toda la población (A), mortalidad cardiovascular en toda la población (B), mortalidad por cáncer en toda la población (C) y mortalidad por cáncer en menores de 66,5 años al inicio del estudio, por los tres genotipos de OGG1-rs1052133.

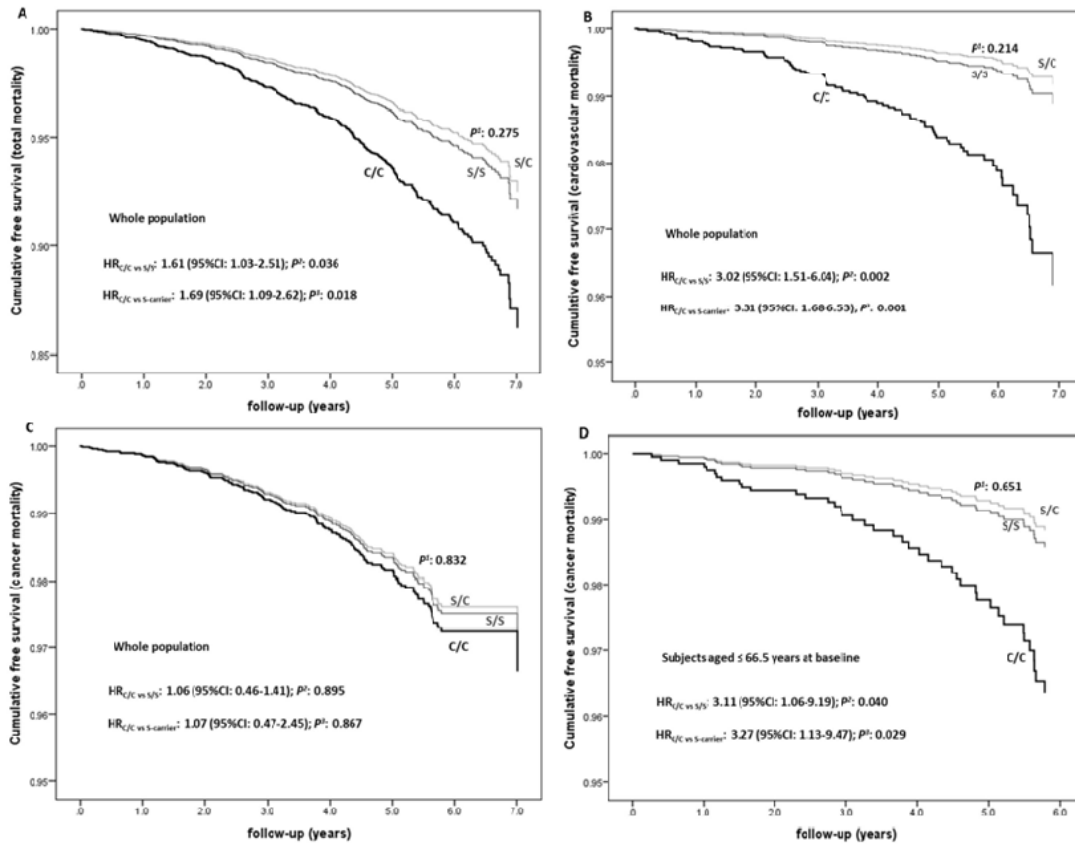


Figura 4.29. Curvas de Kaplan Meier de mortalidad acumulada-supervivencia libre para la mortalidad total, cardiovascular y por cáncer según el genotipo de *OGG1-rs1052133*

Teniendo en mente que la mortalidad por cáncer acontece en individuos más jóvenes, mientras que la de causa cardiovascular en individuos más mayores, se ha analizado la influencia del grupo de edad (dos grupos en función de la edad media basal) con las asociaciones del polimorfismo de *OGG1*.

Tabla 4.56. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y por causa específica (cáncer y cardiovascular) en función del polimorfismo OGG1-rs1052133 después de una media de 4,8 años de seguimiento. Análisis estratificado por grupos de edad^a (Grupo de edad <66,5 años (n = 3.515) y grupo ≥66,5 años (n = 3.655))

OGG1-rs1052133 genotipos		Muertes / personas	Modelo 1 ^b				Modelo 2 ^c				Modelo 3 ^d	
			TM ^e	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Mortalidad total (muertes: 318)												
Grupo de edad <66,5 años	Portador Ser	80/14402	5,6	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	7/584	12,0	2,27	(1,04-4,95)	0,039	2,33	(1,07-5,08)	0,034	2,63	(1,19-5,83)	0,017
Grupo de edad ≥66,5 años	Portador Ser	215/15216	14,1	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	16/719	22,3	1,67	(1,00-2,78)	0,051	1,67	(1,00-2,78)	0,051	1,62	(0,95-2,75)	0,077
P (interacción OGG1 x grupo de edad) ^f						0,627			0,570			0,570
Mortalidad por cáncer (muertes: 127)												
Grupo de edad <66,5 años	Portador Ser	37/14402	2,6	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	4/584	6,8	2,77	(0,98-7,84)	0,055	3,00	(1,05-8,54)	0,040	3,27	(1,13-9,47)	0,029
Grupo de edad ≥66,5 años	Portador Ser	84/15216	5,5	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	2/719	2,8	0,52	(0,13-2,14)	0,360	0,50	(0,12-2,04)	0,333	0,46	(0,11-1,90)	0,285
P (interacción OGG1 x grupo de edad) ^f						0,063			0,047			0,048
Mortalidad de causa cardiovascular (muertes: 81)												
Grupo de edad <66,5 años	Portador Ser	19/14402	1,3	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	1/584	1,7	1,37	(0,19-10,36)	0,761	1,40	(0,19-10,60)	0,744	1,88	(0,23-15,20)	0,555
Grupo de edad ≥66,5 años	Portador Ser	51/15216	3,4	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)	
	Cys326Cys	10/719	13,9	4,89	(2,43-9,78)	<0,001	5,00	(2,48-10,01)	<0,001	4,60	(2,18-9,71)	<0,001
P (interacción OGG1 x grupo de edad) ^f						0,219			0,212			0,234

^a: Edad en la inclusión del estudio; ^b: Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nodo y grupo de intervención; ^c: Modelo 2: Ajustado por variables del modelo 1 más el IMC, diabetes y antecedentes de cáncer; ^d: Modelo 3: Ajustado por variables del modelo 2 más ingesta de alcohol, tabaco, actividad física, adherencia a DMed y medicaciones (hipertensión, dislipemia y diabetes tipo2); ^e: Tasas de Mortalidad expresadas por 1000 personas-año de seguimiento; ^f: P para los términos de interacción multiplicativa en el correspondiente modelo ajustado multivariante de regresión de Cox.

En la anterior tabla se presentan los resultados de tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y por causa específica (cáncer y cardiovascular) en función del polimorfismo OGG1-rs1052133 después de una media de 4,8 años de seguimiento y estratificando por grupos de edad (menores de 66,5 años y de 66,5 o más años al inicio del estudio).

Se ha observado que había heterogeneidad por la edad en la asociación del polimorfismo con la mortalidad por cáncer, de modo que en los individuos más jóvenes (menos de 66,5 años de edad) el genotipo Cys326Cys se asoció significativamente (tabla y figura anterior) con mortalidad por cáncer más alta (HR=3,27: IC 95% (1,13-9,47); P=0,029 para los sujetos Cy362Cys comparados con los portadores Ser en el modelo 3). Sin embargo en los de 66,5 o más años de edad no se detectó asociación estadísticamente significativa (P=0,285). Una importante limitación en esta estimación es el pequeño número de casos de cáncer fatales en los individuos homocigotos Cys326Cys. De cualquier forma, a pesar de esta limitación del tamaño muestral, se obtuvo una interacción estadísticamente significativa en términos entre el grupo de edad y el polimorfismo de OGG1 en la mortalidad por cáncer (P-interacción=0,048 en el modelo 3). Muertes por cáncer (n=41) en sujetos <66,5 años fueron como siguen: cáncer de pulmón (26,8%), biliar-pancreático (12,2%), colorrectal (9,8%), gástrico (7,3%), próstata (7,3%), hepático (2,4%), endometrio-ovario (2,4%) y otras localizaciones (29,3%).

Para la mortalidad de causa cardiovascular se observó un efecto opuesto. La mayoría de la mortalidad y la mayor asociación con el polimorfismo de OGG1 fue en el grupo de mayor edad ($\geq 66,5$ años). De cualquier forma al testar la interacción por edad, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (P=0,234 en el modelo 3), tal y como se había pensado aunque el riesgo fue menor en el grupo de menor edad, la asociación fue en la misma dirección. Tampoco se encontró una heterogeneidad estadísticamente significativa entre la asociación del polimorfismo por grupo de edad con la mortalidad total (P-interacción=0,570 en el modelo 3).

Efecto de la intervención Dieta Mediterránea en la asociación entre el polimorfismo de OGG1-rs1052133 y la mortalidad. Se ha analizado la influencia que la dieta tiene en la modulación de la asociación del genotipo Cys326Cys con mayor mortalidad (global y de causa cardiovascular). No se ha analizado la modulación de la dieta en la mortalidad debida a cáncer debido al pequeño número de sujetos con el polimorfismo que fallecieron por cáncer (n=6) y además se ha detectado una interacción adicional con el grupo de edad

que presenta heterogeneidad y limita significativamente el poder estadístico aún más (n=4 muertes por cáncer en sujetos Cys326Cys de edad <66,5 años).

La siguiente tabla presenta los resultados de la modulación de las asociaciones del genotipo Cys326Cys con la mortalidad total y por causas cardiovasculares en función de la intervención con Dieta Mediterránea (ambos grupos considerados juntos) o la de control dietético. En el grupo de control de la dieta la asociación del genotipo Cys326Cys con la mortalidad total tendió a ser más alta (HR=2,14: IC95% (0,98-4,65); P=0,056) que en el grupo de intervención con Dieta Mediterránea (HR=1,61: IC95% (0,96-2,69); P=0,070). De cualquier forma, los términos de la interacción no alcanzaron significación estadística (P-interacción=0,752, en el modelo 3). Para la mortalidad de causa cardiovascular tendió a ocurrir una modulación por la intervención de la Dieta Mediterránea más fuerte, de una forma que la asociación del genotipo Cys326Cys con la mortalidad de causa cardiovascular (P=0,001) disminuyó más de dos veces de magnitud en el grupo de intervención de Dieta Mediterránea, aunque la asociación del polimorfismo con la mortalidad continuó siendo estadísticamente significativa (P=0,034). A pesar de las grandes diferencias en la magnitud de la asociación, y debido a la limitación del tamaño muestral, los términos de la interacción entre la intervención con la Dieta Mediterránea y el polimorfismo de OGG1 no alcanzaron la significación estadística (P-interacción=0,181 en el modelo 1 y P-interacción=0,200 en el modelo 3).

En el subgrupo de análisis por edad, se observó que en los sujetos del grupo $\geq 66,5$ años, los efectos protectores de la intervención con Dieta Mediterránea en la modulación del genotipo Cys326Cys en la mortalidad, tendieron a ser más altos que en los sujetos menores de 66,5 años. Para la mortalidad total los términos de la interacción entre el polimorfismo de OGG1 y el grupo de intervención con Dieta Mediterránea alcanzaron significación estadística en los sujetos de $\geq 66,5$ años en el modelo 1 (P-interacción=0,049). En cualquier caso, en el modelo 3 tras el ajuste multivariante tradicional HR para Cys326Cys en el grupo de Dieta Mediterránea: HR=1,30: IC95% (0,65-2,60); P=0,451 frente HR para Cys326Cys en el grupo de control: HR=2,99: IC95% (1,34-6,67); P=0,008, en el análisis estratificado, la significación estadística de los términos de la interacción para esta comparación se perdió (P-interacción=0,112 en el modelo 3). Igualmente para la mortalidad cardiovascular, a pesar de la aparente mayor magnitud del efecto protector de la Dieta Mediterránea en los sujetos Cys326Cys de edad $\geq 66,5$ años, los términos de interacción en este grupo no alcanzaron significación estadística (P-interacción=0,082 en el modelo 1 y P=0,086 en el modelo 3).

Efectos de la ingesta de verduras en la asociación entre el polimorfismo OGG1-rs1052133 y mortalidad. Finalmente se ha prestado atención a la ingesta de verdura basal (siguiente tabla). En el análisis estratificado por consumo de verduras (2 grupos de acuerdo con la ingesta media en la población), se ha apreciado que una ingesta de verduras más elevada (≥ 314 g/d) atenuaba el riesgo de muerte por causa cardiovascular en los sujetos Cys326Cys y no se encontró asociación significativa ($P=0,671$) en el riesgo por genotipo en este grupo, mientras que una ingesta baja aumentó el riesgo ($P<0,001$). De todas formas la interacción dicotómica entre el polimorfismo de OGG1 y la ingesta de verduras no alcanzó la significación estadística (P -interacción= $0,101$ en el modelo 3). Habiendo un pequeño número de individuos Cys326Cys en el grupo de baja ingesta de verduras, se ha analizado la ingesta como variable continua. Se ha detectado que de esta forma hay una interacción estadísticamente significativa entre la ingesta de verduras como variable continua y el polimorfismo de OGG1 en la determinación de la mortalidad por causa cardiovascular en el total de la población (P -interacción= $0,035$ en el modelo 1, que permanece estadísticamente significativo en el modelo 3, P -interacción= $0,046$). De acuerdo con esta interacción, una ingesta elevada de verduras disminuyó más el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular en los sujetos Cys326Cys individuales que en los portadores Ser: HR-interacción: $0,42$; IC95% ($0,18-0,98$), por 1 Desviación Estándar (DE) (150 g/d) de ingesta de verdura. Para la mortalidad global se obtuvieron resultados similares con el polimorfismo Cys326Cys, el cual se asoció con la mortalidad total sólo cuando la ingesta de verduras era baja (HR= $1,92$; IC95% ($1,16-3,36$); $P=0,022$), no cuando era alta (HR= $1,37$; IC95% ($0,66-2,81$); $P=0,395$). Estos datos no fueron significativos para el total de la población (P -interacción= $0,491$ para variables categóricas y $P=0,367$ para variables continuas).

En el análisis por subgrupos en los sujetos de $\geq 66,5$ años, se obtuvo una interacción estadísticamente significativa entre la ingesta de verduras (como variable continua) y el polimorfismo de OGG1 en la determinación de la mortalidad global (HR-interacción= $0,49$; IC95% ($0,25-0,96$); $P=0,037$ por DE, en el modelo 3). También en sujetos de edad $\geq 66,5$ años, la interacción entre la ingesta de verduras y el polimorfismo de OGG1 fue estadísticamente significativa para la mortalidad por causa cardiovascular (HR-interacción= $0,30$; IC95% ($0,11-0,83$); $P=0,021$ en el modelo 3).

A continuación, se muestra la tabla con los resultados de la tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y mortalidad de causa cardiovascular en relación al polimorfismo OGG1-rs1052133, tras 4,8 años de seguimiento medio dependiendo de la ingesta de verduras:

Tabla 4.57. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y de causa cardiovascular en relación a la variante OGG1-rs1052133, tras 4,8 años de seguimiento dependiendo de la ingesta de verduras^a (Baja ingesta (<314 g/d) (n=3.532) y alta ingesta (≥314 g/d) (n=3.580))

OGG1-rs1052133 genotipos		Muertes / personas	Modelo 1 ^b				Modelo 2 ^c				Modelo 3 ^d			
			TM ^e	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P		
Mortalidad total (muertes: 313)														
Ingesta de verduras (2 grupos)														
Baja ingesta (<314 g/d)	Portador Ser	165/14910	11,1	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)			
	Cys326Cys	14/650	21,5	2,01	(1,16-3,49)	0,013	1,97	(1,14-3,41)	0,016	1,92	(1,16-3,36)	0,022		
Alta ingesta (≥314 g/d)	Portador Ser	126/14517	8,7	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)			
	Cys326Cys	8/639	12,5	1,36	(0,66-2,79)	0,407	1,43	(0,69-2,93)	0,333	1,37	(0,66-2,81)	0,395		
P (interacción OGG1 x Ingesta de verduras) ^f						0,446			0,444			0,491		
Ingesta de verduras (como variable continua)														
P (interacción OGG1 x Ingesta de verduras) ^f			0,75		(0,45-1,25)	0,268	0,79	(0,48-1,30)	0,360	0,80	(0,49-1,30)	0,367		
Mortalidad de causa cardiovascular (muertes: 80)														
Ingesta de verduras (2 grupos)														
Baja ingesta (<314 g/d)	Portador Ser	39/14910	2,6	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)			
	Cys326Cys	8/650	12,3	5,23	(2,40-11,38)	<0,001	5,15	(2,36-11,24)	<0,001	5,21	(2,36-11,52)	<0,001		
Alta ingesta (≥314 g/d)	Portador Ser	31/14517	2,1	1,00	(ref.)		1,00	(ref.)		1,00	(ref.)			
	Cys326Cys	2/639	3,1	1,18	(0,28-5,05)	0,823	1,26	(0,29-5,40)	0,757	1,38	(0,31-6,19)	0,671		
P (interacción OGG1 x Ingesta de verduras) ^f						0,096			0,120			0,101		
Ingesta de verduras (como variable continua)														
P (interacción OGG1 x Ingesta de verduras) ^f			0,37		(0,15-0,93)	0,035	0,38	(0,15-0,96)	0,041	0,42	(0,18-0,98)	0,046		

^a: Ingesta de verduras en variable categórica (2 grupos según la ingesta media poblacional) y en continua (g/d): variable estandarizada y HRs expresadas por 1- Desviación Estándar (DE) (aprox. 150 g/d); ^b: Modelo 1: Ajustado por sexo, edad, nodo y grupo de intervención; ^c: Modelo 2: Ajustado por variables del modelo 1 más IMC, diabetes y antecedentes de cáncer; ^d: Modelo 3: Ajustado por variables del modelo 2 más ingesta de alcohol, tabaquismo, actividad física, adherencia a DMed y medicaciones (HTA, dislipemia y diabetes); ^e: Tasas de mortalidad por 1000 personas-años de seguimiento; ^f: P-valores de la interacción entre el genotipo OGG1 e ingesta de verduras (variable categórica) en el modelo multivariante ajustado de regresión de Cox.

A continuación se muestra la figura de la curva ROC tras el análisis entre la muerte por motivo de un cáncer y la determinación de los niveles del marcador del estrés oxidativo 8-oxo-dG.

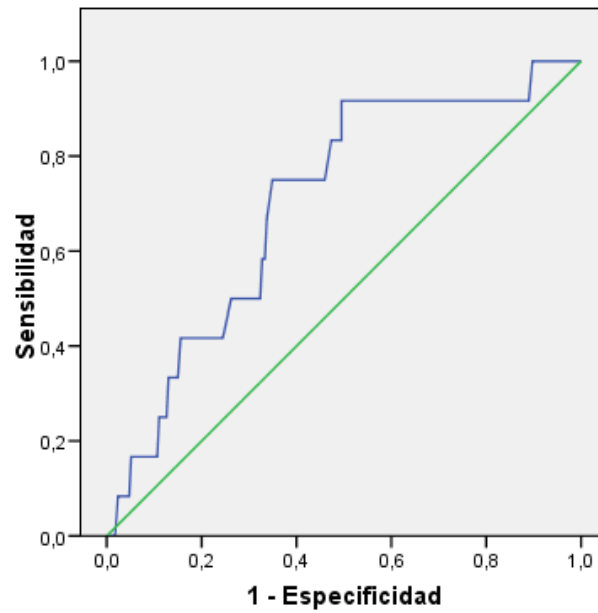


Figura 4.30. Curva ROC del análisis entre muerte por cáncer y los niveles de 8-oxo-dG

Área 0,70 (IC95% 0,57-0,84); P=0,017

4.17.2 Análisis de variantes de genes seleccionados del chip de Illumina

4.17.2.1 Variantes analizadas

En las siguientes tablas se muestran los listados de las variantes analizadas mediante el chip HumanOmniExpress-24 Beads de Illumina, de los genes seleccionados y con la frecuencia alélica del alelo menos frecuente.

Tabla 4.58. Variantes analizadas en los genes BRCA1 y BRCA2

BRCA1	FAM	BRCA2	FAM	BRCA2	FAM
rs1060915	0,338	rs1012130	0,266	rs206119	0,216
rs12516	0,342	rs11571579	0,275	rs206146	0,222
rs16940	0,337	rs11571660	0,000	rs206340	0,222
rs16941	0,339	rs11571686	0,112	rs2126042	0,203
rs16942	0,340	rs11571746	0,000	rs2320236	0,203
rs1799949	0,305	rs11571789	0,106	rs28897743	0,002
rs1799950	0,072	rs11571836	0,213	rs4942486	0,488
rs1800709	0,006	rs144848	0,281	rs4987047	0,001
rs2227945	0,000	rs15869	0,210	rs4987048	0,002
rs28897673	0,000	rs169547	0,002	rs4987117	0,024
rs28897674	0,000	rs169548	0,000	rs517118	0,264
rs28897695	0,001	rs1799943	0,250	rs543304	0,197
rs3737559	0,066	rs1799944	0,032	rs766173	0,032
rs4986848	0,000	rs1799951	0,000	rs9534262	0,489
rs4986850	0,079	rs1799952	0,001	rs9562605	0,192
rs4986852	0,030	rs1799954	0,011	rs9567552	0,235
rs4986854	0,000	rs1801406	0,289	rs9943876	0,299
rs799912	0,355	rs1801426	0,009	rs9943888	0,267
rs799917	0,354	rs1801439	0,032		
rs799923	0,217	rs1801499	0,033		
rs8176165	0,003	rs206070	0,190		
rs8176225	0,001	rs206079	0,479		
rs8176305	0,078	rs206081	0,198		
rs8176307	0,001	rs206115	0,425		
rs8176318	0,340	rs206117	0,389		

FAM: Frecuencia alélica del alelo menos frecuente

Tabla 4.59. Variantes analizadas en los genes CYP1A1, NOD2, GSTP1, GSTK1 y GSTM2

CYP1A1	FAM	NOD2	FAM	GSTP1	FAM
rs1048943	0,040	rs11647841	0,382	rs1695	0,326
rs1799814	0,047	rs13380741	0,287	rs1871042	0,329
rs1800031	0,000	rs1861757	0,373	rs3891249	0,001
rs2229150	0,003	rs2066843	0,281	rs4891	0,336
rs2470893	0,246	rs2066844	0,054	rs4986949	0,001
rs2472307	0,002	rs2066845	0,015	rs6591256	0,397
rs28399429	0,001	rs2076756	0,252	rs749174	0,329
rs28399430	0,000	rs2111234	0,319	rs8191430	0,000
rs2856833	0,002	rs3135499	0,396	rs8191431	0,002
rs3809585	0,002	rs3135500	0,393	rs8191439	0,009
rs4646420	0,000	rs4785224	0,391	rs8191444	0,000
rs4646421	0,103	rs5743271	0,018	rs8191451	0,000
rs4646422	0,001	rs5743291	0,101	rs947895	0,330
rs4986882	0,002	rs5743295	0,001		
rs8031941	0,000				

GSTK1	FAM	GSTM2	FAM
rs10275885	0,002	rs12732862	0,001
rs1917760	0,001	rs17038616	0,004
rs7786667	0,000	rs4518929	0,001
		rs625456	0,125
		rs655315	0,493
		rs673151	0,081

FAM: Frecuencia alélica del alelo menos frecuente

Tabla 4.60. Variantes analizadas en los genes LEP y RLEP

RLEP	FAM	RLEP	FAM	LEP	FAM
rs10158279	0,453	rs1782755	0,218	rs17151919	0,002
rs10493380	0,199	rs1805096	0,362	rs28959474	0,002
rs10749753	0,455	rs1887285	0,086	rs28959471	0,003
rs10889557	0,230	rs1938489	0,192	rs28954098	0,003
rs10889558	0,228	rs2025803	0,467	rs28954095	0,006
rs11208648	0,063	rs2154380	0,390	rs7796202	0,006
rs11208654	0,284	rs2767485	0,215	rs7795794	0,068
rs11208659	0,105	rs3790426	0,194	rs28954081	0,102
rs11208675	0,252	rs3790427	0,229	rs11760956	0,327
rs1137101	0,390	rs3790433	0,278	rs2167270	0,336
rs11579567	0,074	rs3806318	0,255	rs12706832	0,426
rs1171278	0,220	rs4567312	0,023	rs11763517	0,468
rs1177681	0,228	rs4606347	0,178	rs2278815	0,431
rs11801408	0,203	rs4655537	0,406	rs4731427	0,075
rs11808888	0,175	rs6588147	0,292	rs28954118	0,054
rs12042877	0,256	rs6657868	0,348	rs17151922	0,016
rs12059300	0,193	rs6669354	0,134	rs28954116	0,003
rs12065099	0,064	rs6673591	0,444	rs28959469	0,001
rs12077210	0,062	rs6678033	0,359	rs28959473	0,001
rs12140910	0,069	rs6694528	0,174		
rs12145690	0,442	rs6697315	0,329		
rs12405556	0,220	rs7513047	0,469		
rs12409877	0,362	rs7534511	0,275		
rs1327115	0,359	rs9436297	0,126		
rs1327121	0,284	rs9436301	0,240		
rs13306523	0,000	rs9436746	0,392		
rs1475397	0,318	rs9436748	0,440		
rs17127673	0,174	rs9660088	0,002		
rs17415296	0,189				

FAM: Frecuencia alélica del alelo menos frecuente

Tabla 4.61. Variantes analizadas en los genes MTHFR, SOD1, SOD2 y SOD3

MTHFR	FAM
rs2066461	0,001
rs1931226	0,001
rs2274974	0,001
rs3753583	0,001
rs2066466	0,002
rs7518348	0,008
rs2274976	0,029
rs3737967	0,030
rs17037397	0,032
rs13306560	0,057
rs7553194	0,070
rs13306556	0,070
rs17037396	0,073
rs2066470	0,076
rs17037390	0,128
rs12121543	0,199
rs1476413	0,226
rs3737964	0,252
rs4846052	0,378
rs1801133	0,421
rs6541003	0,371
rs4846048	0,280
rs1801131	0,267
rs9651118	0,150
rs13306561	0,127
rs17367504	0,125
rs3753584	0,124
rs1572151	0,078
rs2184226	0,076

MTHFR	FAM
rs4846051	0,007
rs7555034	0,004
rs17037404	0,003
rs17037420	0,002
rs13306559	0,000
rs7555471	0,000

SOD3	FAM
rs11544040	0,002
rs17878878	0,002
rs17878927	0,001
rs17879149	0,003
rs17879917	0,000
rs17880193	0,001
rs17880362	0,014
rs17882785	0,003
rs17882807	0,001
rs17883045	0,000
rs17883092	0,002
rs17883306	0,003
rs699473	0,344
rs7688692	0,002
rs800447	0,001
rs8192287	0,045

SOD1	FAM
rs1041740	0,334
rs17880487	0,001
rs2070424	0,061

SOD2	FAM
rs1048019	0,270
rs1048021	0,269
rs1440	0,438
rs2758331	0,470
rs2758352	0,207
rs2842974	0,202
rs2855116	0,465
rs3822849	0,232
rs4354180	0,000
rs4516970	0,046
rs4709363	0,271
rs4709364	0,185
rs4880	0,494
rs4987023	0,002
rs5746096	0,004
rs5746129	0,002
rs5746135	0,002
rs5746136	0,307
rs5746140	0,001
rs5746141	0,057
rs5746142	0,018
rs5746151	0,074
rs6912979	0,272
rs6925350	0,183
rs752779	0,205
rs927450	0,451
rs9355747	0,268

FAM: Frecuencia alélica del alelo menos frecuente

4.17.2.2 Cálculo del desequilibrio de ligamiento

A continuación se procedió al cálculo del desequilibrio de ligamiento de las variantes estudiadas en cada gen. En los siguientes gráficos se muestran los resultados de dicho cálculo en cada uno de los genes seleccionados:

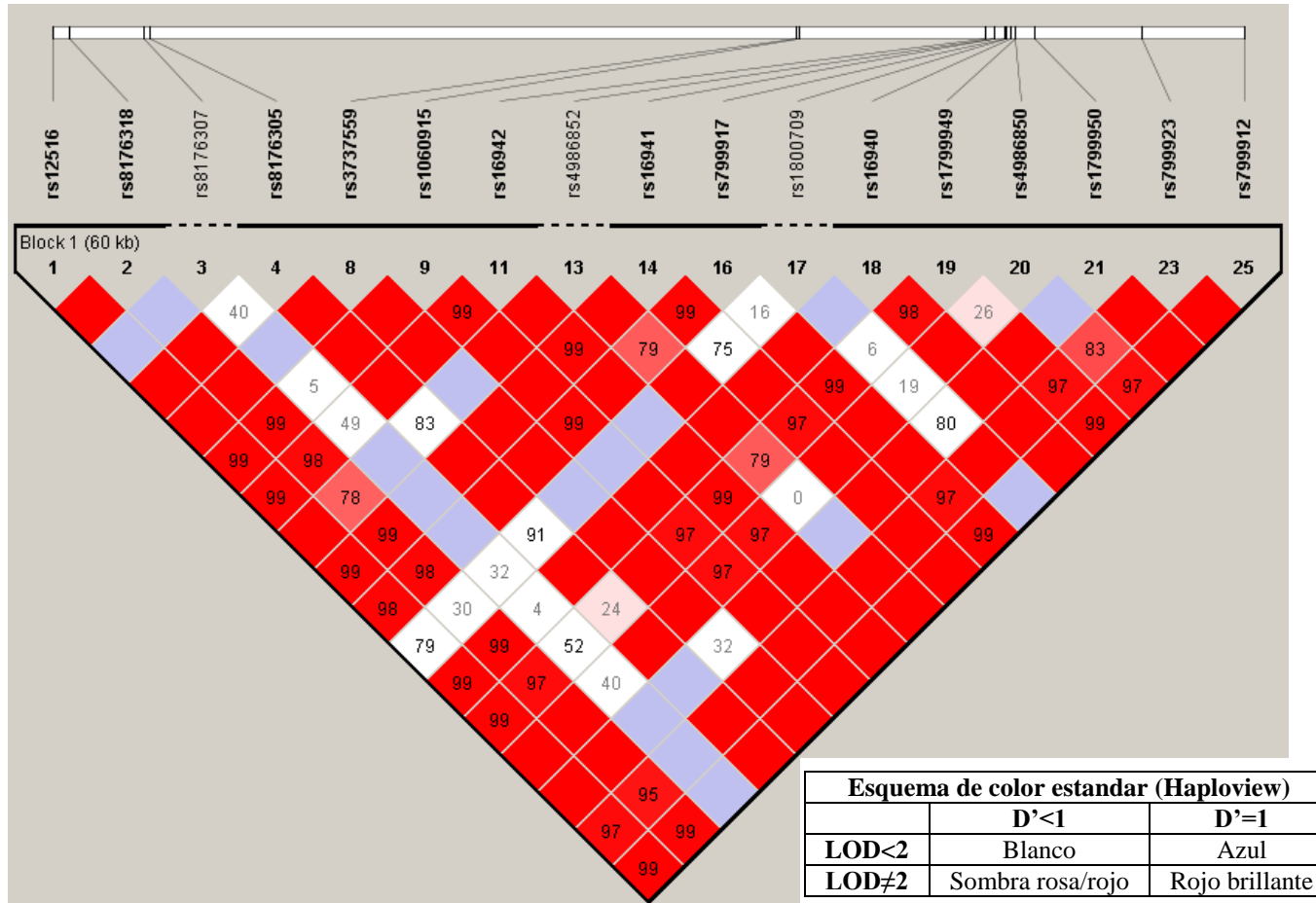


Figura 4.31. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen BRCA1

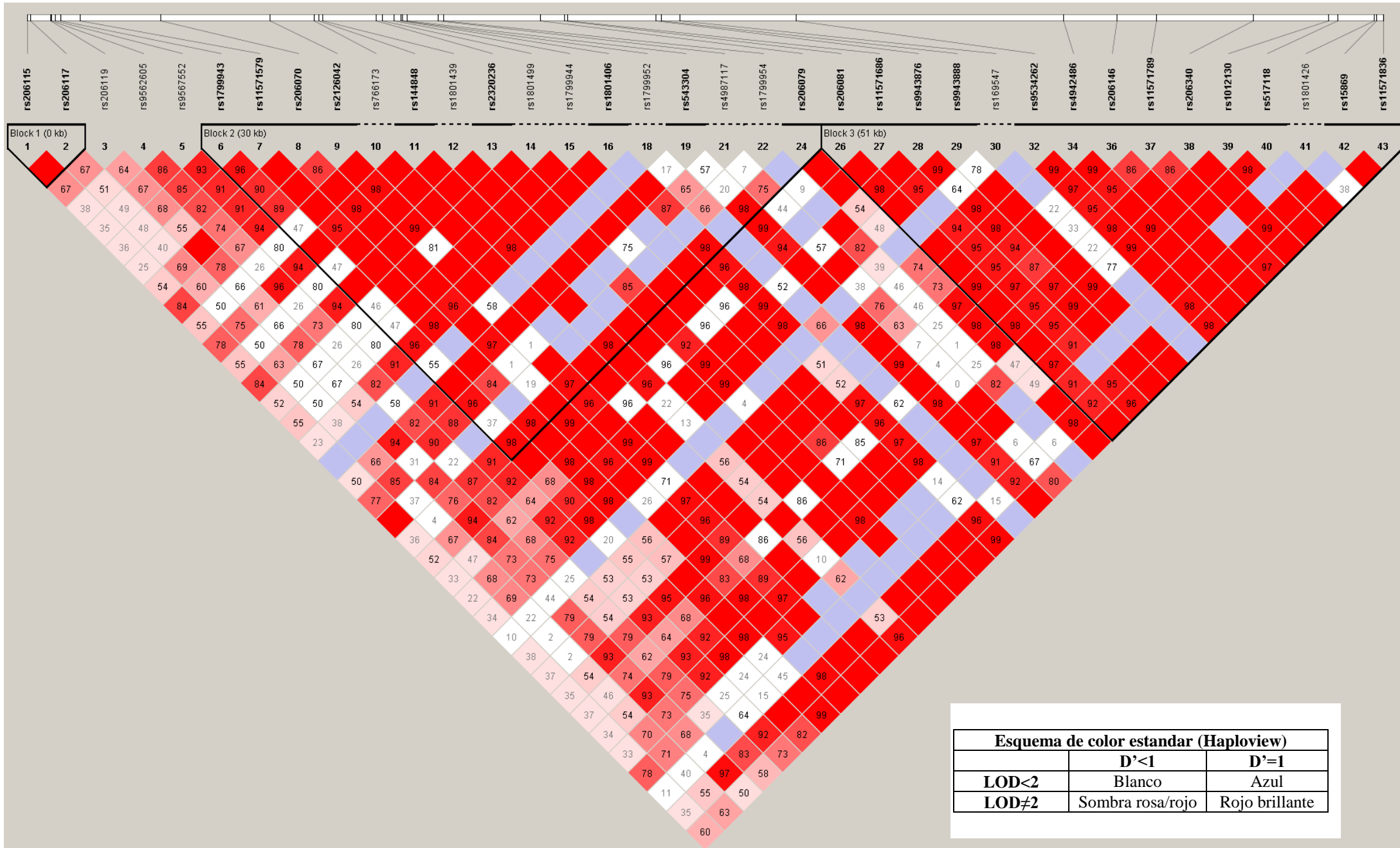
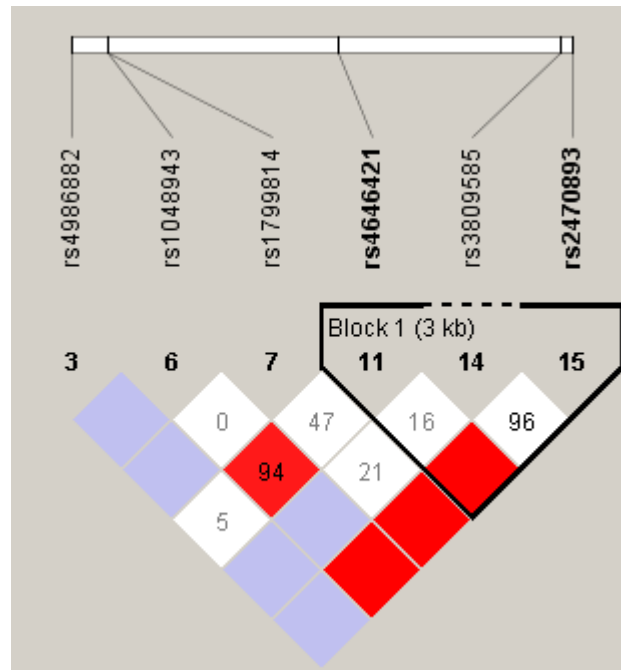
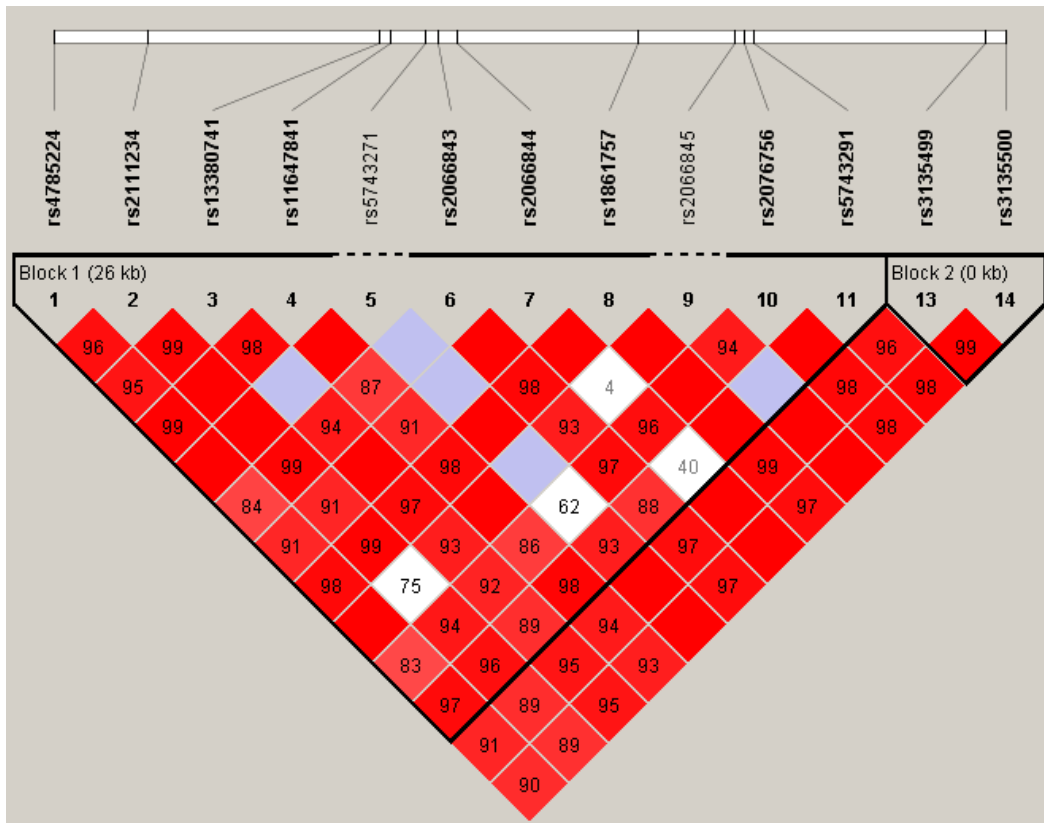


Figura 4.32. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen BRCA2



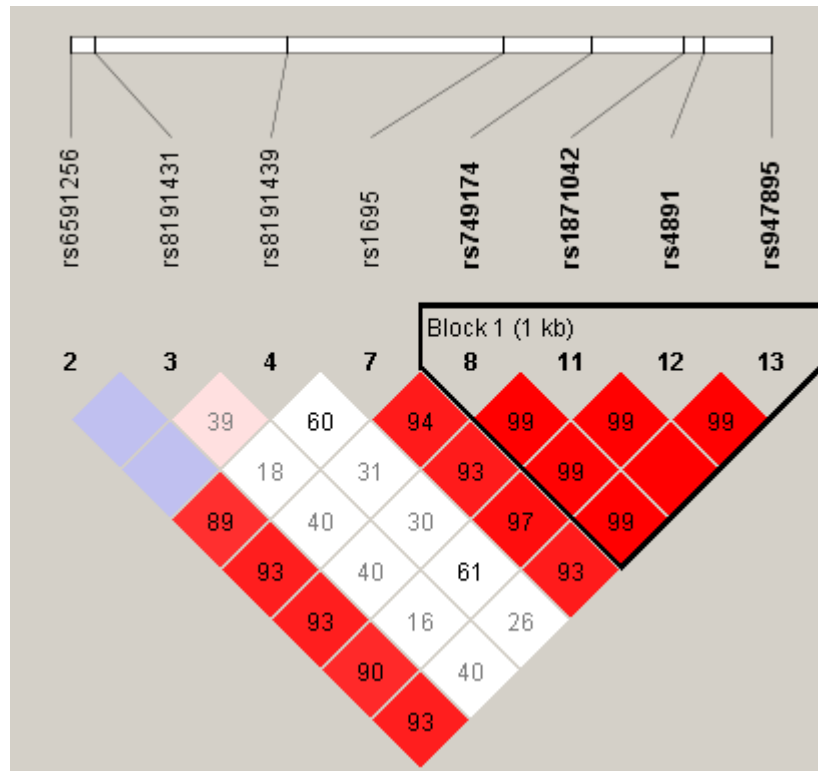
Esquema de color estandar (Haploview)		
	$D' < 1$	$D' = 1$
$LOD < 2$	Blanco	Azul
$LOD \neq 2$	Sombra rosa/rojo	Rojo brillante

Figura 4.33. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen *CYP1A1*



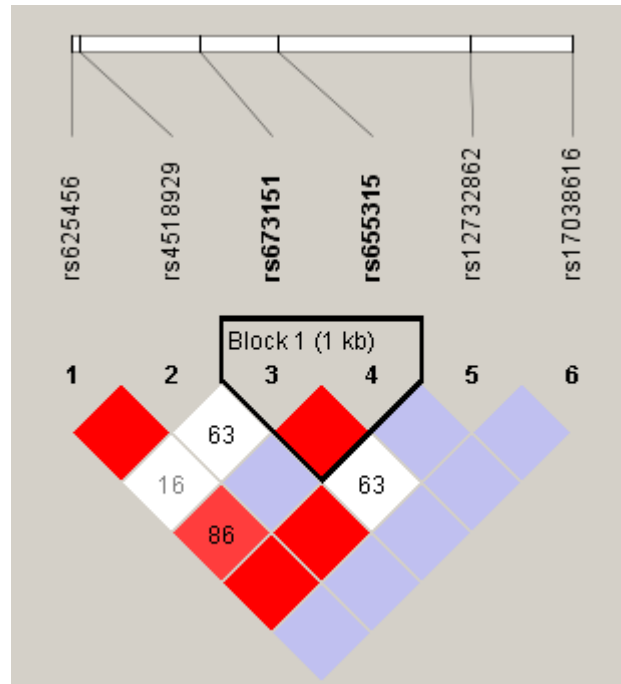
Esquema de color estandar (Haploview)		
	D' < 1	D' = 1
LOD < 2	Blanco	Azul
LOD ≠ 2	Sombra rosa/rojo	Rojo brillante

Figura 4.34. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen NOD2



Esquema de color estandar (Haploview)		
	$D' < 1$	$D' = 1$
LOD < 2	Blanco	Azul
LOD \neq 2	Sombra rosa/rojo	Rojo brillante

Figura 4.35. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen GSTP1



Esquema de color estandar (Haploview)		
	D' < 1	D' = 1
LOD < 2	Blanco	Azul
LOD ≠ 2	Sombra rosa/rojo	Rojo brillante

Figura 4.36. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen GSTM2

Del gen GSTK1 no se ha podido estudiar el desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos ya que los SNPs analizados no presentaron variabilidad genotípica en nuestra población.

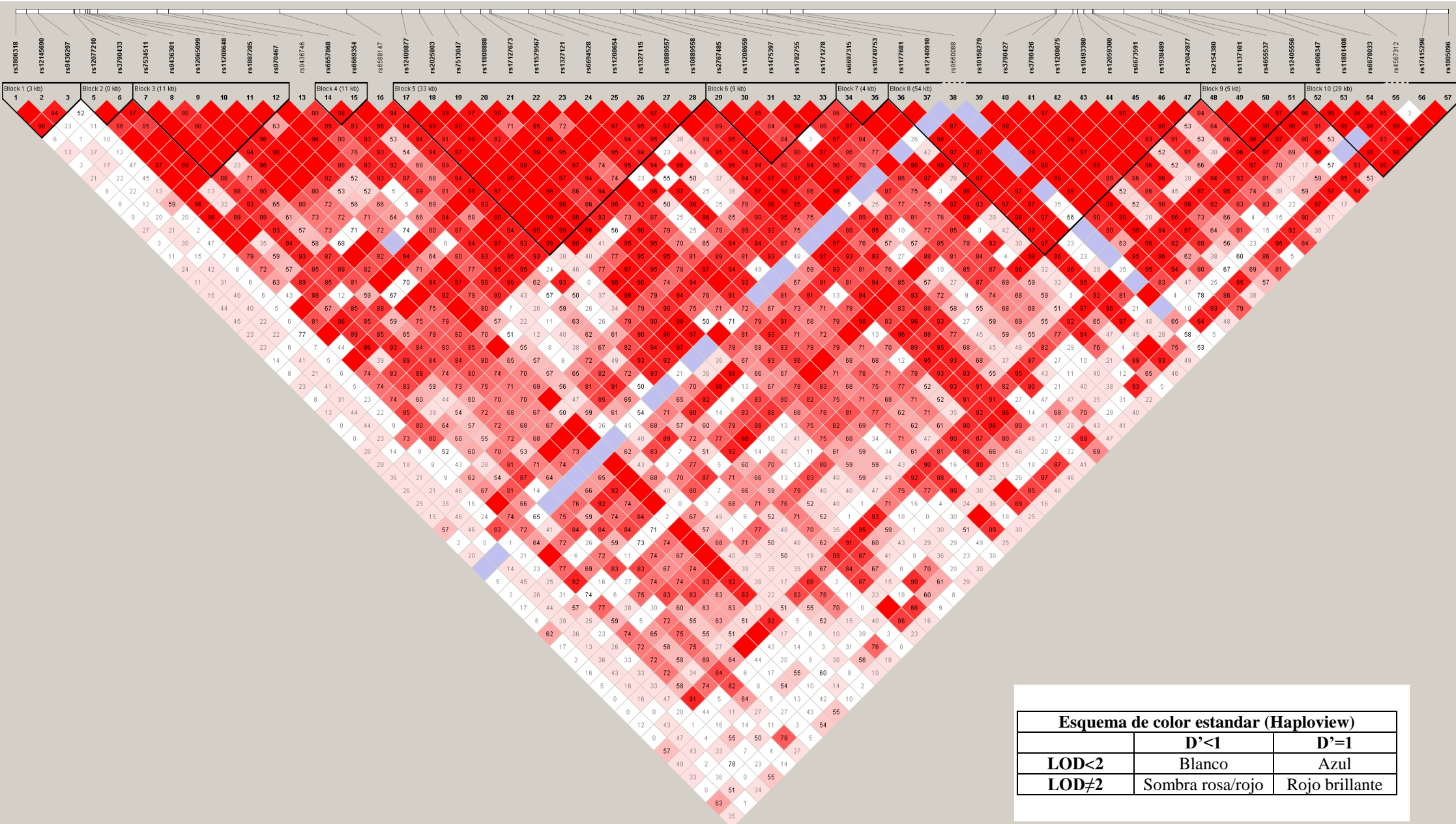
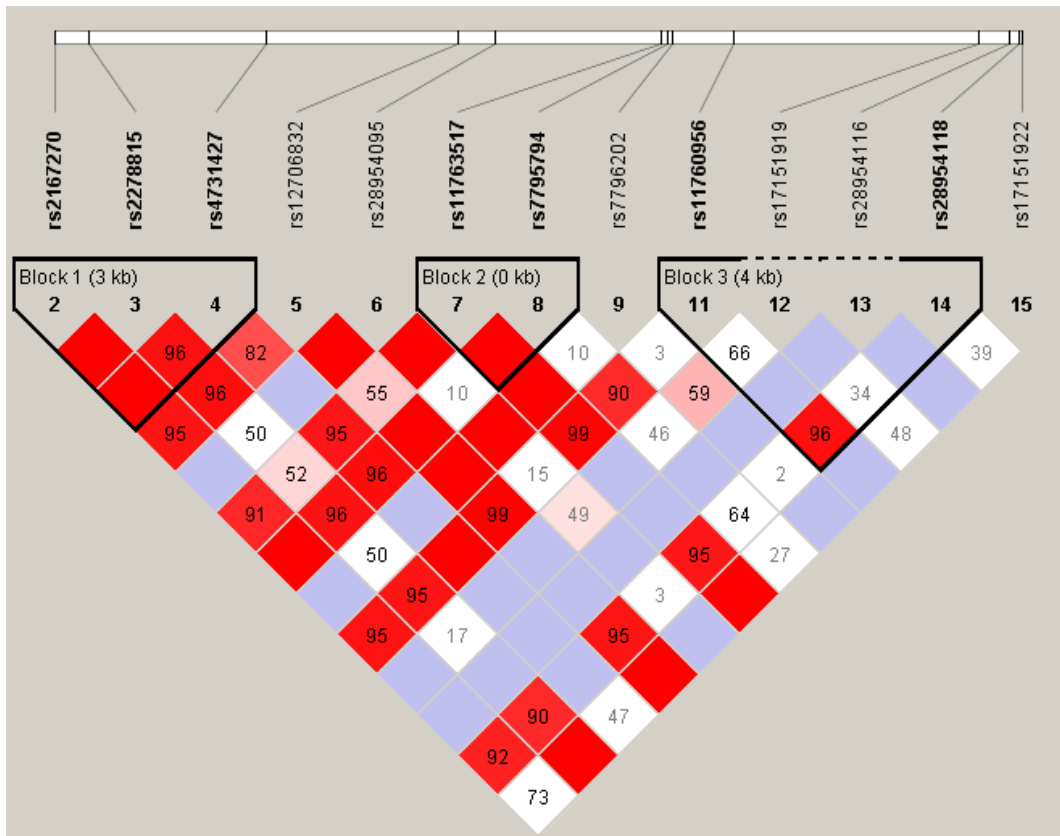


Figura 4.37. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen RLEP



Esquema de color estandar (Haploview)		
	D'<1	D'=1
LOD<2	Blanco	Azul
LOD≠2	Sombra rosa/rojo	Rojo brillante

Figura 4.38. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen LEP

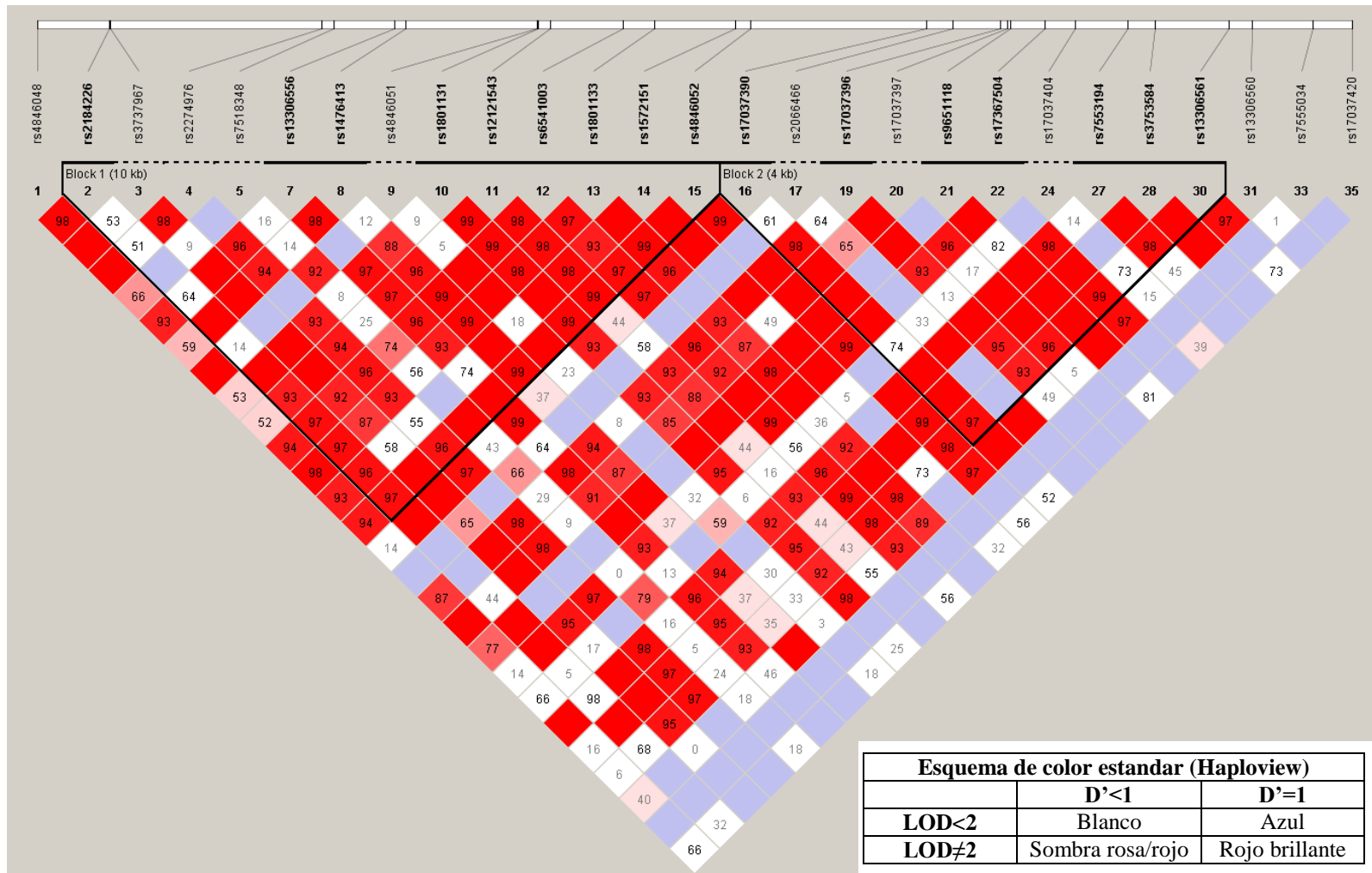


Figura 4.39. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen MTHFR

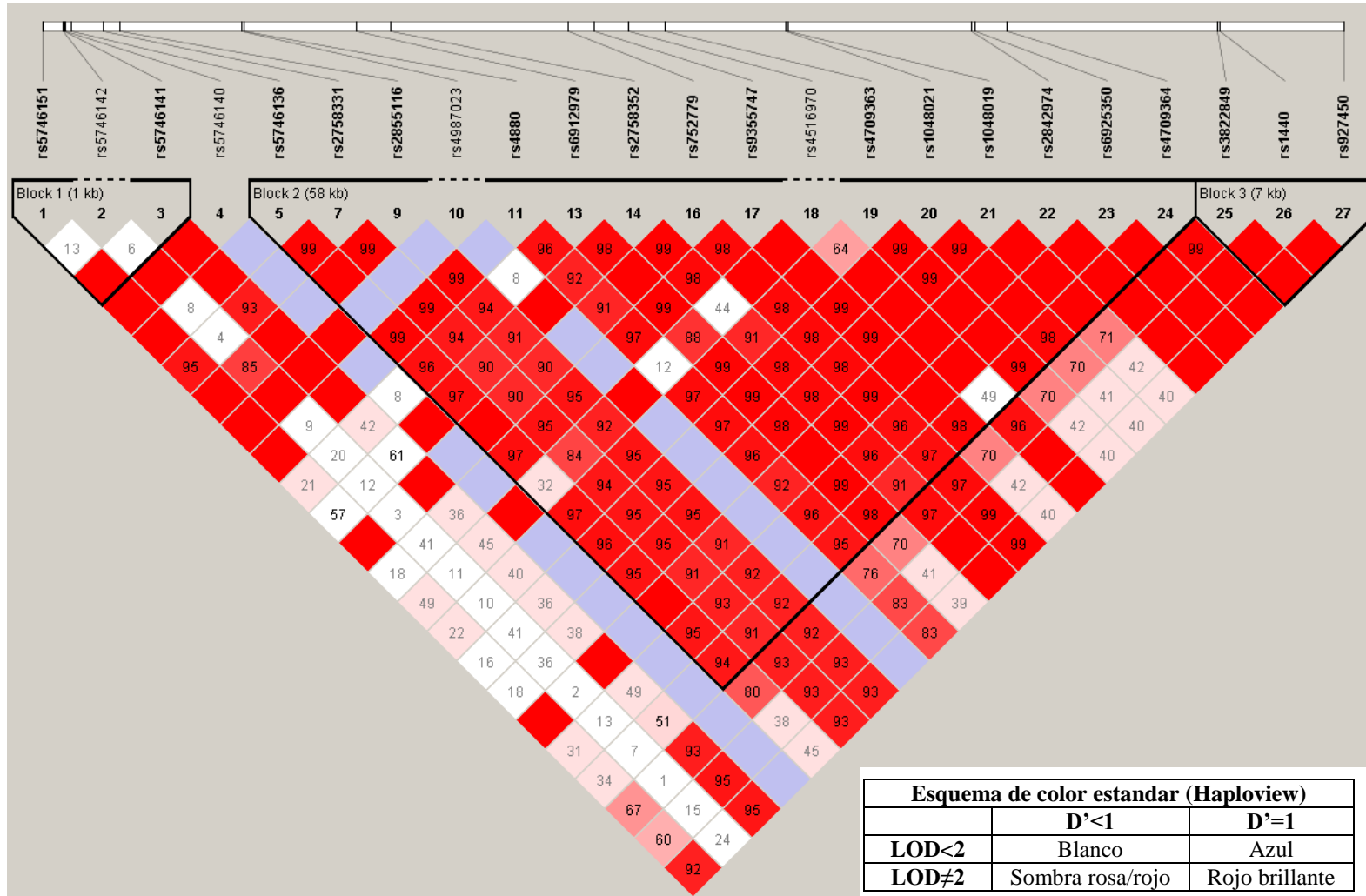


Figura 4.40. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD2

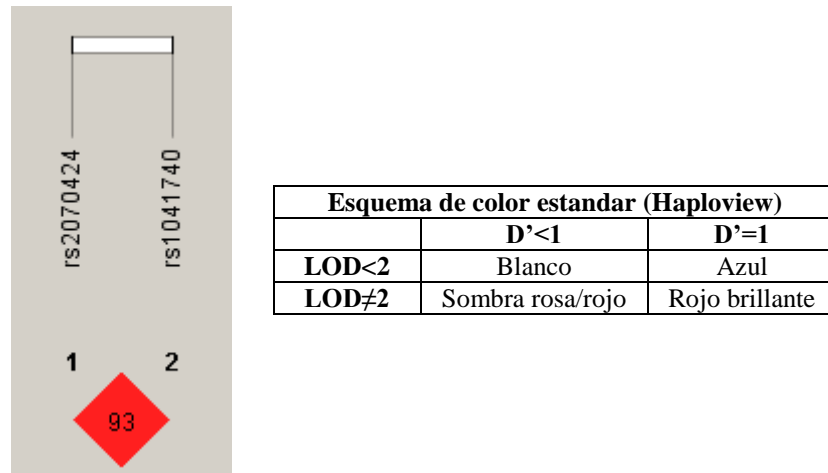


Figura 4.41. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD1

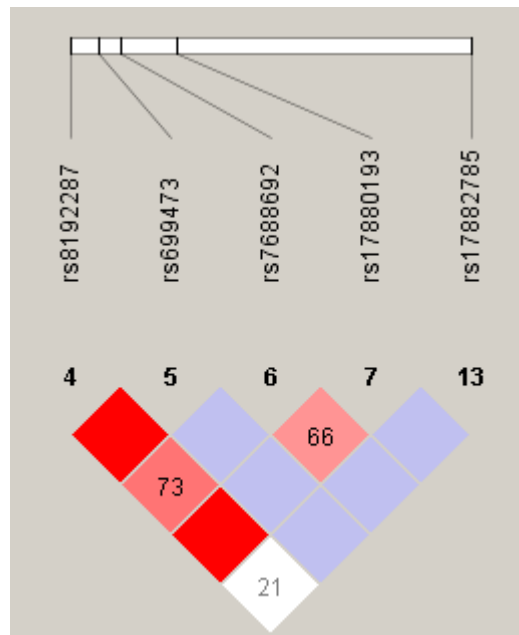


Figura 4.42. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD3

4.17.2.3 Variantes analizadas en el gen BRCA1

No se obtuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa en las 25 variantes del gen BRCA1 que se analizan mediante el chip de Illumina en relación con el cáncer de mama ni con mama, ovario o endometrio. La frecuencia alélica del alelo menos frecuente fue muy baja en las 10 de las 25 variantes.

4.17.2.4 Variantes analizadas en el gen BRCA2

De las 25 variantes del gen BRCA2 que se analizan mediante el chip de Illumina, 9 presentaron una frecuencia alélica del alelo menos frecuente muy baja. Al analizar dichos polimorfismos en relación con el cáncer de mama y con la agrupación mama, ovario o endometrio observamos en ambas un mayor riesgo en las mujeres con el alelo más común.

En el rs9562605 se observa una frecuencia alélica del alelo T de 0,192. En la siguiente figura se representa la distribución genotípica tras agrupar en portadoras del alelo T frente a los CC en relación al desarrollo de cáncer de mama durante el estudio o haber padecido dicho cáncer previamente al estudio. Al valorar el riesgo de padecer o haber padecido cáncer de mama según el genotipo se obtuvo una OR=2,6;IC95% (0,9-7,8); P=0,080 tras ajustar por las variables edad, grupo de intervención, consumo de tabaco, obesidad, y por la ingesta de grasas saturadas.

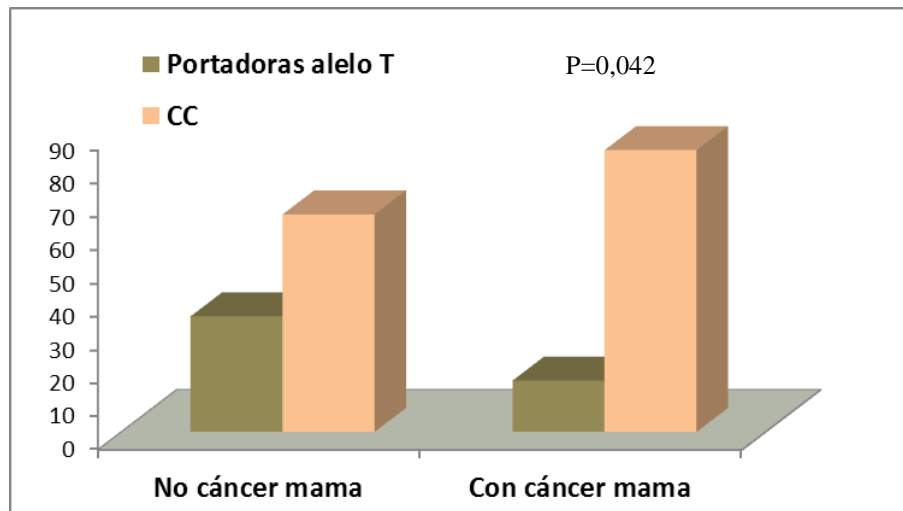


Figura 4.43. Distribución genotípica del rs9562605 (gen BRCA2) en relación al desarrollo de cáncer de mama

En el rs9567552 se observa una frecuencia alélica del alelo T de 0,235. En la siguiente figura se representa la distribución genotípica tras agrupar en portadoras del alelo T frente a los GG en relación al desarrollo de cáncer de mama, o de endometrio, o de ovario durante el estudio. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de mama-ovario- endometrio según el genotipo se obtuvo una OR=0,36: IC95% (0,13-0,96); P=0,041 en el análisis crudo y una OR=0,37: IC95% (0,14-0,99); P=0,049 tras ajustar por las variables edad, grupo de intervención, consumo de tabaco, obesidad, y por la ingesta de grasas saturadas.

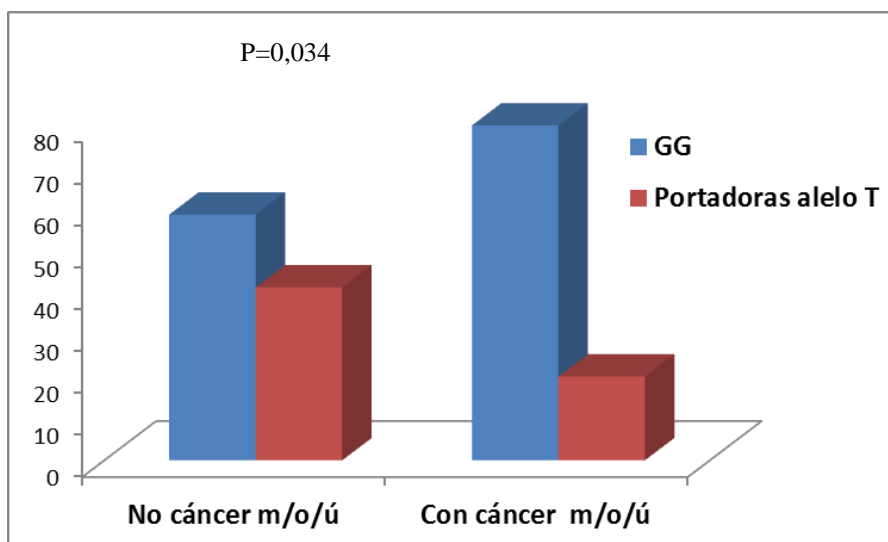


Figura 4.44. Distribución genotípica del rs9567552 (gen BRCA2) en relación al desarrollo de cáncer de mama, o de endometrio, o de ovario

Entre las dos variantes rs9562605 y rs9567552 se detectó un alto grado de desequilibrio de ligamiento, observándose un coeficiente de desequilibrio relativo al máximo de $D' = 0,861$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2 = 0,569$.

4.17.2.5 Variantes analizadas en el gen CYP1A1

De las 15 variantes del gen CYP1A1 que se analizan mediante el chip de Illumina, 11 presentaron una frecuencia alélica del alelo menos frecuente muy baja.

Al analizar dichos polimorfismos, observamos en relación con el cáncer de ovario o endometrio un mayor riesgo en las mujeres con el alelo A (frecuencia alélica 0,246) del **rs2470893**. En la siguiente figura se representa la distribución genotípica tras agrupar en portadoras del alelo G frente a los AA en relación al desarrollo de cáncer de ovario o endometrio durante la realización del estudio. Al valorar el riesgo de padecer o haber padecido cáncer de ovario o endometrio según el

genotipo se obtuvo una OR=8,7; IC95% (2,4-31,9); P=0,001 tras ajustar por las variables edad, grupo de intervención, consumo de tabaco, y obesidad.

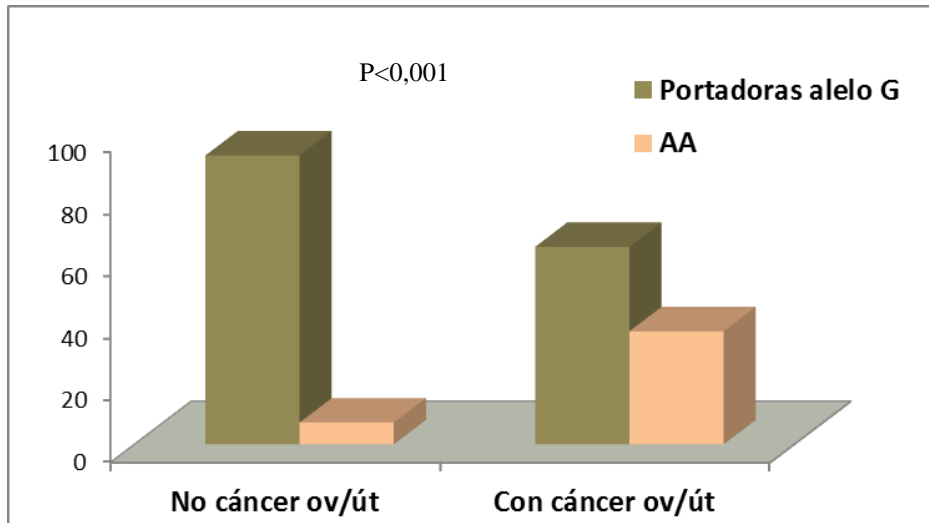


Figura 4.45. Distribución genotípica del rs2470893 (gen CYP1A1) en relación al desarrollo de cáncer de endometrio o de ovario

4.17.2.6 Variantes analizadas en el gen NOD2

Tras analizar las 14 variantes del gen NOD2 que se analizan mediante el chip de Illumina en relación con el cáncer y sus tipos, se observó una frecuencia alélica del alelo menos frecuente muy baja en 2 de ellas.

Tras valorar los polimorfismos de este gen con los diferentes tipos de cáncer, se observó la variante **rs2066844** relacionada con los casos nuevos de cáncer de colon en las mujeres, y no en los varones. La frecuencia alélica del alelo T fue de 0,054, por lo que se agruparon los portadores del alelo T frente a los CC para los análisis.

En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo agrupado en relación al desarrollo durante el estudio de un cáncer de colon en el grupo de las mujeres. Al valorar el riesgo de haber padecido cáncer de colon según el genotipo de esta variante, se observó que los individuos portadores del alelo T presentaron un riesgo de OR=8,7; IC95% (2,2-23,4); P=0,002 tras ajustar por las variables sexo,

edad, grupo de intervención, consumo de tabaco y de alcohol, e ingesta de ácidos grasos omega-3.

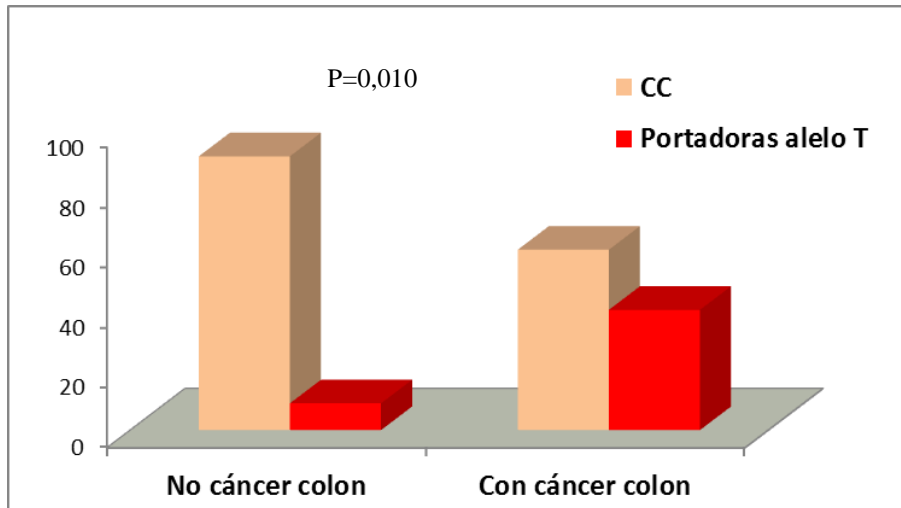


Figura 4.46. Distribución genotípica del rs2066844 (gen NOD2) en relación al desarrollo de cáncer de colon

4.17.2.7 Variantes analizadas en el gen GSTP1

Tras analizar las 13 variantes del gen GSTP1 que se analizan mediante el chip de Illumina en relación con el cáncer y sus tipos, se observó una frecuencia alélica del alelo menos frecuente muy baja en 7 de las 13 variantes.

En el **rs6591256** la frecuencia alélica del alelo G fue de 0,397. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo tras agrupar en portadores del alelo A y homocigotos GG en relación al desarrollo durante el estudio o haber desarrollado previamente al estudio un cáncer digestivo (colon, gástrico o páncreas). Al valorar el riesgo de haber padecido cáncer digestivo según el genotipo de esta variante, se observó que los individuos GG presentaron un riesgo de $OR=2,1; IC95\%(1,0-4,2)$; $P=0,048$ tras ajustar por las variables sexo, edad, grupo de intervención, consumo de tabaco y de alcohol.

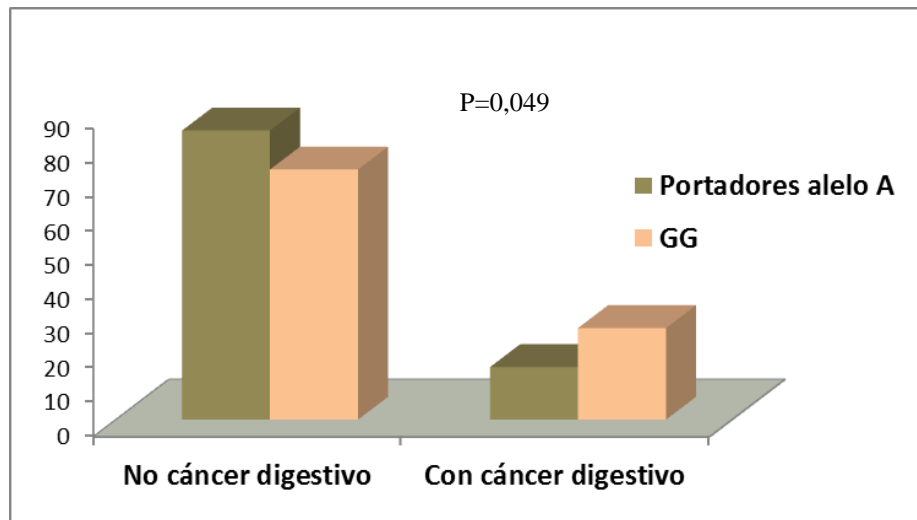


Figura 4.47. Distribución genotípica del rs6591256 (gen GSTP1) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico o páncreas)

4.17.2.8 Variantes analizadas en el gen GSTK1

No se obtuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa en las 3 variantes del gen GSTK1 que se analizan mediante el chip de Illumina en relación con el cáncer y sus tipos. La frecuencia alélica del alelo menos frecuente fue muy baja en las 3 variantes.

4.17.2.9 Variantes analizadas en el gen GSTM2

Tras analizar las 6 variantes del gen GSTM2 que se analizan mediante el chip de Illumina en relación con el cáncer y sus tipos, se observó una frecuencia alélica del alelo menos frecuente muy baja en 3 de las 6 variantes.

En el **rs625456** la frecuencia del alelo T fue de 0,125, por lo que se agruparon a los participantes en portadores del alelo T y homocigotos GG para los análisis. Al valorar la distribución del rs625456 agrupado según se ha padecido cáncer antes o durante el estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo al segmentar según si consumían o no alcohol, se observó un efecto de riesgo de dicha variante entre los individuos que consumían alcohol. En la siguiente figura se muestra la distribución del polimorfismo según el desarrollo de cáncer en el total de la población, y entre aquellos que consumen y no consumen alcohol. En la tabla posterior se muestran los resultados del cálculo de riesgo crudo y ajustado de padecer un cáncer según esta variante analizada para el total de la población y según si consumen o no alcohol.

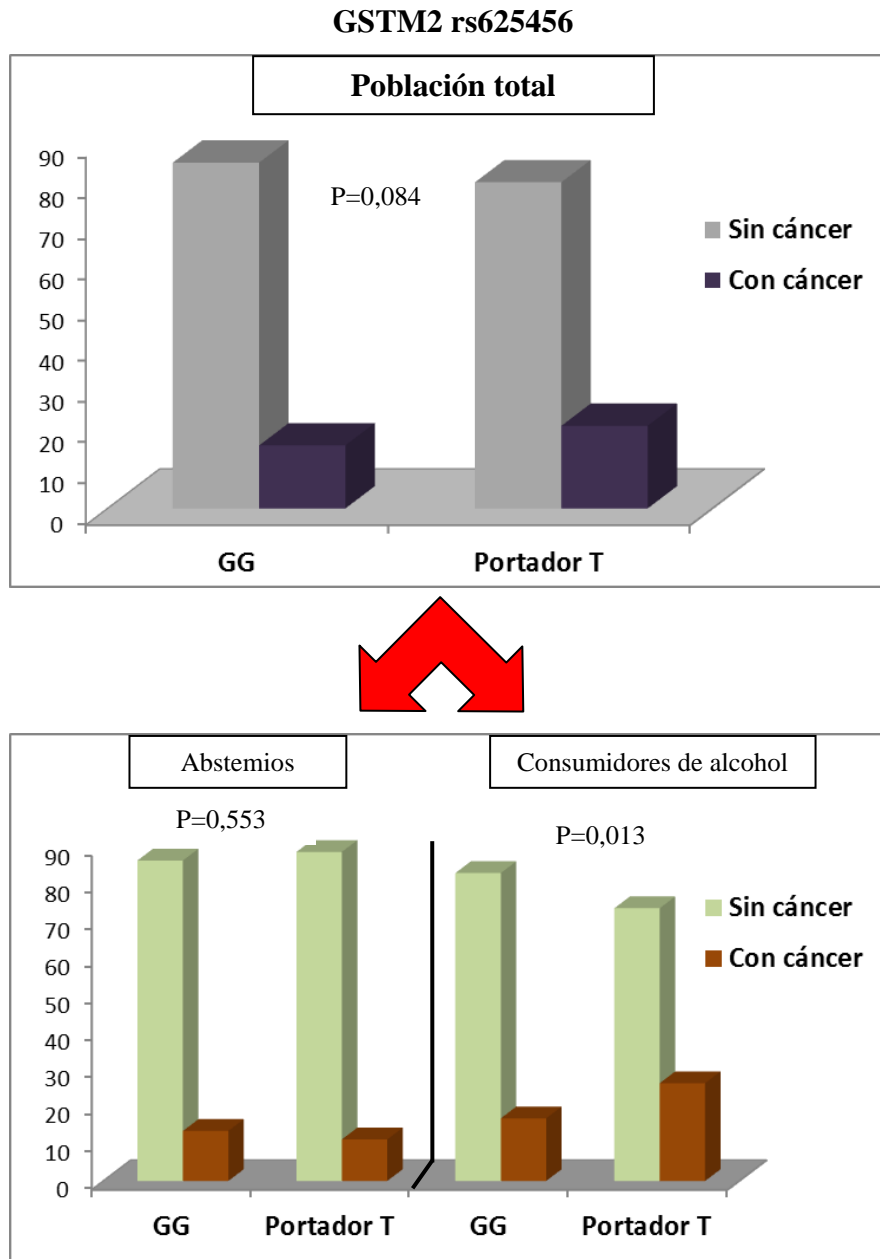


Figura 4.48. Distribución genotípica del rs625456 (gen *GSTM2*) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol

Tabla 4.62. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs625456 del gen GSTM2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol

Análisis (regresión logística)	Población					
	Total		Abstemios		Consumidores de alcohol	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Crudo	1,39 (0,96-2,01)	0,085	0,81 (0,40-1,63)	0,554	1,76 (1,12-2,77)	0,014
Ajustado*	1,45 (0,99-2,12)	0,055	0,73 (0,35-1,51)	0,391	2,00 (1,26-3,19)	0,004
P*interacción (rs625456*consumo de alcohol)= 0,023						

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; *: análisis ajustado por edad, sexo, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, consumo de tabaco y alcohol, actividad física y perímetro de cintura.

4.17.2.10 Variantes analizadas en el gen LEP

Al analizar las 19 variantes del gen de la Leptina que presenta el chip de Illumina, 10 presentaron una frecuencia alélica muy baja en nuestra población. Solamente el rs7795794 se relacionó con el cáncer de pulmón, el resto no se relacionaron con el desarrollo de cáncer, ni a nivel global como por sus diferentes tipos.

En el rs7795794 se observó una frecuencia alélica de 0,068 para el alelo A, por lo que se agruparon los genotipos en portadores del alelo A y en homocigotos GG. No se observaron diferencias en los niveles de leptina según el genotipo, obteniendo $23,9 \pm 22,6$ $\mu\text{g/mL}$ en los portadores del alelo A y $26,9 \pm 22,8$ $\mu\text{g/mL}$ en los homocigotos GG ($p=0,170$). Al valorar el riesgo de padecer cáncer de pulmón, se observa que el portador del alelo A presenta una OR=4,9: IC95% (1,5-15,6); P=0,008, y tras el ajuste por las variables confusoras sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo, una OR=4,7: IC95%(1,4-15,8); P=0,014. En la siguiente figura se muestra la prevalencia del cáncer de pulmón según la distribución del genotipo agrupado:

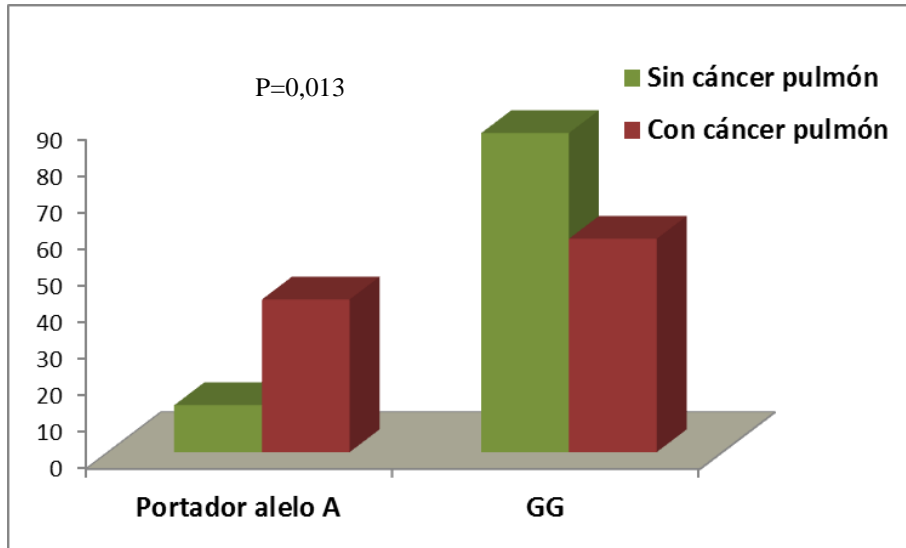


Figura 4.49. Distribución genotípica del rs7795794 (gen LEP) en relación al desarrollo de cáncer de pulmón

4.17.2.11 Variantes analizadas en el gen RLEP

Al analizar las 58 variantes del gen de la Leptina que presenta el chip de Illumina, se observó que 3 de ellas tienen una frecuencia alélica muy baja en nuestra población. En los polimorfismos analizados cabe destacar los siguientes en relación al cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas) que han desarrollado durante el estudio o que ya padecieron previamente a la inclusión:

El **rs10158279 G/T** presenta en nuestra población una frecuencia del alelo T de 0,453. No se observaron diferencias entre los niveles plasmáticos de leptina y el genotipo de esta variante. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo de esta variante respecto a padecer o haber padecido cáncer del tracto digestivo. El riesgo de los TT de padecer cáncer digestivo fue de OR=3,4; IC95% (1,3-9,2); P=0,014 tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

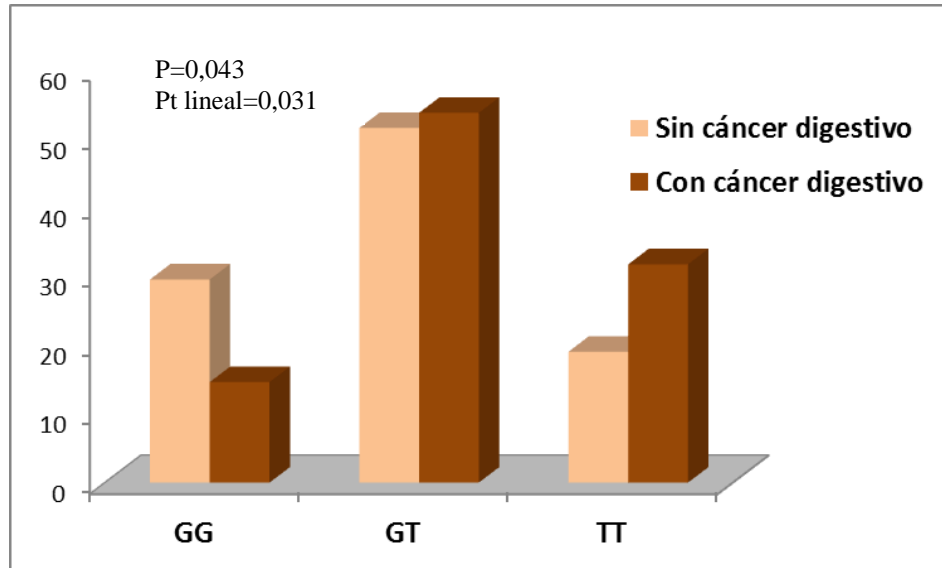


Figura 4.50. Distribución genotípica del rs10158279 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)

El **rs1137101 G/A** o **Q223R** presenta en nuestra población una frecuencia del alelo A de 0,390. No se observaron diferencias entre los niveles plasmáticos de leptina y el genotipo de esta variante. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo de esta variante respecto a padecer o haber padecido cáncer del tracto digestivo. El riesgo de los homocigotos AA a padecer un cáncer digestivo fue de OR=2,8; IC95% (1,2-6,8); P=0,021 tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

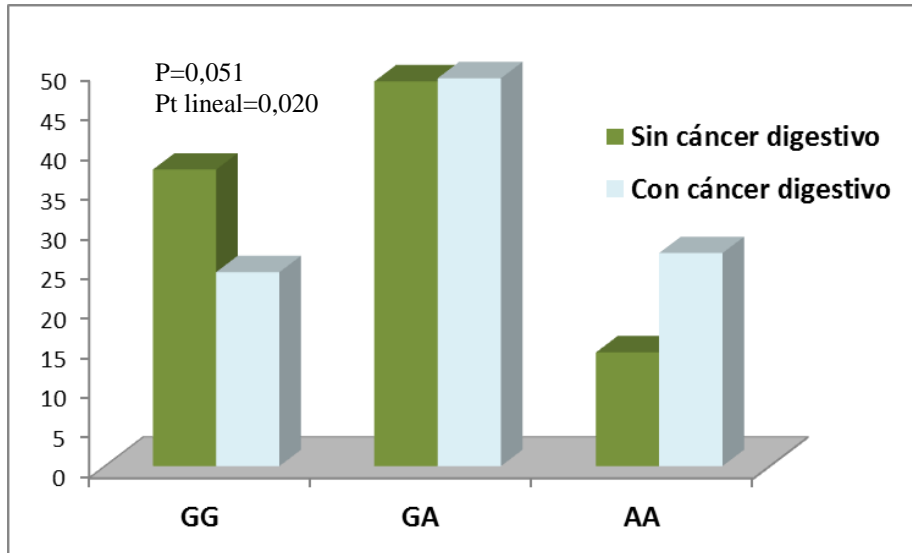


Figura 4.51. Distribución genotípica del rs1137101 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)

El rs2025803 A>G presenta en nuestra población una frecuencia del alelo G de 0,467. Se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de leptina según el genotipo de esta variante, los AA presentaron $22,9 \pm 19,2$ $\mu\text{g/ml}$, los AG $27,9 \pm 24,4$ $\mu\text{g/ml}$ y los GG $28,3 \pm 22,5$ $\mu\text{g/ml}$ ($P=0,006$). En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo de esta variante respecto a padecer o haber padecido cáncer del tracto digestivo. El efecto protector de los homocigotos GG a padecer un cáncer digestivo fue de $\text{OR}=0,28$; $\text{IC95\%}(0,08-0,97)$; $P=0,045$ tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

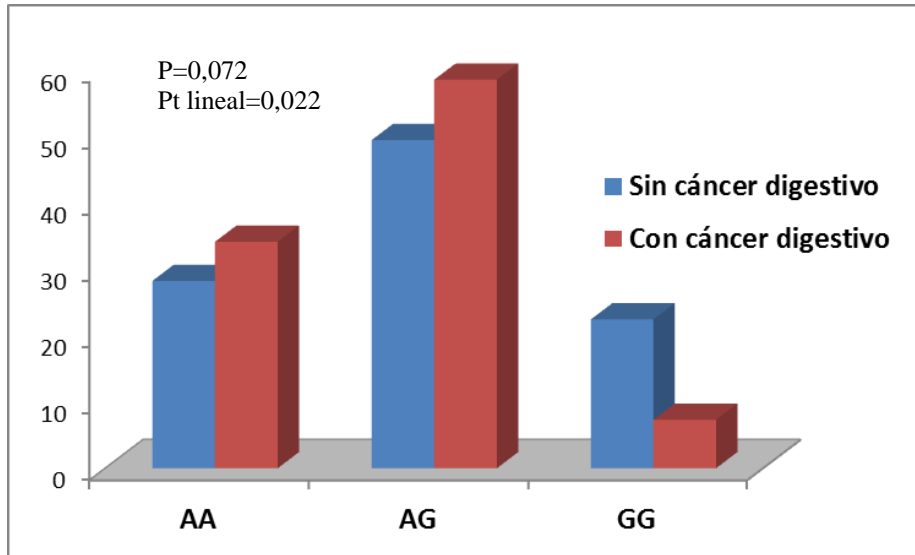


Figura 4.52. Distribución genotípica del rs2025803 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)

El **rs2154380 C>T** presenta en nuestra población una frecuencia del alelo T de 0,390. No se observaron diferencias entre los niveles plasmáticos de leptina y el genotipo de esta variante. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo de esta variante respecto a padecer o haber padecido cáncer del tracto digestivo. El riesgo de los homocigotos TT a padecer un cáncer digestivo fue de $OR=2,8$; $IC95\%$ (1,2-6,8); $P=0,021$ tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

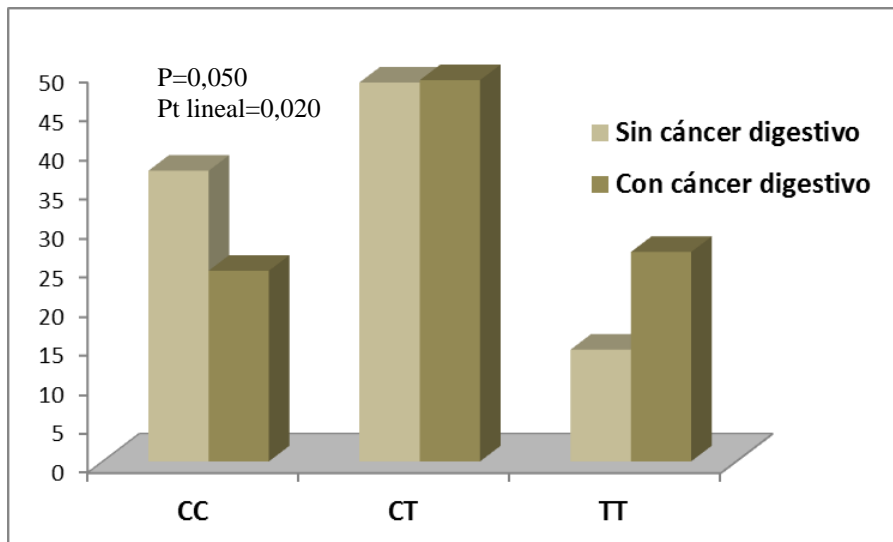


Figura 4.53. Distribución genotípica del rs2154380 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)

Además la variante **rs12145690** C/A presenta una frecuencia del alelo A de 0,442. Al analizar los niveles de leptina plasmáticos se observa que los individuos CC presentaron mayores niveles que los portadores del alelo A ($29,1 \pm 25,8$ $\mu\text{g/mL}$ en los CC, $25,1 \pm 20,3$ $\mu\text{g/mL}$ en los CA y $25,8 \pm 22,4$ $\mu\text{g/mL}$ en los AA; $P=0,046$). En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo de esta variante respecto a los individuos que desarrollaron cualquier tipo de cáncer durante el estudio frente a los sujetos sin cáncer. El efecto protector de los homocigotos AA a padecer un cáncer fue de $\text{OR}=0,76$: $\text{IC}_{95\%}$ (0,46-1,27); $P=0,295$ tras ajustar por sexo, edad, grupo de intervención y tabaquismo.

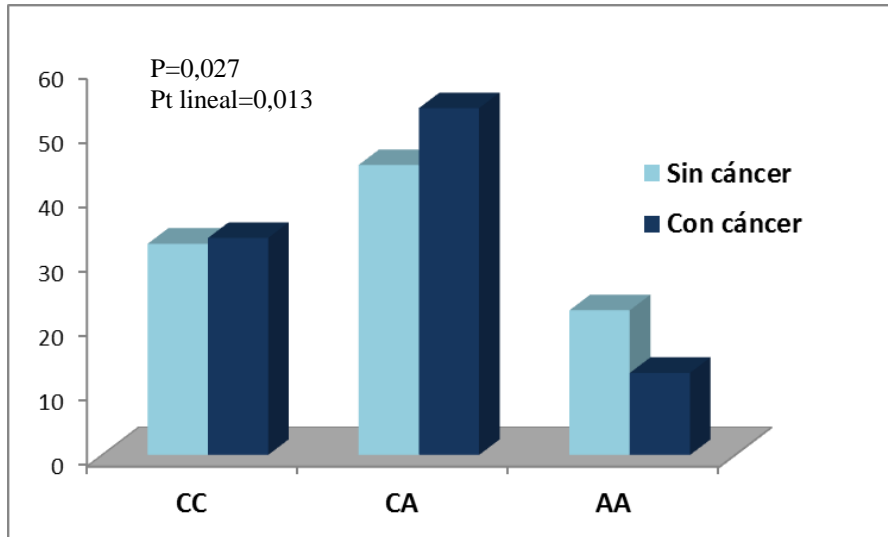


Figura 4.54. Distribución genotípica del rs12145690 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer

Entre las dos variantes rs10158279 y rs1137101 se detectó un alto grado de desequilibrio de ligamiento, observándose un coeficiente de desequilibrio relativo al máximo de $D'=0,903$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2=0,632$. Excepto la combinación de variantes comentada, el resto de combinaciones posibles de todas las variables descritas en este punto no presentaron desequilibrio de ligamiento.

4.17.2.12 Variantes analizadas en el gen MTHFR

De las 35 variantes del gen MTHFR determinados mediante el chip de Illumina, 12 presentaron una frecuencia alélica muy baja en nuestra población. Entre los polimorfismos analizados cabe destacar por su relación con el cáncer:

El **rs2184226** A/G presentó una frecuencia alélica del alelo G de 0,076, para los análisis se agruparon a los individuos en portadoras del alelo G frente a las AA. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo agrupado de esta variante respecto a los sujetos que desarrollaron cáncer de **pulmón** durante el estudio frente a los individuos que no lo desarrollaron. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de pulmón según el rs2184226, se detectó una OR=4,3; IC95% (1,4-13,8); P=0,014 en el análisis crudo, y una OR=4,0; IC95% (1,2-13,2); P=0,024 tras ajustar por la edad, sexo, grupo de intervención, consumo de tabaco.

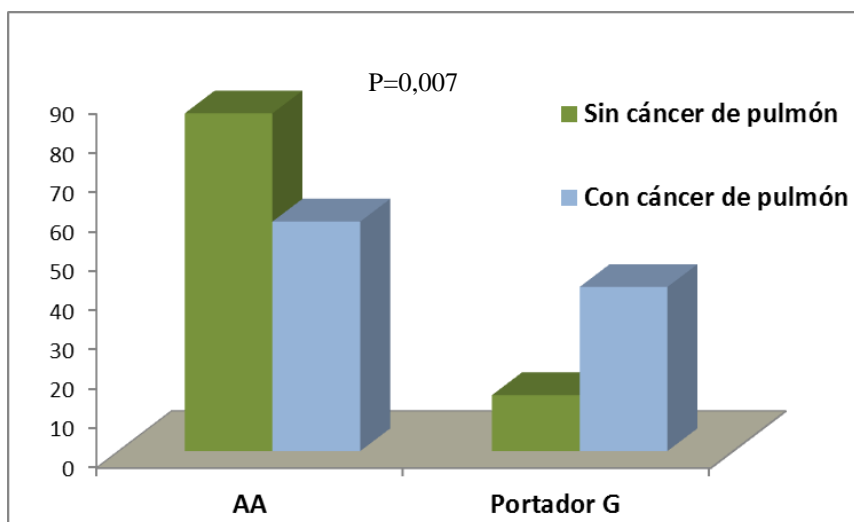


Figura 4.55. Distribución genotípica del rs2184226 (gen MTHFR) en relación al desarrollo de cáncer de pulmón

Tras analizar las variantes (**rs1476413** G/A, **rs1801131** A/C, **rs4846052**, **rs6541003** A/G) del gen MTHFR con el cáncer de **próstata**, se observó un efecto protector del alelo menos frecuente en todas ellas, y aunque en los casos incidentes se observaba dicha tendencia, en alguna variante no se llegó a alcanzar diferencias estadísticamente significativa, por lo tanto, para aumentar el número de casos se realizó posteriormente el análisis del cáncer de próstata con los casos nuevos y con los diagnosticados previamente al estudio. En la siguiente tabla se muestran los resultados de las variantes comentadas y el riesgo de cáncer de próstata:

Tabla 4.63. Análisis del riesgo de padecer cáncer de próstata en las variantes rs1476413, rs1801131, rs4846052 y rs6541003 del gen MTHFR

Variante MTHFR	Frecuencia alélica (alelo menos frecuente)		OR (IC95%)	P	OR (IC95%)*	P*
	No afectados	Casos				
rs1476413	0,219	0,074	0,24 (0,08-0,74)	0,013	0,23 (0,08-0,71)	0,010
rs1801131	0,271	0,148	0,33 (0,13-0,83)	0,019	0,33 (0,13-0,84)	0,020
rs4846052	0,390	0,278	0,43 (0,19-0,95)	0,038	0,43 (0,19-0,97)	0,043
rs6541003	0,380	0,259	0,39 (0,17-0,87)	0,021	0,39 (0,17-0,88)	0,023

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; P: análisis crudo (regresión logística) agrupando los portadores del alelo menos frecuente; P*: análisis ajustado (regresión logística) por las variables edad, grupo de intervención y hábito tabáquico, agrupando los portadores del alelo menos frecuente

En la siguiente tabla se muestran los análisis de desequilibrio de ligamiento entre las cuatro variantes analizadas:

Tabla 4.64. Análisis de desequilibrio de ligamiento entre las variantes rs1476413, rs1801131, rs4846052 y rs6541003 del gen MTHFR

Variantes	D'	r ²
rs1476413-rs1801131	0,888	0,636
rs1476413-rs4846052	0,996	0,481
rs1476413-rs6541003	0,996	0,491
rs1801131-rs4846052	0,990	0,591
rs1801131-rs6541003	0,990	0,604
rs4846052-rs6541003	0,979	0,934

D': coeficiente de desequilibrio relativo al máximo; r²: coeficiente de correlación entre los dos loci

Tras segmentar entre consumidores de alcohol y abstemios, se analizaron todas las variantes del MTHFR con el padecer un cáncer, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas.

4.17.2.13 Variantes analizadas en el gen SOD1

Al analizar las 3 variantes del gen SOD1 que presenta el chip de Illumina, una de ellas presentó una frecuencia alélica muy baja. No se detectó ninguna relación con el desarrollo de cáncer ni de sus tipos en la población total ni segmentando por sexo en las variantes del SOD1 analizadas.

4.17.2.14 Variantes analizadas en el gen SOD2

De las 27 variantes del gen SOD3 determinados mediante el chip de Illumina, 7 presentaron una frecuencia alélica muy baja en nuestra población. Entre los polimorfismos analizados cabe destacar por su relación con el cáncer de mama:

El **rs1048021** presentó una frecuencia alélica del alelo C de 0,269, para los análisis se agruparon a las mujeres en portadoras del alelo C frente a las TT. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo agrupado de esta variante respecto a las mujeres que desarrollaron cáncer de mama durante el estudio y aquellas con el antecedente previo al estudio frente a las mujeres sin cáncer. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de mama según el rs1048021, se detectó una OR=0,46: IC95% (0,19-1,08); P=0,073 tras ajustar por la edad, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, ingesta de grasas saturadas, consumo de tabaco y obesidad.

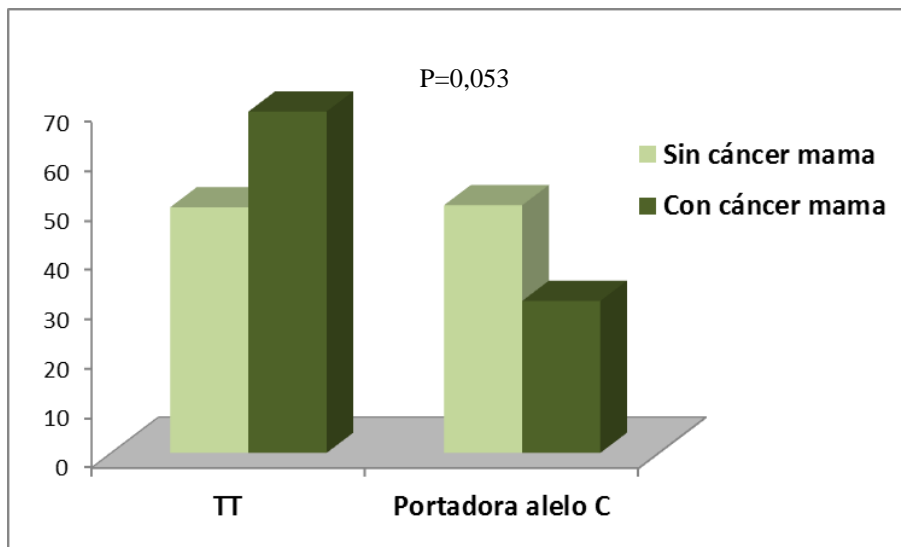


Figura 4.56. Distribución genotípica del rs1048021 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama

El **rs4709363** presentó una frecuencia alélica del alelo A de 0,271, para los análisis se agruparon a las mujeres en portadoras del alelo A frente a las homocigotas GG. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo agrupado de esta

variante respecto a las mujeres que desarrollaron cáncer de mama durante el estudio y aquellas con el antecedente previo al estudio frente a las mujeres sin cáncer. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de mama según el rs4709363, se obtuvo una OR=0,440: IC95%(0,187-1,035); P=0,060 tras ajustar por la edad, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, consumo de tabaco y actividad física.

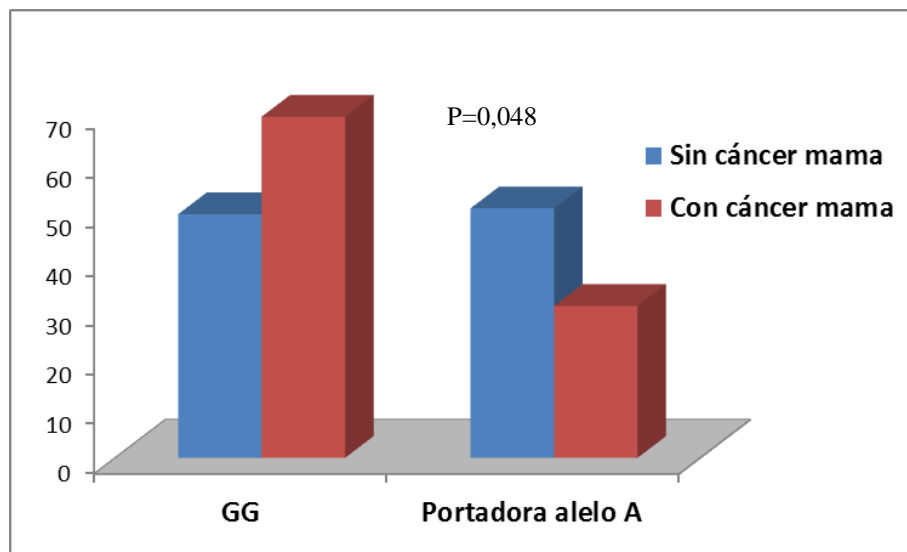


Figura 4.57. Distribución genotípica del rs4709363 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama

El **rs4709364** presentó una frecuencia alélica del alelo T de 0,185, para los análisis se agruparon a las mujeres en portadoras del alelo T frente a las CC. En la siguiente figura se muestra la distribución del genotipo agrupado de esta variante respecto a las mujeres que desarrollaron cáncer de mama durante el estudio y aquellas con el antecedente previo al estudio frente a las mujeres sin cáncer. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de mama según el rs4709364, se observó una OR=0,304: IC95%(0,103-0,899); P=0,031 tras ajustar por la edad, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, consumo de tabaco y actividad física.

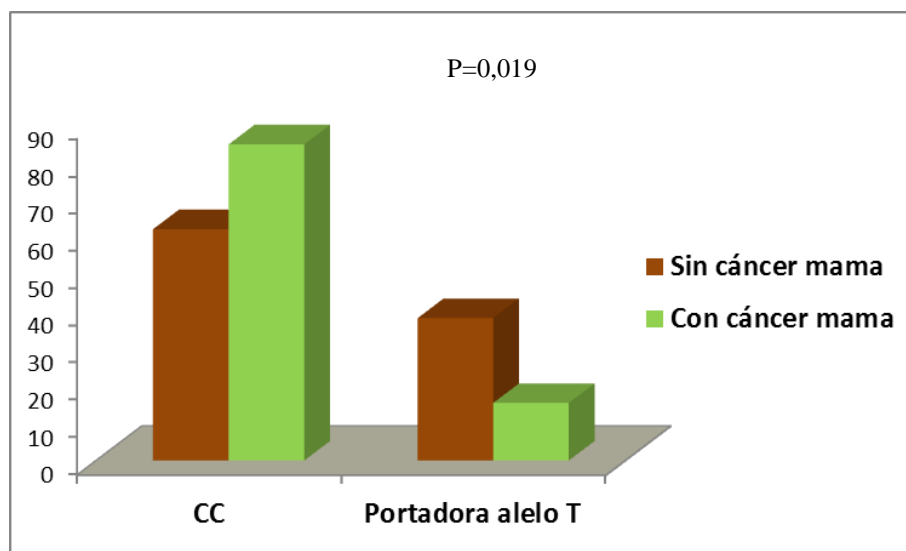


Figura 4.58. Distribución genotípica del rs4709364 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama

Entre las tres variantes rs1048021, rs4709363 y rs4709364 se detectó un alto grado de desequilibrio de ligamiento, observándose un coeficiente de desequilibrio relativo al máximo de $D'=0,988$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2=0,602$ entre los rs1048021 y rs4709363, de $D'=0,998$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2=0,985$ entre los rs1048021 y rs4709364, y de $D'=0,996$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2=0,608$ entre los rs4709363 y rs4709364.

Al valorar la distribución del **rs4709364** agrupado según si ha padecido cáncer antes o durante el estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo al segmentar según si consumían o no alcohol, se observó un efecto protector de dicha variante entre los individuos abstemios. En la siguiente figura se muestra la distribución del polimorfismo según el desarrollo de cáncer en el total de la población, y entre aquellos que consumen y no consumen alcohol. En la tabla posterior se muestran los resultados del cálculo de riesgo crudo y ajustado de padecer un cáncer según esta variante analizada para el total de la población y según si consumen o no alcohol.

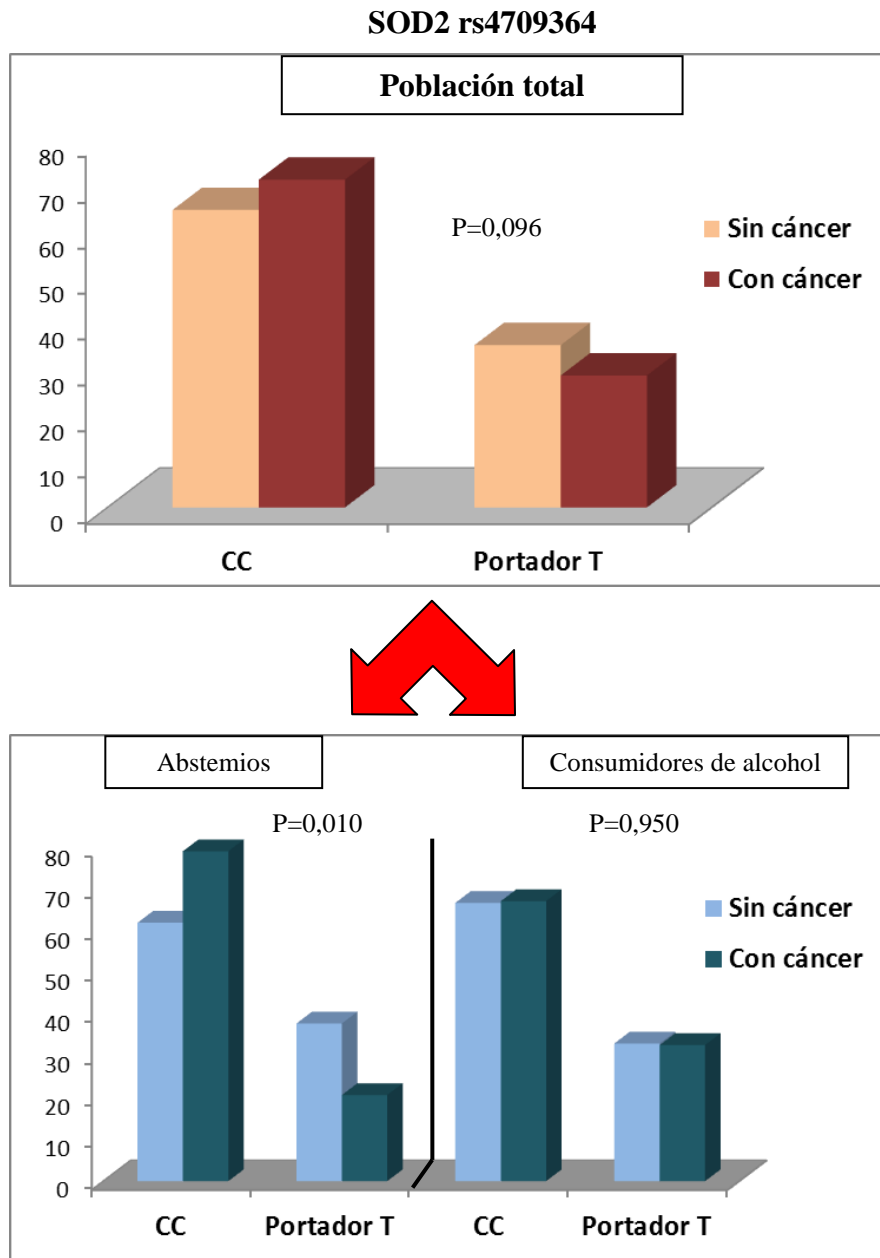


Figura 4.59. Distribución genotípica del rs4709364 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol

Tabla 4.65. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs4709364 del gen SOD2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol

Análisis (regresión logística)	Población					
	Total		Abstemios		Consumen alcohol	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Crudo	0,74 (0,51-1,06)	0,097	0,43 (0,22-0,83)	0,012	0,99 (0,64-1,53)	0,950
Ajustado*	0,82 (0,57-1,19)	0,303	0,48 (0,24-0,96)	0,039	1,05 (0,66-1,65)	0,849
P*interacción (rs4709364*consumo de alcohol)= 0,044						

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; *: análisis ajustado por edad, sexo, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, consumo de tabaco y alcohol, actividad física y perímetro de cintura.

Al igual que el SNP anterior, al valorar la distribución del rs6925350 agrupado según se ha padecido cáncer antes o durante el estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo al segmentar según si consumían o no alcohol, se observó un efecto protector de dicha variante entre los individuos abstemios. En la siguiente figura se muestra la distribución del polimorfismo según el desarrollo de cáncer en el total de la población, y entre aquellos que consumen y no consumen alcohol. En la tabla posterior se muestran los resultados del cálculo de riesgo crudo y ajustado de padecer un cáncer según esta variante analizada para el total de la población y según si consumen o no alcohol.

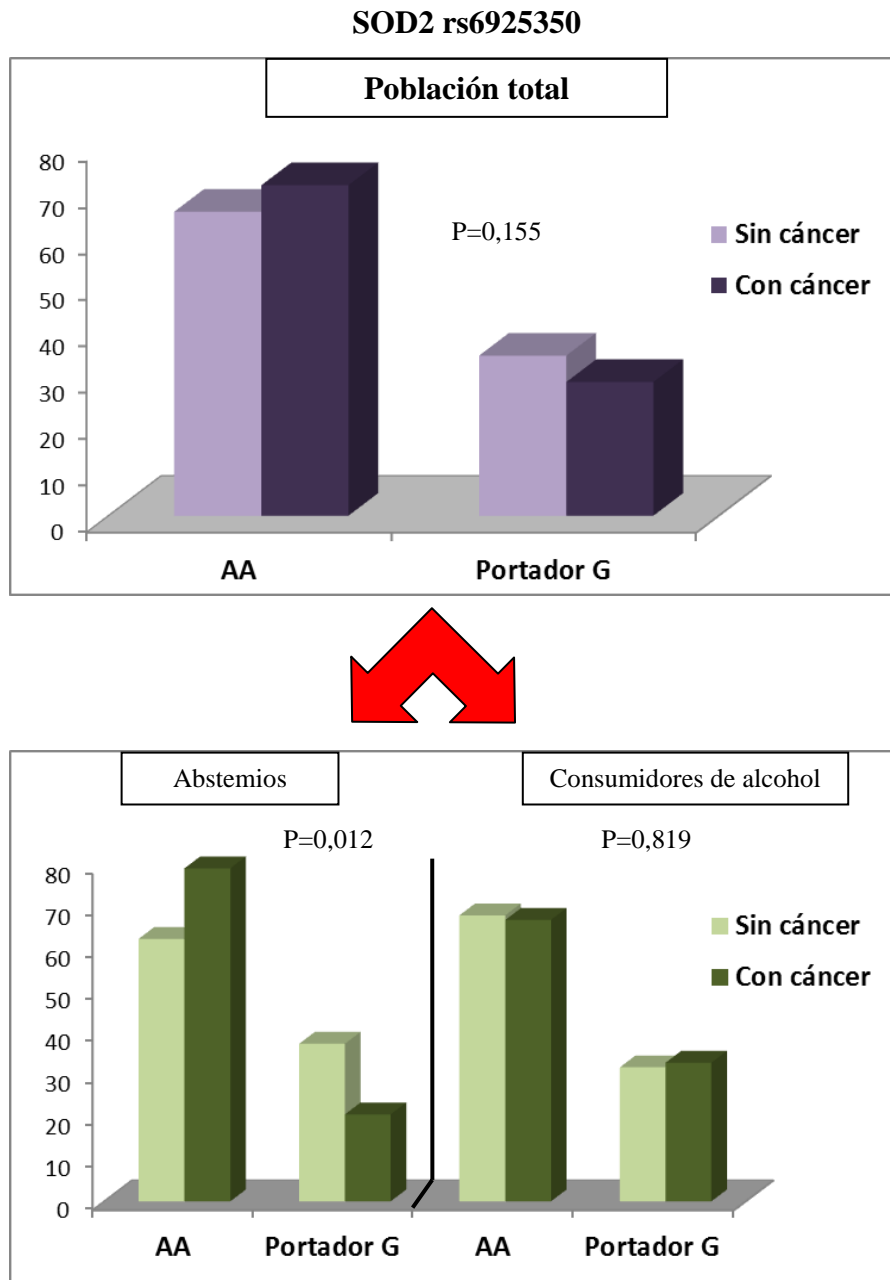


Figura 4.60. Distribución genotípica del rs6925350 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol

Tabla 4.66. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs6925350 del gen SOD2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol

Análisis (regresión logística)	Población					
	Total		Abstemios		Consumen alcohol	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
Crudo	0,77 (0,54-1,11)	0,156	0,43 (0,22-0,85)	0,014	1,05 (0,68-1,63)	0,819
Ajustado*	0,87 (0,60-1,26)	0,450	0,49 (0,25-0,98)	0,043	1,13(0,71-1,78)	0,607
P*interacción (rs6925350*consumo de alcohol)= 0,031						

OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; *: análisis ajustado por edad, sexo, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea, consumo de tabaco y alcohol, actividad física y perímetro de cintura.

Entre las dos variantes rs4709364 y rs6925350 se detectó un alto grado de desequilibrio de ligamiento, observándose un coeficiente de desequilibrio relativo al máximo de $D' = 1,000$ y un coeficiente de correlación entre los dos loci $r^2 = 0,990$.

4.17.2.15 Variantes analizadas en el gen SOD3

De las 16 variantes del gen SOD3 analizadas mediante el chip de Illumina, 14 presentaron una frecuencia alélica muy baja en esta población. En el **rs699173** se detectó una frecuencia alélica del alelo T de 0,344, ligeramente inferior a la descrita en la bibliografía, y para los análisis realizados se agruparon a los individuos entre portadores del alelo T y los homocigotos del alelo C. En la posterior figura se muestra la distribución del genotipo agrupado de esta variante respecto a los hombres que desarrollaron cáncer de próstata durante el estudio frente a los sujetos sin cáncer de próstata. Al valorar el riesgo de padecer cáncer de próstata si es portador del alelo T, se obtuvo una OR=3,02; IC95% (0,99-9,21); P=0,052 en el análisis crudo y una OR=3,10; IC95%(1,01-9,52); P=0,048 tras el ajuste por las variables edad, grupo de intervención, adherencia a la dieta mediterránea y tabaquismo.

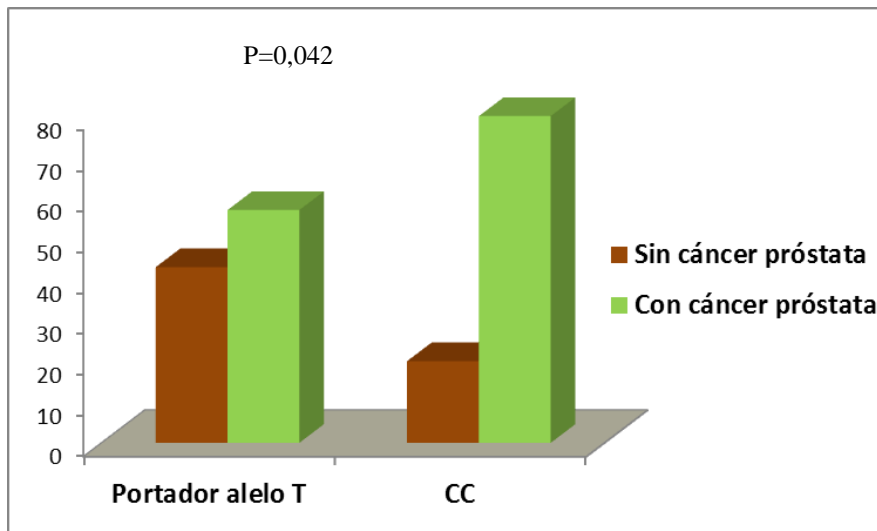


Figura 4.61. Distribución genotípica del rs699173 (gen SOD3) en relación al desarrollo de cáncer de próstata

4.17.3 Análisis de asociación de genoma con polimorfismos analizados por el GWAs

En este apartado se representan los resultados de manera visual mediante gráficas Manhattan plot donde se muestra el logaritmo negativo del valor de p como función de la localización cromosómica. En lugar del valor que habitualmente se utiliza en los estudios de GWAs ($P < 1 \times 10^{-8}$), con fines exploratorios para posteriormente confirmar los resultados se utilizó el nivel de significación $P < 1 \times 10^{-5}$ ($-\log P = 5$). Todos los SNPs localizados por encima de este umbral se consideraron estadísticamente significativos.

A continuación se muestra en las siguientes figuras (gráficos de Manhattan plot) los resultados del análisis de asociación de genoma con los casi 700.000 polimorfismos analizados por el GWAs en relación con el desarrollo de cáncer global, cáncer de pulmón, cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas), cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de mama-ovario-endometrio en la mujer, y cáncer de próstata en el hombre.

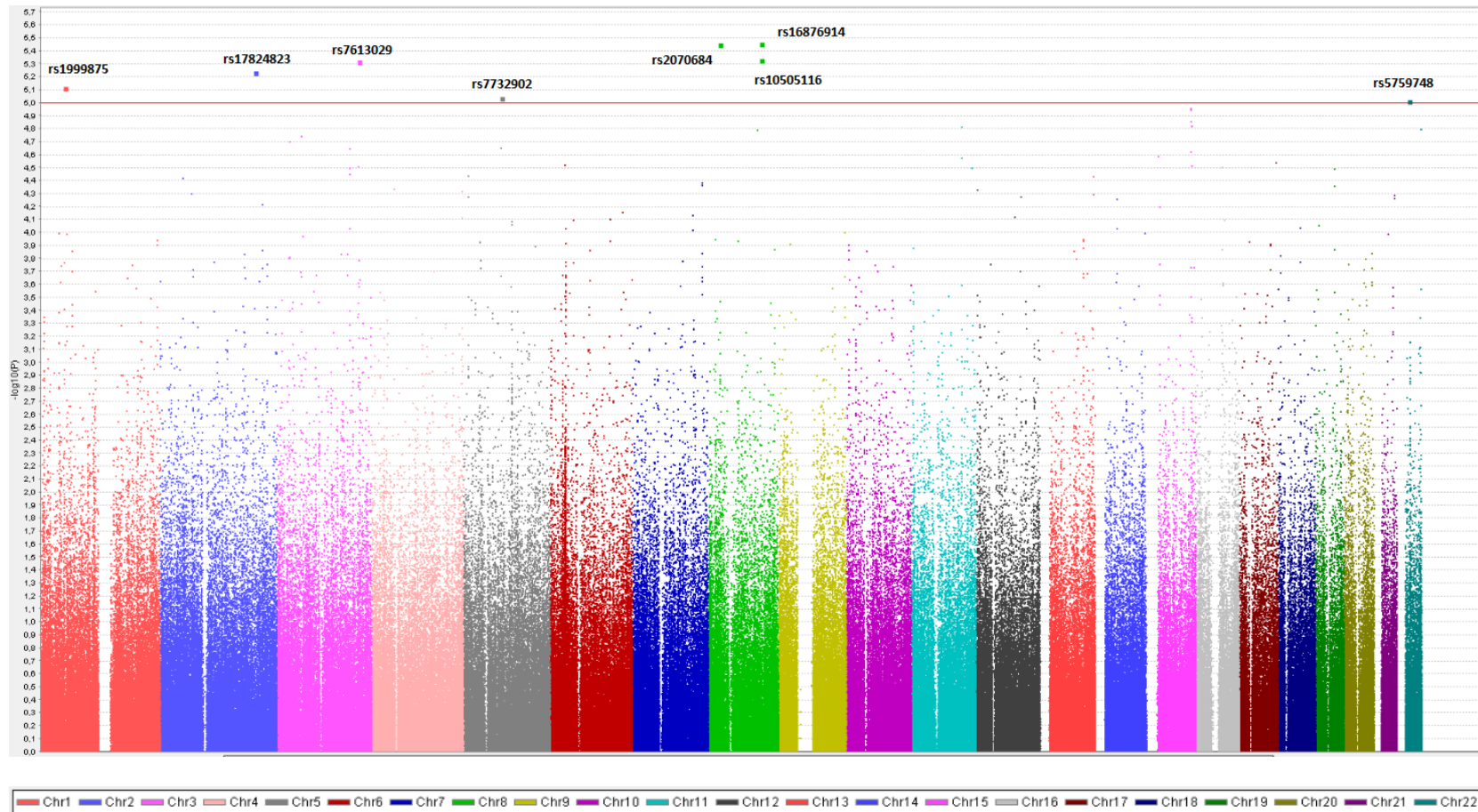


Figura 4.62. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-3}$

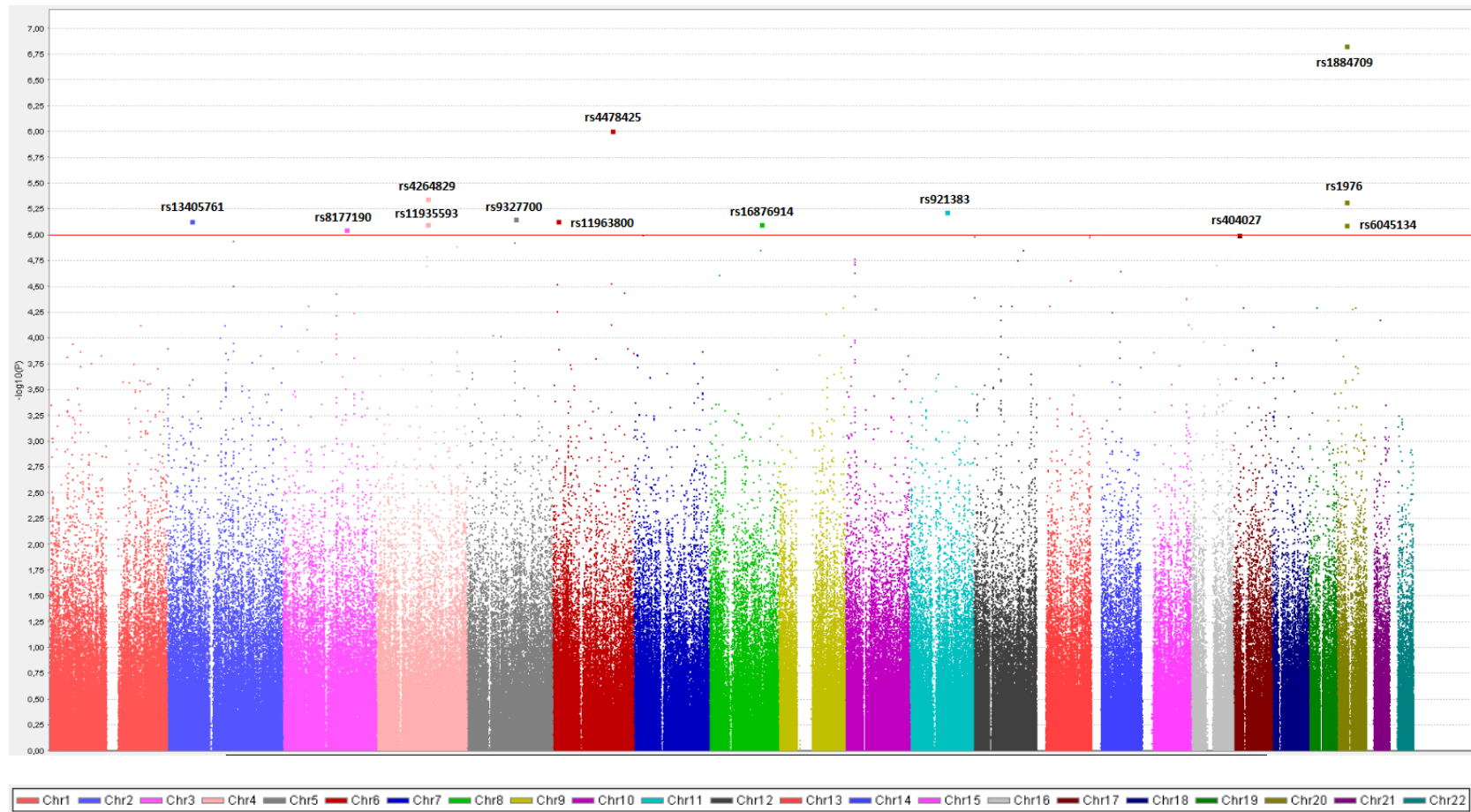


Figura 4.63. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer global (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

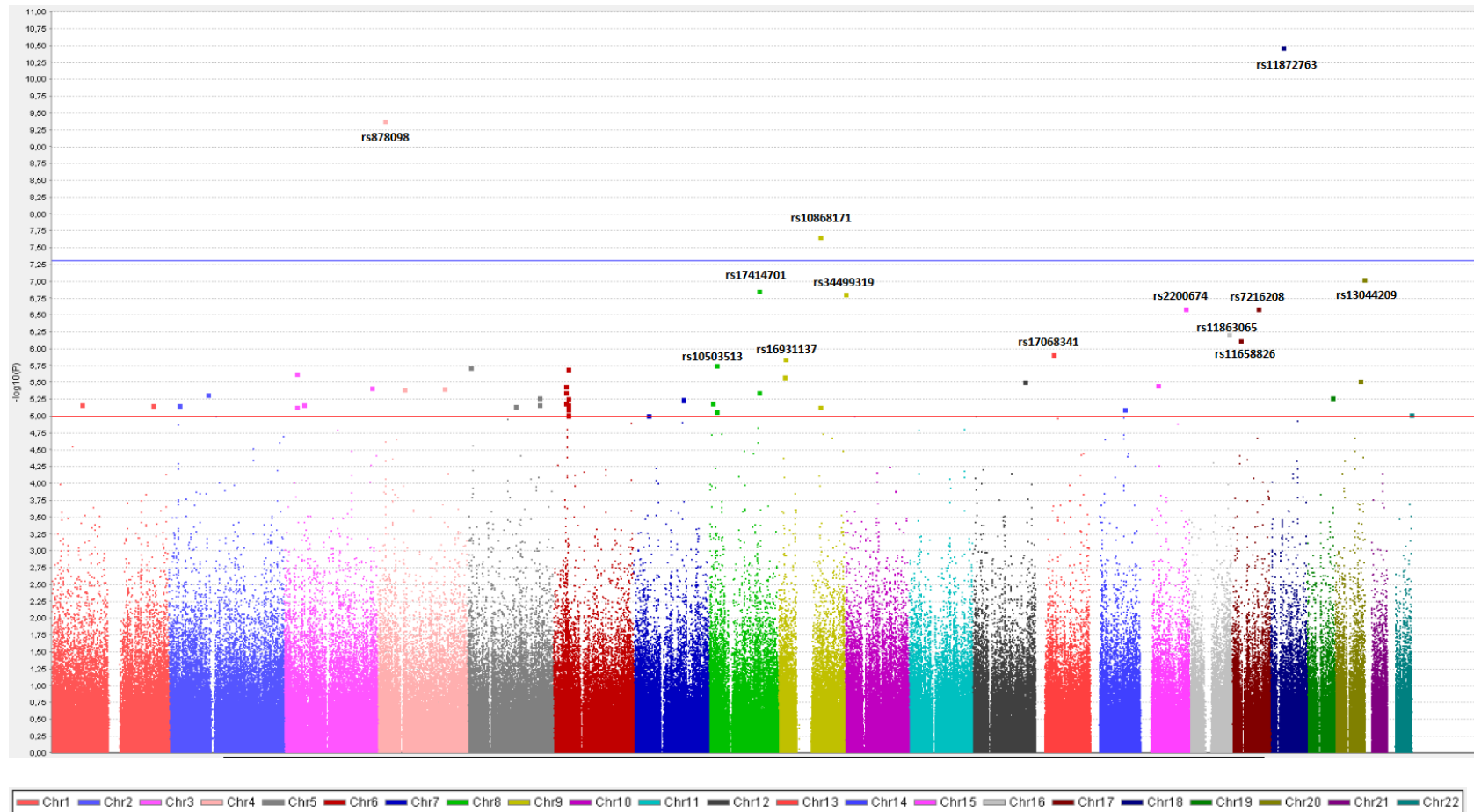


Figura 4.64. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

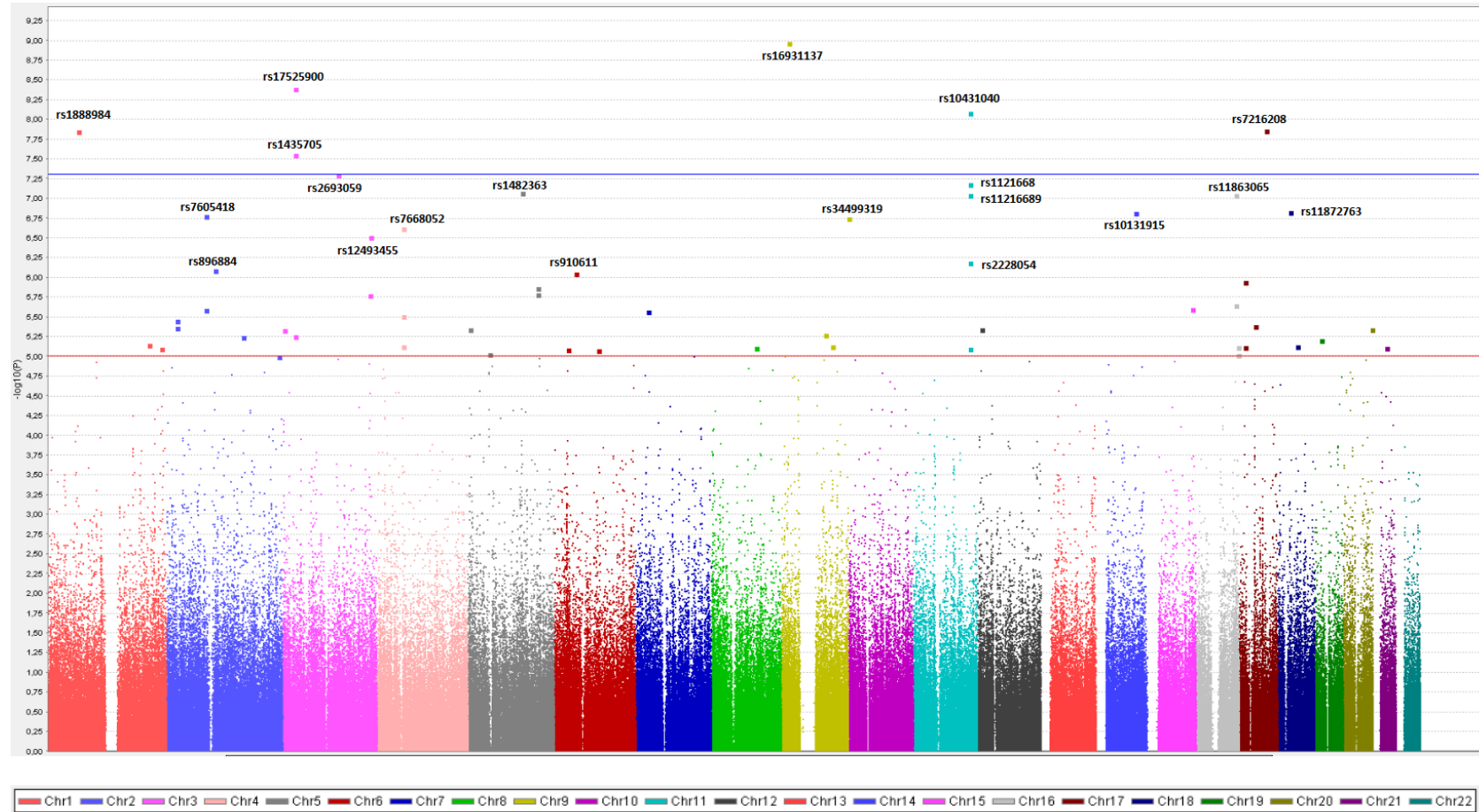


Figura 4.65. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

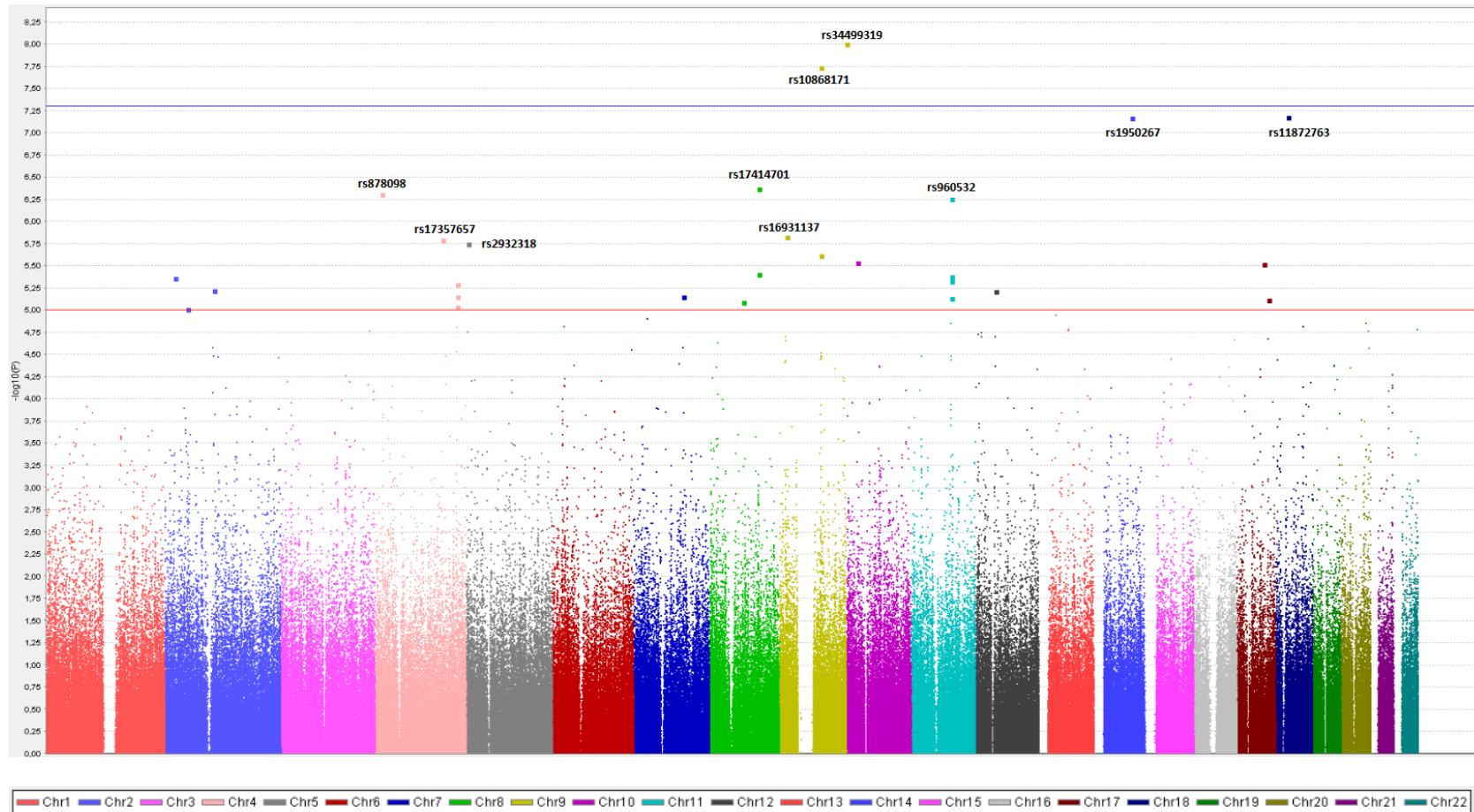


Figura 4.66. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

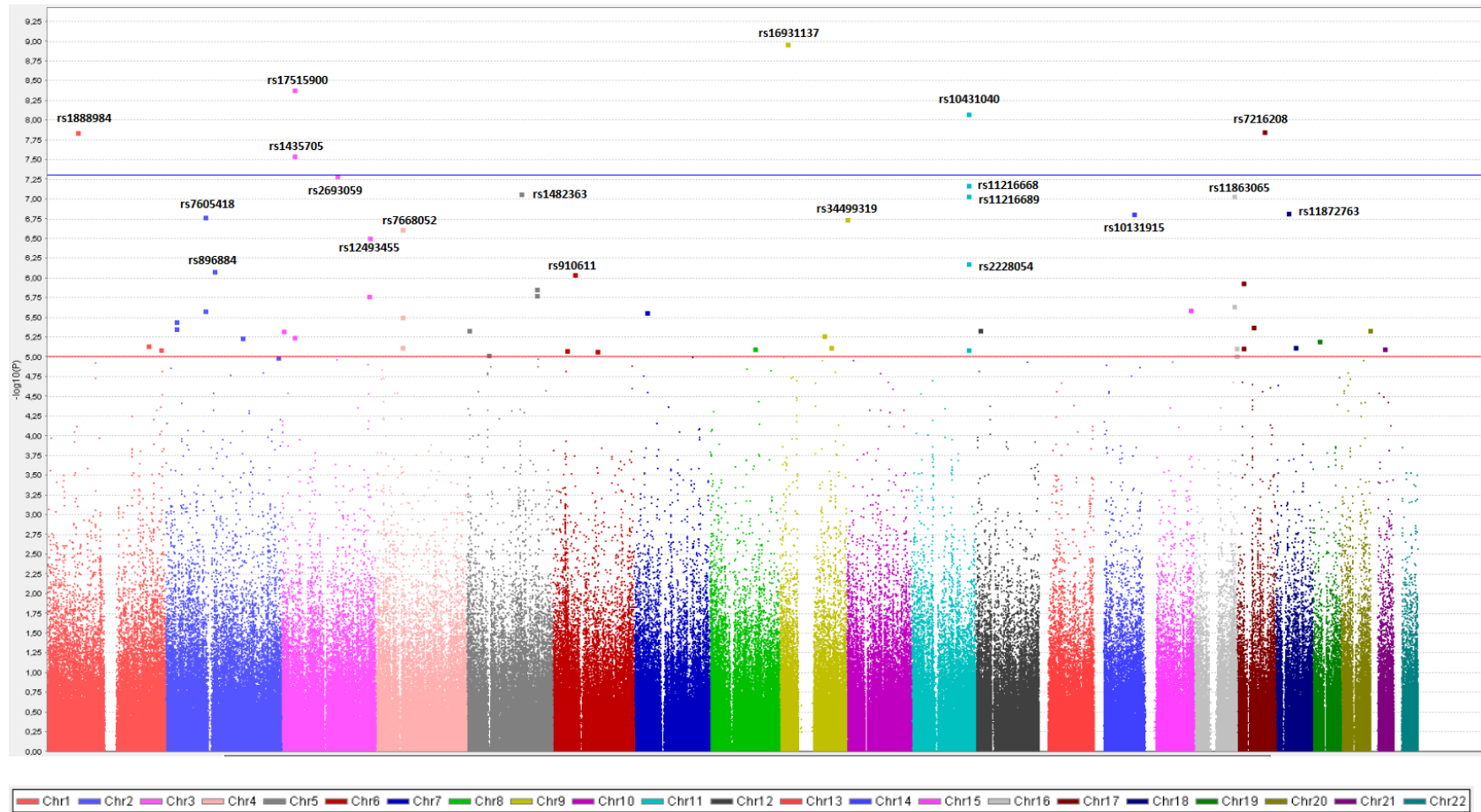


Figura 4.67. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

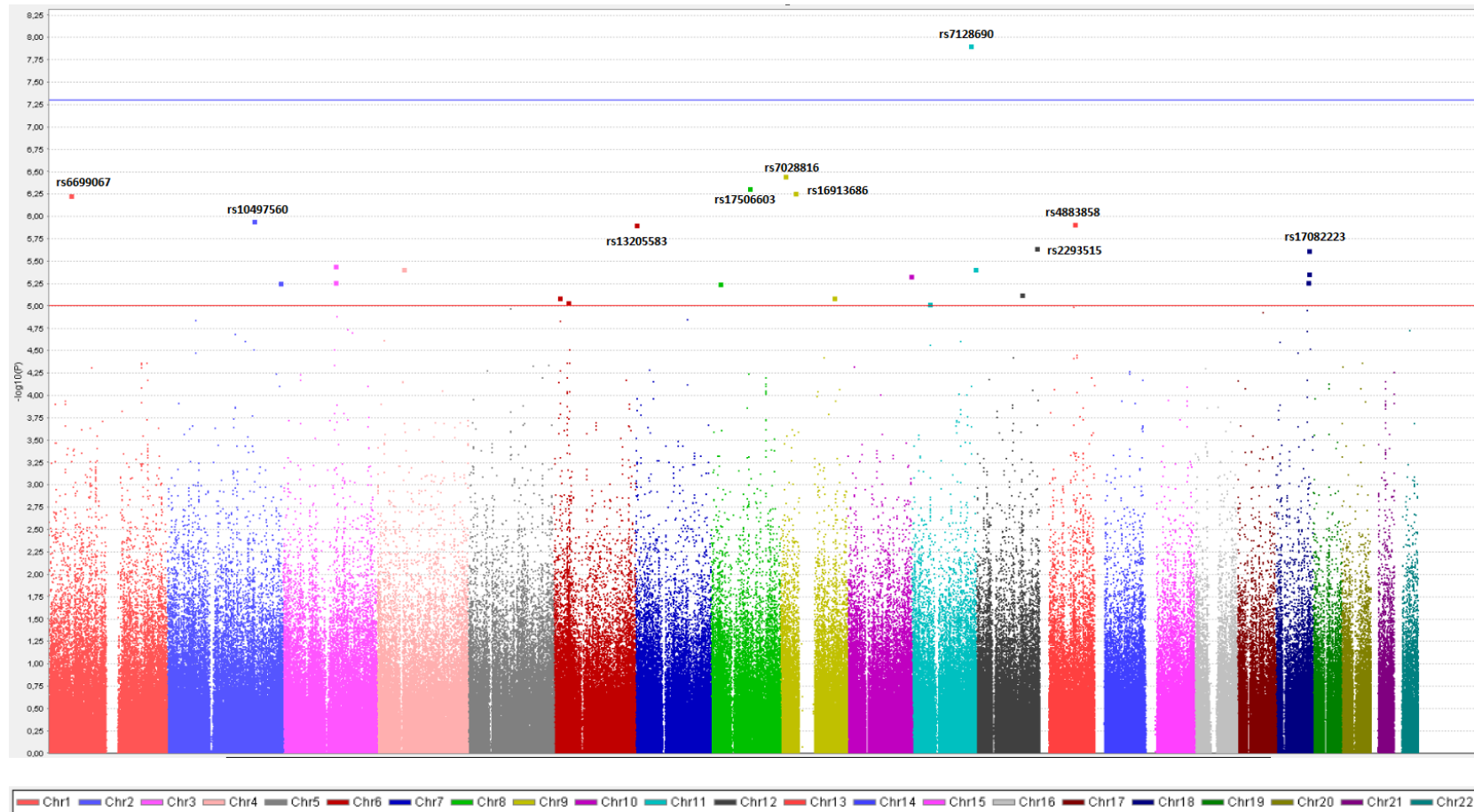


Figura 4.68. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

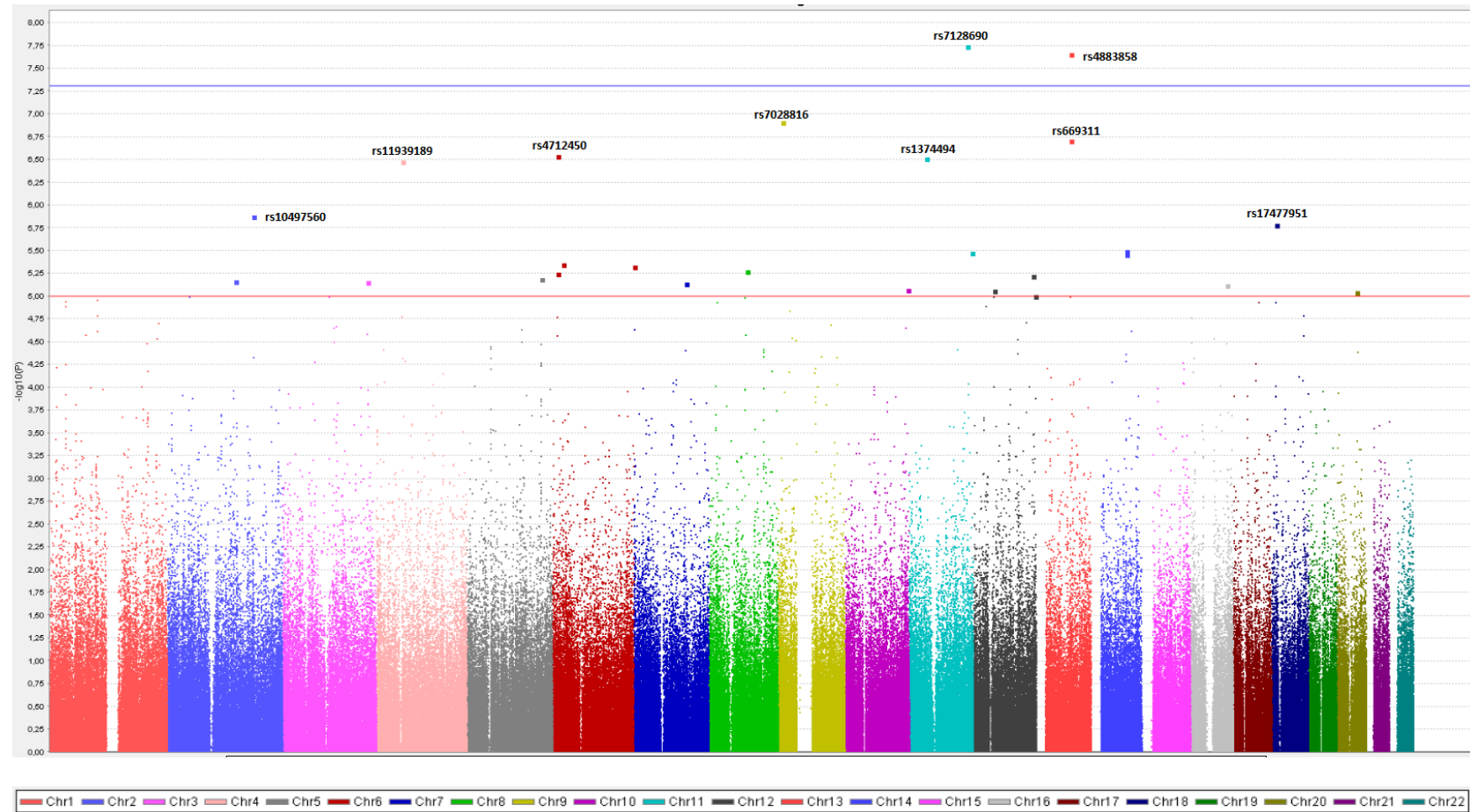


Figura 4.69. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

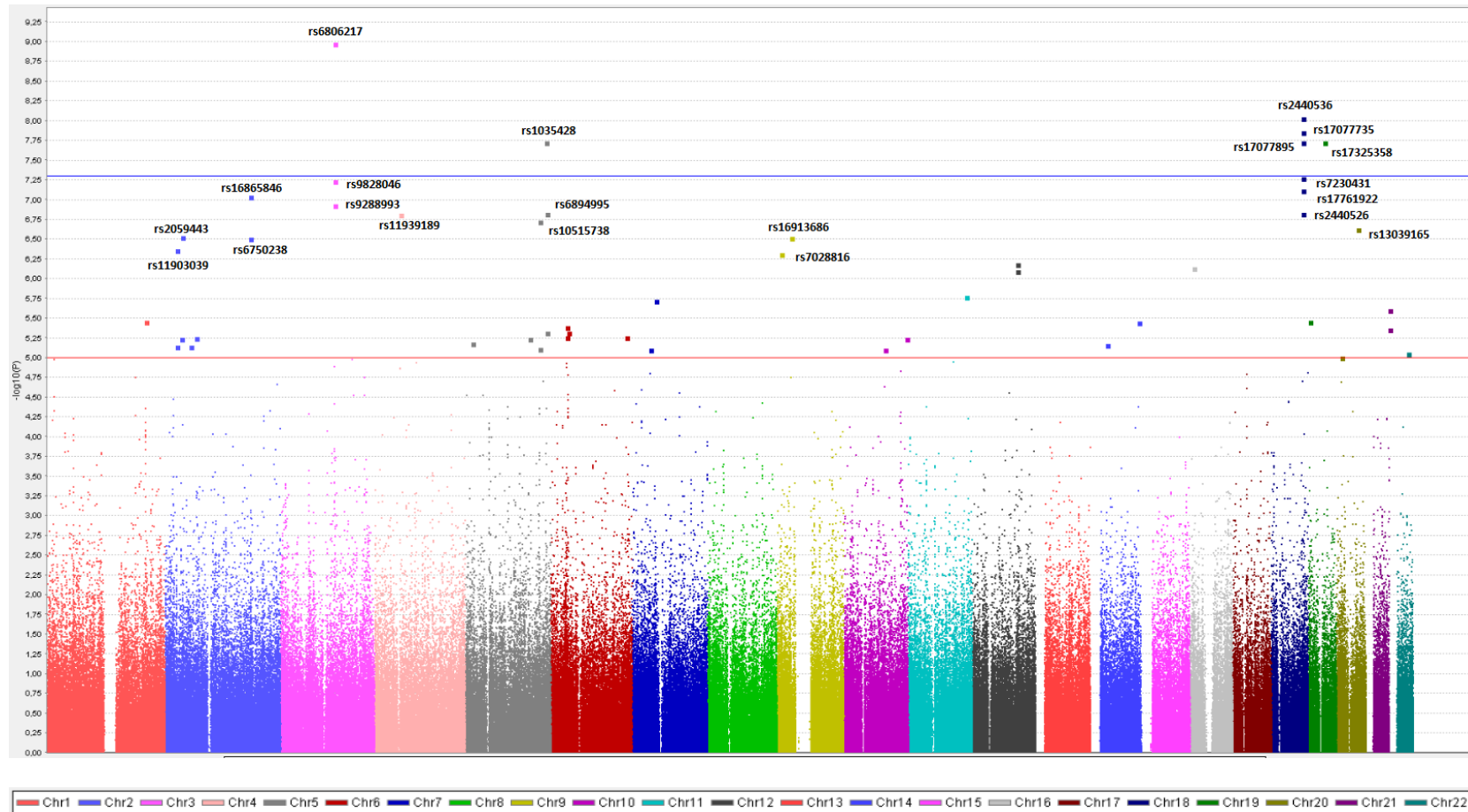


Figura 4.70. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

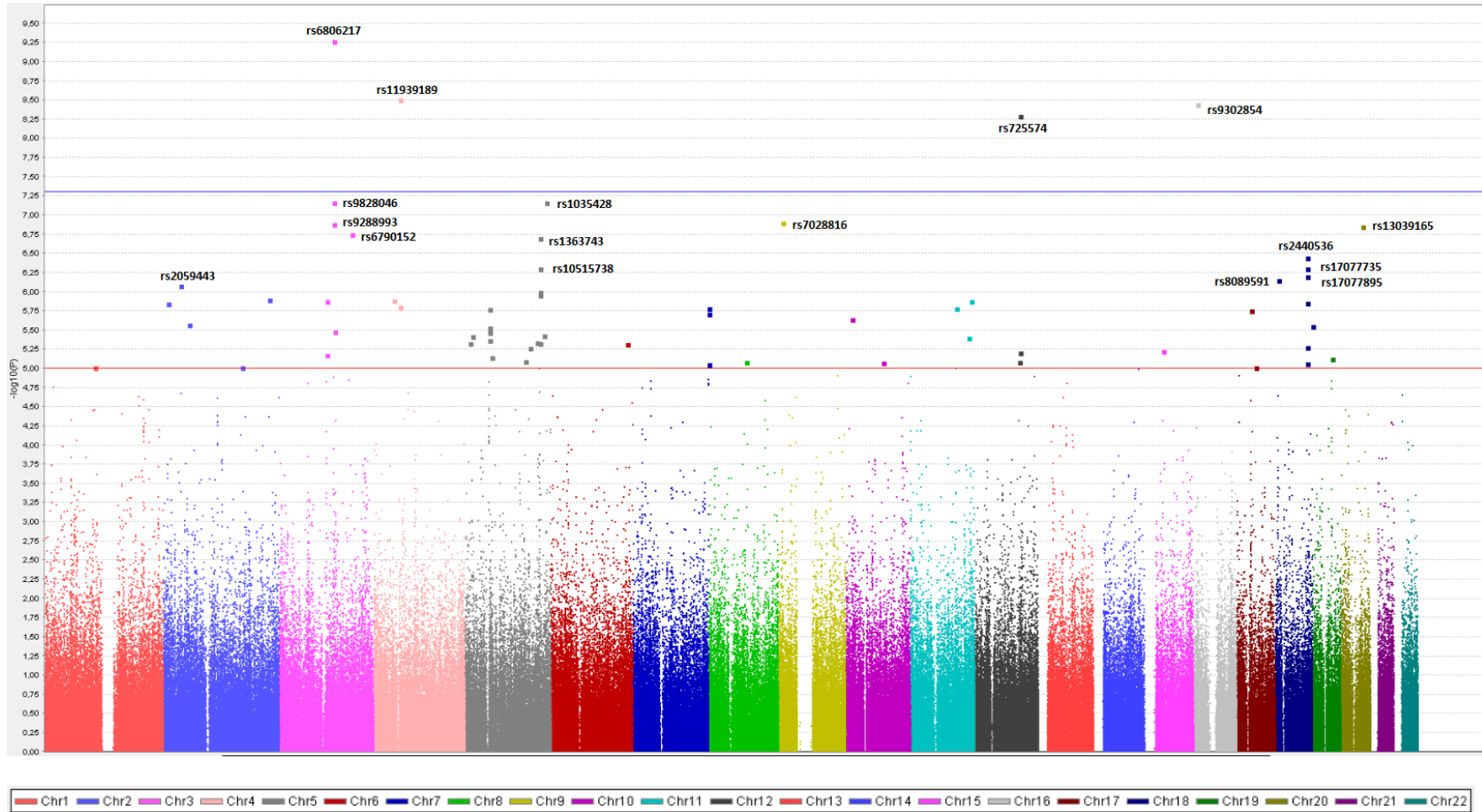


Figura 4.71. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de colon (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

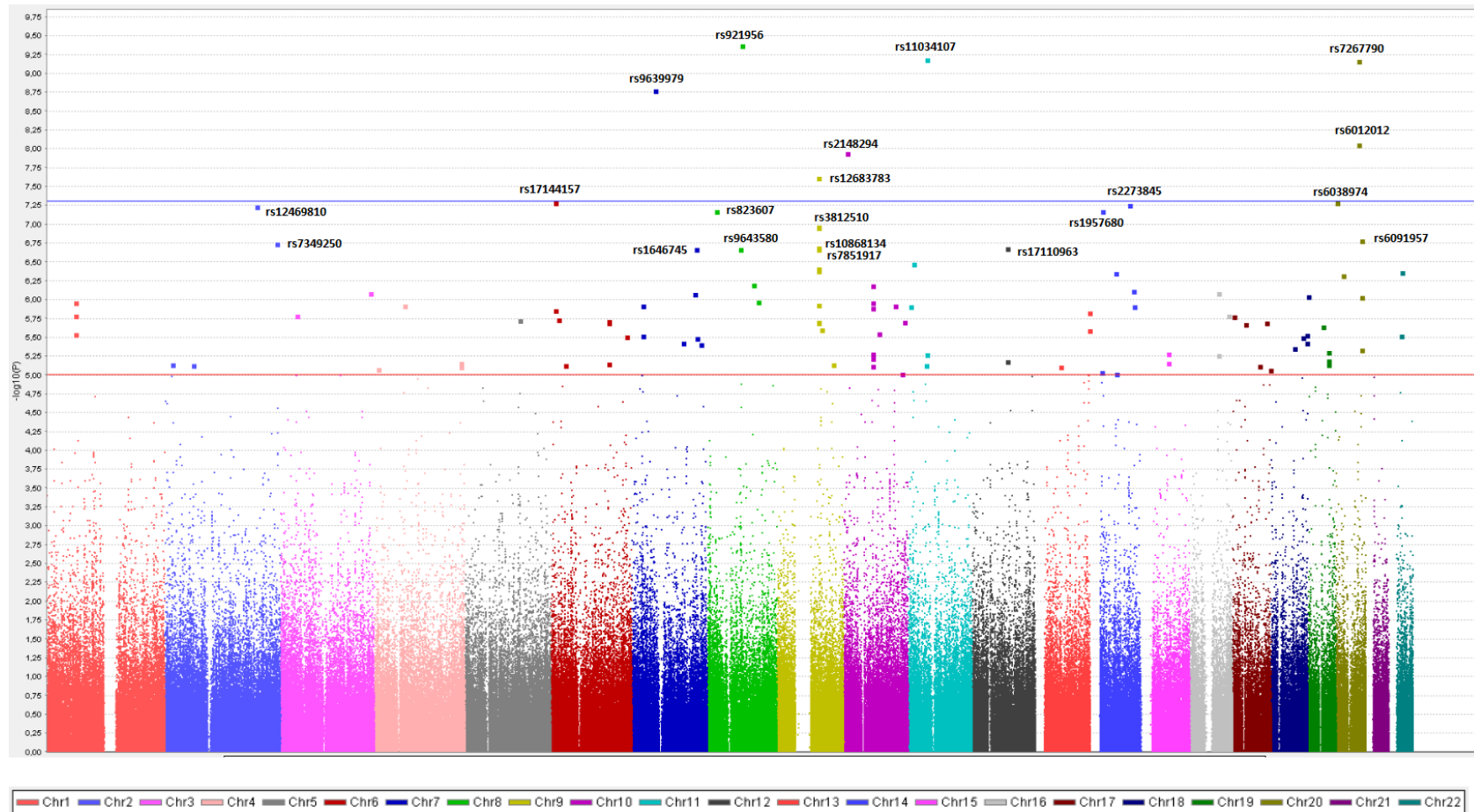


Figura 4.72. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de pulmón (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

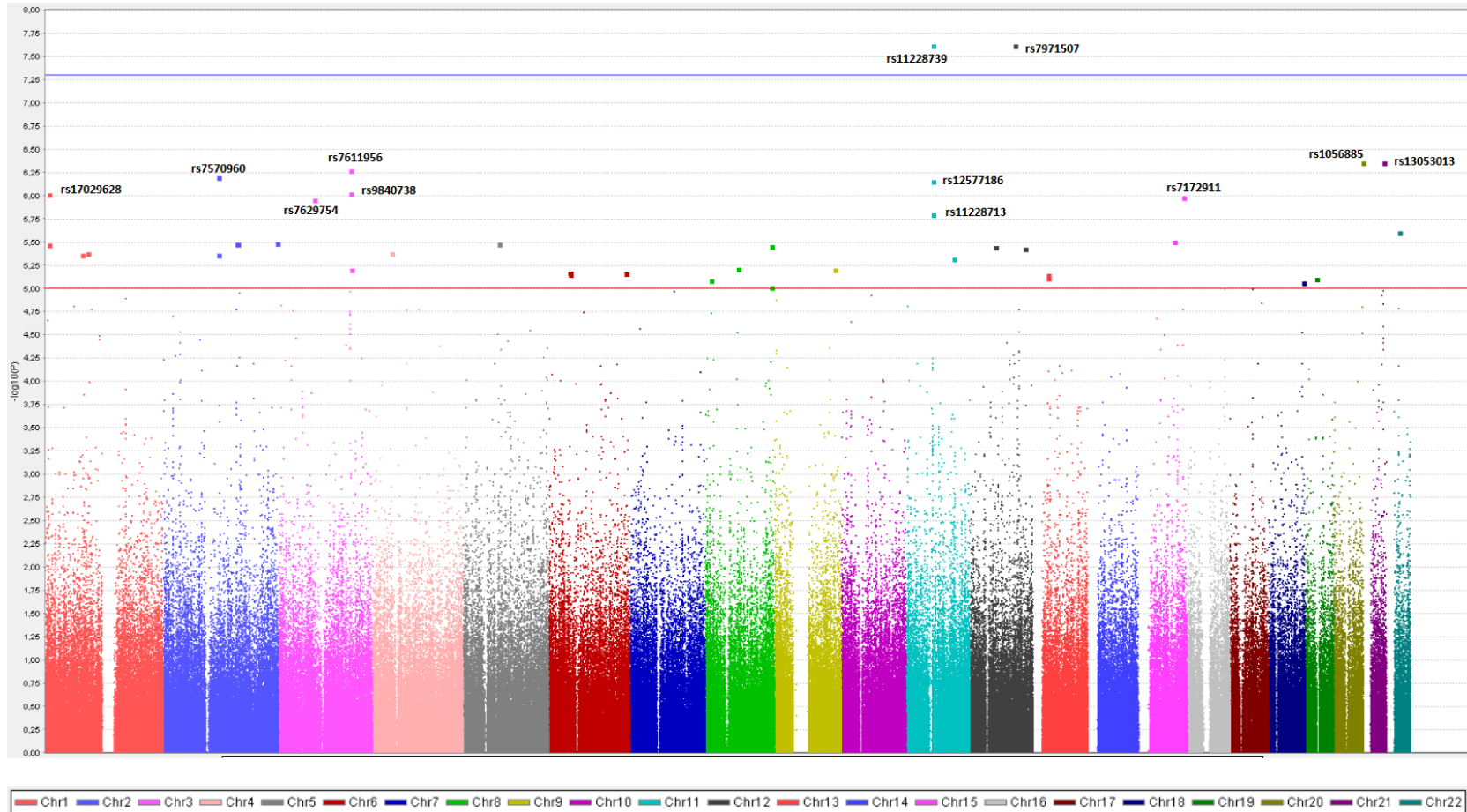


Figura 4.73. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

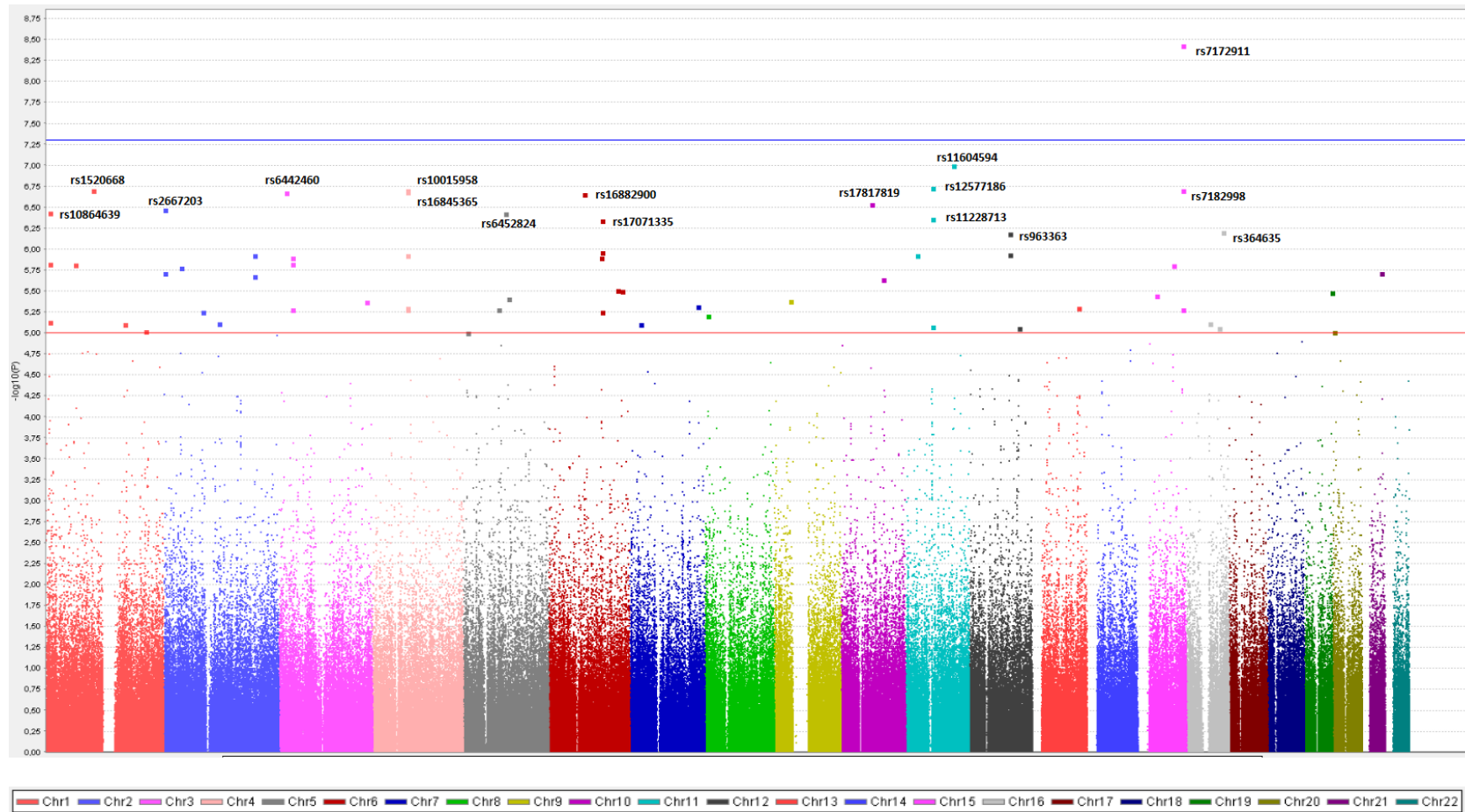


Figura 4.74. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de próstata (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$

Tabla 4.67. Análisis del riesgo de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs16876914	8	108909499	0,1143	0,2071	3,477E-06	2,03 (1,50-2,74)
rs2070684	8	22020294	0,0514	0,1183	3,51E-06	2,48 (1,67-3,67)
rs10505116	8	108942260	0,1107	0,2012	4,626E-06	2,02 (1,49-2,75)
rs7613029	3	169233179	0,3532	0,2249	4,755E-06	0,53 (0,40-0,70)
rs17824823	2	195968887	0,0506	0,1154	5,776E-06	2,45 (1,64-3,65)
rs1999875	1	50049490	0,1253	0,0414	7,587E-06	0,32 (0,17-0,53)
rs7732902	5	78661854	0,0059	0,0325	9,126E-06	5,69 (2,40-13,50)
rs5759748	22	23717987	0,0537	0,1183	9,69E-06	2,37 (1,60-3,50)
rs12911402	15	92599394	0,1798	0,2840	0,000011	1,81 (1,39-2,33)
rs908654	15	92601044	0,1800	0,2840	1,136E-05	1,81 (1,38-2,36)
rs9989284	15	92613954	0,1784	0,2811	1,395E-05	1,80 (1,38-2,35)
rs17613897	15	93930047	0,2078	0,1065	1,521E-05	0,46 (0,32-0,66)
rs488928	11	104789221	0,4864	0,3580	1,543E-05	0,59 (0,46-0,75)
rs5767192	22	48959092	0,2065	0,3136	1,608E-05	1,76 (1,36-2,27)
rs17414857	8	103070301	0,0971	0,1775	1,627E-05	2,01 (1,46-2,77)
rs2236989	3	50505395	0,1747	0,2751	1,808E-05	1,79 (1,37-2,35)
rs1018165	3	26817659	0,4413	0,5685	2,003E-05	1,67 (1,32-2,11)
rs16876657	5	78610174	0,0065	0,0325	2,231E-05	5,17 (2,22-12,03)
rs7611956	3	151151220	0,1026	0,1834	0,0000226	1,97 (1,43-2,70)
rs8026561	15	92606144	0,1834	0,2840	2,405E-05	1,77 (1,35-2,31)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.68. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs16876914	8	108909499		Intergénica
rs2070684	8	22020294	SFTPC	Variante intrónica
rs10505116	8	108942260	RSPO2	Variante intrónica
rs7613029	3	169233179	MECOM	Variante intrónica
rs17824823	2	195968887	LOC105376755	Variante intrónica
rs1999875	1	50049490	AGBL4	Variante intrónica
rs7732902	5	78661854	LOC101929201	Variante intrónica
rs5759748	22	23717987	CES5AP1	Variante intrónica
rs12911402	15	92599394	SLCO3A1	Variante intrónica
rs908654	15	92601044	SLCO3A1	Variante intrónica
rs9989284	15	92613954	SLCO3A1	Variante intrónica
rs17613897	15	93930047	LOC105370982	Variante intrónica
rs488928	11	104789221	LOC643733	Región reguladora
rs5767192	22	48959092	FAM19A5	Variante intrónica
rs17414857	8	103070301	NCALD	Variante intrónica
rs2236989	3	50505395	CACNA2D2	Variante intrónica
rs1018165	3	26817659		Intergénica
rs16876657	5	78610174	JMY	Variante intrónica
rs7611956	3	151151220	MED12L	Región reguladora
rs8026561	15	92606144	SLCO3A1	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.69. Análisis del riesgo de cáncer global (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs1884709	20	17925870	0,3598	0,2133	1,445E-07	2,07 (1,57-2,73)
rs4478425	6	124677633	0,3712	0,2313	9,629E-07	1,96 (1,49-2,58)
rs4264829	4	105835961	0,1136	0,04515	4,385E-06	2,71 (1,74-4,22)
rs1976	20	18005113	0,4470	0,3056	4,719E-06	1,84 (1,41-2,39)
rs921383	11	77710841	0,3295	0,4785	5,916E-06	0,54 (0,41-0,70)
rs9327700	5	101263051	0,5038	0,3599	6,897E-06	1,81 (1,39-2,34)
rs13405761	2	49872334	0,2214	0,1203	7,251E-06	2,08 (1,50-2,88)
rs11963800	6	10261644	0,0417	0,0085	7,255E-06	5,10 (2,32-11,22)
rs11935593	4	105849384	0,1136	0,0463	7,731E-06	2,64 (1,70-4,10)
rs16876914	8	108909499	0,2159	0,1168	7,777E-06	2,08 (1,50-2,89)
rs6045134	20	17984594	0,4432	0,3053	7,871E-06	1,81 (1,39-2,36)
rs8177190	3	133467696	0,1705	0,0843	8,807E-06	2,23 (1,56-3,21)
rs404027	17	9667597	0,1932	0,1009	9,823E-06	2,13 (1,52-3,01)
rs2892937	7	19658389	0,0909	0,0333	1,004E-05	2,90 (1,77-4,76)
rs4771746	13	112007746	0,3447	0,2208	1,013E-05	1,86 (1,41-2,45)
rs3782814	12	3335125	0,1780	0,3104	1,048E-05	0,48 (0,35-0,67)
rs512610	13	111989470	0,3359	0,2133	1,053E-05	1,87 (1,41-2,47)
rs11680550	2	139497309	0,3409	0,4853	1,152E-05	0,55 (0,42-0,72)
rs7711691	5	101285347	0,5038	0,3634	1,189E-05	1,78 (1,37-2,31)
rs7678260	4	169394695	0,5795	0,4363	1,296E-05	1,78 (1,37-2,31)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.70. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer global (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs1884709	20	17925870	SNX5	Variante intrónica
rs4478425	6	124677633	NKAIN2	Variante intrónica
rs4264829	4	105835961	LOC643675	Variante intrónica
rs1976	20	18005113	OVOL2	Región reguladora
rs921383	11	77710841		Intergénica
rs9327700	5	101263051		Intergénica
rs13405761	2	49872334		Intergénica
rs11963800	6	10261644		Intergénica
rs11935593	4	105849384	LOC643675	Variante intrónica
rs16876914	8	108909499		Intergénica
rs6045134	20	17984594		Intergénica
rs8177190	3	133467696	TF	Variante intrónica
rs404027	17	9667597		Intergénica
rs2892937	7	19658389	LOC105375180	Variante intrónica
rs4771746	13	112007746		Intergénica
rs3782814	12	3335125	TSPAN9	Variante intrónica
rs512610	13	111989470	TEX29	Variante intrónica
rs11680550	2	139497309	NXPH2	Variante intrónica
rs7711691	5	101285347		Intergénica
rs7678260	4	169394695	DDX60L	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.71. Análisis del riesgo de cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs11872763	18	25008763	0,1154	0,0088	3,27E-11	14,69 (5,21-41,46)
rs878098	4	13833459	0,1042	0,0075	4,02E-10	15,47 (4,97-48,10)
rs10868171	9	87127736	0,0962	0,0088	2,12E-08	11,98 (4,00-35,87)
rs13044209	20	59880234	0,1346	0,0192	9,12E-08	7,93 (3,25-19,38)
rs8118581	20	59890586	0,1346	0,0192	9,12E-08	7,93 (3,25-19,38)
rs17414701	8	103067638	0,2885	0,0784	1,35E-07	4,77 (2,53-8,99)
rs34499319	9	140106361	0,1923	0,0386	1,5E-07	5,93 (2,81-12,53)
rs2200674	15	92926039	0,1538	0,0264	2,52E-07	6,71 (2,93-15,36)
rs7216208	17	54848872	0,1538	0,0264	2,52E-07	6,71 (2,93-15,36)
rs11863065	16	82326805	0,1346	0,0217	6,01E-07	7,01 (2,90-16,95)
rs11658826	17	16291752	0,1000	0,0120	7,32E-07	9,13 (3,18-26,23)
rs17068341	13	35752925	0,2500	0,0682	1,17E-06	4,55 (2,34-8,86)
rs16931137	9	13921556	0,09615	0,0120	1,4E-06	8,73 (3,05-25,03)
rs10503513	8	14554261	0,3846	0,1418	1,72E-06	3,78 (2,12-6,76)
rs2932318	5	3872717	0,1731	0,0370	1,84E-06	5,45 (2,51-11,85)
rs12179975	6	30697561	0,1154	0,0176	1,96E-06	7,27 (2,81-18,79)
rs17525900	3	25569881	0,2692	0,0801	2,32E-06	4,23 (2,22-8,07)
rs2066096	9	12194855	0,1731	0,0377	2,52E-06	5,34 (2,46-11,59)
rs200654	20	51932713	0,6923	0,3704	2,89E-06	3,83 (2,10-6,97)
rs11835862	12	108346718	0,0962	0,0128	3,01E-06	8,19 (2,88-23,31)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.72. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs11872763	18	25008763		Intergénica
rs878098	4	13833459	LINC01182	Variante intrónica
rs10868171	9	87127736	LOC102724036	Variante intrónica
rs13044209	20	59880234	CDH4	Variante intrónica
rs8118581	20	59890586	CDH4	Variante intrónica
rs17414701	8	103067638	NCALD	Variante intrónica
rs34499319	9	140106361	NDOR1	Variante intrónica
rs2200674	15	92926039		Intergénica
rs7216208	17	54848872		Intergénica
rs11863065	16	82326805		Intergénica
rs11658826	17	16291752		Intergénica
rs17068341	13	35752925	NBEA	Variante intrónica
rs16931137	9	13921556	LOC101929507	Variante intrónica
rs10503513	8	14554261	SGCZ	Variante intrónica
rs2932318	5	3872717		Intergénica
rs12179975	6	30697561	FLOT1	Variante intrónica
rs17525900	3	25569881	RARB	Variante intrónica
rs2066096	9	12194855		Intergénica
rs200654	20	51932713	TSHZ2	Variante intrónica
rs11835862	12	108346718		Intergénica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.73. Análisis del riesgo de cáncer de mama (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs16931137	9	13921556	0,1389	0,0119	1,059E-09	13,41 (4,59-39,21)
rs17525900	3	25569881	0,3611	0,0799	4,053E-09	6,51 (3,20-13,24)
rs10431040	11	117898465	0,2500	0,0421	8,219E-09	7,59 (3,40-16,94)
rs7216208	17	54848872	0,1944	0,0269	1,366E-08	8,75 (3,58-21,36)
rs1888984	1	62473982	0,1111	0,0087	1,401E-08	14,24 (4,30-47,13)
rs1435705	3	25568871	0,3333	0,0752	2,733E-08	6,15 (2,98-12,69)
rs2693059	3	114107900	0,1111	0,0095	4,957E-08	13,04 (3,99-42,64)
rs11216668	11	117878559	0,2500	0,0467	6,559E-08	6,81 (3,06-15,13)
rs1482363	5	113142342	0,1667	0,0222	8,444E-08	8,83 (3,40-22,90)
rs11863065	16	82326805	0,1667	0,0222	8,966E-08	8,80 (3,39-22,83)
rs11216689	11	117889959	0,2500	0,0475	9,049E-08	6,69 (3,01-14,85)
rs11872763	18	25008763	0,1111	0,0103	1,474E-07	12,05 (3,72-38,99)
rs10131915	14	81480287	0,1111	0,0103	1,514E-07	12,03 (3,72-38,92)
rs7605418	2	80655311	0,2222	0,0396	1,654E-07	6,94 (3,01-15,99)
rs34499319	9	140106361	0,2222	0,0397	1,76E-07	6,91 (3,00-15,94)
rs7668052	4	54463384	0,4167	0,1224	2,382E-07	5,12 (2,59-10,14)
rs12493455	3	184141428	0,6111	0,2373	3,011E-07	5,05 (2,55-9,99)
rs2228054	11	117864113	0,2222	0,0428	6,439E-07	6,39 (2,78-14,68)
rs896884	2	99651963	0,1944	0,0340	7,995E-07	6,85 (2,84-16,52)
rs910611	6	43950851	0,2222	0,0436	8,74E-07	6,27 (2,73-14,39)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.74. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs16931137	9	13921556	LOC101929507	Variante intrónica
rs17525900	3	25569881	RARB	Variante intrónica
rs10431040	11	117898465	TMPRSS4-AS1	Variante intrónica
rs7216208	17	54848872	LOC107984965	Intergénica
rs1888984	1	62473982	PATJ	Variante intrónica
rs1435705	3	25568871	RARB	Variante intrónica
rs2693059	3	114107900	ZBTB20-AS1	Región reguladora
rs11216668	11	117878559	ZBTB20	Variante intrónica
rs1482363	5	113142342	LOC107984395	Variante intrónica
rs11863065	16	82326805		Intergénica
rs11216689	11	117889959		Intergénica
rs11872763	18	25008763	TMPRSS4-AS1	Variante intrónica
rs10131915	14	81480287		Intergénica
rs7605418	2	80655311	LOC105370596	Variante intrónica
rs34499319	9	140106361	TSHR	Región reguladora
rs7668052	4	54463384	CTNNA2	Variante intrónica
rs12493455	3	184141428	NDOR1	Variante intrónica
rs2228054	11	117864113	LNK1-AS2	Variante intrónica
rs896884	2	99651963	LINC02054	Variante intrónica
rs910611	6	43950851	IL10RA	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.75. Análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs34499319	9	140106361	0,1806	0,0368	9,764E-09	5,77 (2,95-11,28)
rs10868171	9	87127736	0,0833	0,0081	1,806E-08	11,09 (3,91-31,44)
rs11872763	18	25008763	0,0833	0,0089	6,495E-08	10,07 (3,61-28,08)
rs1950267	14	78509689	0,1250	0,0204	6,614E-08	6,86 (3,08-15,32)
rs17414701	8	103067638	0,2500	0,0772	4,168E-07	3,98 (2,25-7,06)
rs878098	4	13833459	0,0735	0,0076	4,829E-07	10,38 (3,38-31,88)
rs960532	11	83676761	0,3750	0,1507	5,495E-07	3,38 (2,05-5,59)
rs16931137	9	13921556	0,0833	0,0114	1,473E-06	7,87 (2,93-21,14)
rs17357657	4	140631359	0,3194	0,1220	1,598E-06	3,38 (2,00-5,71)
rs2932318	5	3872717	0,1528	0,0360	1,761E-06	4,84 (2,38-9,83)
rs10868175	9	87130393	0,0694	0,0082	2,367E-06	9,05 (3,01-27,21)
rs16921721	10	21603187	0,3611	0,1515	2,87E-06	3,17 (1,91-5,25)
rs7216208	17	54848872	0,1250	0,0260	2,946E-06	5,35 (2,45-11,69)
rs17414857	8	103070301	0,2778	0,1016	3,873E-06	3,40 (1,97-5,88)
rs2625518	11	83748095	0,3194	0,1270	4,124E-06	3,23 (1,91-5,44)
rs703281	2	19652154	0,4429	0,2085	4,301E-06	3,02 (1,85-4,93)
rs4586191	11	83767844	0,3611	0,1545	4,619E-06	3,09 (1,87-5,13)
rs4692779	4	170911305	0,3056	0,1195	4,985E-06	3,24 (1,91-5,51)
rs13423334	2	102670949	0,0694	0,0089	5,924E-06	8,27 (2,79-24,48)
rs17539379	12	41128640	0,2222	0,0726	6,031E-06	3,65 (2,01-6,62)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.76. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs34499319	9	140106361	NDOR1	Variante intrónica
rs10868171	9	87127736	LOC102724036	Variante intrónica
rs11872763	18	25008763		Intergénica
rs1950267	14	78509689	NRXN3	Variante intrónica
rs17414701	8	103067638	NCALD	Variante intrónica
rs878098	4	13833459	LINC01182	Variante intrónica
rs960532	11	83676761	DLG2	Variante intrónica
rs16931137	9	13921556	LOC101929507	Variante intrónica
rs17357657	4	140631359	MGST2	Variante intrónica
rs2932318	5	3872717		Intergénica
rs10868175	9	87130393	LOC102724036	Variante intrónica
rs16921721	10	21603187		Intergénica
rs7216208	17	54848872		Intergénica
rs17414857	8	103070301	NCALD	Variante intrónica
rs2625518	11	83748095	DLG2	Variante intrónica
rs703281	2	19652154	LOC101928196	Variante intrónica
rs4586191	11	83767844	DLG2	Variante intrónica
rs4692779	4	170911305	MFAP3L	Región reguladora
rs13423334	2	102670949		Intergénica
rs17539379	12	41128640	CNTN1	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.77. Análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs16931137	9	13921556	0,1200	0,0112	9,149E-10	12,02 (4,41-32,71)
rs13423334	2	102670949	0,1000	0,0088	9,422E-09	12,54 (4,18-37,59)
rs34499319	9	140106361	0,2000	0,0385	6,136E-08	6,24 (2,95-13,20)
rs6726713	2	102606463	0,1000	0,0104	1,057E-07	10,57 (3,61-30,93)
rs1950267	14	78509689	0,1400	0,0216	2,769E-07	7,36 (3,04-17,84)
rs960532	11	83676761	0,4200	0,1528	5,305E-07	4,02 (2,24-7,19)
rs2834812	21	36533662	0,1400	0,0232	7,995E-07	6,85 (2,84-16,52)
rs9545296	13	80582865	0,2600	0,0704	9,056E-07	4,64 (2,38-9,05)
rs12589992	14	30387520	0,2200	0,0529	9,341E-07	5,05 (2,48-10,31)
rs17525900	3	25569881	0,2800	0,0800	9,447E-07	4,47 (2,33-8,57)
rs1124628	3	146419285	0,1600	0,0304	0,000001151	6,08 (2,67-13,80)
rs6813018	4	15849801	0,0800	0,0080	0,000001289	10,80 (3,27-35,72)
rs7759294	6	70354682	0,0800	0,0080	0,000001319	10,78 (3,26-35,67)
rs16832006	2	136543147	0,2400	0,0631	0,000001502	4,69 (2,36-9,33)
rs4336980	10	52724547	0,3600	0,1244	0,000001563	3,96 (2,17-7,23)
rs17064685	8	2040181	0,2200	0,0545	0,000001586	4,89 (2,40-9,98)
rs16822590	2	182974723	0,1200	0,0184	0,000001795	7,29 (2,83-18,79)
rs17539379	12	41128640	0,2600	0,0737	0,000002171	4,42 (2,27-8,60)
rs12537274	7	120206385	0,2400	0,0647	0,00000236	4,57 (2,30-9,07)
rs1742101	14	91165063	0,4000	0,1510	0,000002549	3,75 (2,09-6,74)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.78. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs16931137	9	13921556	LOC101929507	Variante intrónica
rs13423334	2	102670949		Intergénica
rs34499319	9	140106361	NDOR1	Variante intrónica
rs6726713	2	102606463	IL1R2	Región reguladora
rs1950267	14	78509689	NRXN3	Variante intrónica
rs960532	11	83676761	DLG2	Variante intrónica
rs2834812	21	36533662		Intergénica
rs9545296	13	80582865		Intergénica
rs12589992	14	30387520	PRKD1	Región reguladora
rs17525900	3	25569881	RARB	Variante intrónica
rs1124628	3	146419285		Intergénica
rs6813018	4	15849801	CD38	Variante intrónica
rs7759294	6	70354682		Intergénica
rs16832006	2	136543147		Intergénica
rs4336980	10	52724547		Intergénica
rs17064685	8	2040181	MYOM2	Variante intrónica
rs16822590	2	182974723	PPP1R1C	Variante intrónica
rs17539379	12	41128640	CNTN1	Variante intrónica
rs12537274	7	120206385	KCND2	Variante intrónica
rs1742101	14	91165063	FTX	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.79. Análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs7128690	11	120521504	0,1098	0,0174	1,21E-08	6,96 (3,22-15,05)
rs7028816	9	7889991	0,1463	0,0348	3,45E-07	4,76 (2,46-9,19)
rs17506603	8	79750813	0,3537	0,1477	4,77E-07	3,16 (1,97-5,05)
rs16913686	9	28801138	0,1098	0,0215	5,43E-07	5,61 (2,63-11,96)
rs6699067	1	44760103	0,1585	0,0409	5,71E-07	4,42 (2,35-8,32)
rs10497560	2	180995313	0,3780	0,1685	1,11E-06	3,00 (1,89-4,76)
rs4883858	13	70678378	0,1098	0,0225	1,19E-06	5,35 (2,52-11,37)
rs13205583	6	170753425	0,2439	0,0857	1,22E-06	3,44 (2,03-5,84)
rs2293515	12	124908813	0,4878	0,2531	2,22E-06	2,81 (1,80-4,39)
rs17082223	18	67869834	0,0732	0,0113	2,37E-06	6,94 (2,74-17,61)
rs9637379	3	108018926	0,1463	0,0394	3,49E-06	4,18 (2,17-8,03)
rs11939189	4	54089331	0,2125	0,0717	3,83E-06	3,49 (1,99-6,13)
rs10750490	11	131657002	0,3049	0,1272	3,84E-06	3,01 (1,85-4,91)
rs4891821	18	67847323	0,0732	0,0118	4,29E-06	6,63 (2,62-16,75)
rs6482756	10	131598860	0,2683	0,1053	4,55E-06	3,11 (1,87-5,18)
rs17077735	18	65326444	0,1220	0,0297	5,32E-06	4,54 (2,23-9,24)
rs10933937	3	108021634	0,1463	0,0404	5,34E-06	4,07 (2,12-7,82)
rs680841	2	234938264	0,5732	0,3303	5,4E-06	2,72 (1,74-4,26)
rs17585243	8	16703693	0,3415	0,1533	5,58E-06	2,86 (1,79-4,59)
rs11107146	12	94070916	0,0732	0,0123	7,36E-06	6,35 (2,52-15,99)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.80. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs7128690	11	120521504	GRIK4	Variante intrónica
rs7028816	9	7889991		Intergénica
rs17506603	8	79750813	LOC105375914	Variante intrónica
rs16913686	9	28801138	LINGO2	Variante intrónica
rs6699067	1	44760103	ERI3	Variante intrónica
rs10497560	2	180995313		Intergénica
rs4883858	13	70678378	KLHL1	Variante intrónica
rs13205583	6	170753425		Intergénica
rs2293515	12	124908813	NCOR2	Variante intrónica
rs17082223	18	67869834	RTTN	Variante intrónica
rs9637379	3	108018926	HHLA2	Variante intrónica
rs11939189	4	54089331	SCFD2	Variante intrónica
rs10750490	11	131657002	NTM	Variante intrónica
rs4891821	18	67847323	RTTN	Variante intrónica
rs6482756	10	131598860	LOC107984280	Variante intrónica
rs17077735	18	65326444	LOC643542	Variante intrónica
rs10933937	3	108021634	HHLA2	Variante intrónica
rs680841	2	234938264		Intergénica
rs17585243	8	16703693	LOC105379297	Variante intrónica
rs11107146	12	94070916	CRADD	Región reguladora

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.81. Análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs7128690	11	120521504	0,1176	0,0178	1,794E-08	7,36 (3,28-16,55)
rs4883858	13	70678378	0,1324	0,0224	2,186E-08	6,66 (3,11-14,28)
rs7028816	9	7889991	0,1618	0,0350	1,216E-07	5,32 (2,67-10,59)
rs669311	13	70733844	0,1765	0,0417	1,952E-07	4,92 (2,54-9,54)
rs4712450	6	10236008	0,1029	0,0162	2,89E-07	6,95 (2,95-16,37)
rs1374494	11	35593571	0,1176	0,0208	3,031E-07	6,27 (2,82-13,95)
rs11939189	4	54089331	0,2424	0,0717	3,274E-07	4,14 (2,30-7,46)
rs10497560	2	180995313	0,3971	0,1694	1,318E-06	3,23 (1,96-5,32)
rs17477951	18	8201980	0,2794	0,0985	1,627E-06	3,55 (2,05-6,15)
rs2283411	14	72659644	0,2941	0,1100	3,173E-06	3,37 (1,96-5,79)
rs10750490	11	131657002	0,3235	0,1278	3,309E-06	3,26 (1,93-5,52)
rs2238248	14	72657476	0,2941	0,1104	3,437E-06	3,36 (1,96-5,77)
rs883173	6	21887276	0,2647	0,0946	4,418E-06	3,45 (1,97-6,03)
rs13205583	6	170753425	0,2500	0,0867	4,666E-06	3,51 (1,99-6,22)
rs17506603	8	79750813	0,3529	0,1492	5,305E-06	3,11 (1,86-5,19)
rs11963800	6	10261644	0,0735	0,0107	5,577E-06	7,37 (2,69-20,16)
rs2293515	12	124908813	0,5000	0,2543	5,995E-06	2,93 (1,80-4,77)
rs284444	5	156158356	0,3529	0,1504	6,437E-06	3,08 (1,85-5,14)
rs355576	2	142378380	0,1324	0,0311	6,825E-06	4,75 (2,25-0,03)
rs6782287	3	178126597	0,2647	0,0966	6,896E-06	3,37 (1,92-5,89)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.82. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs7128690	11	120521504	GRIK4	Variante intrónica
rs4883858	13	70678378	KLHL1	Variante intrónica
rs7028816	9	7889991		Intergénica
rs669311	13	70733844		Intergénica
rs4712450	6	10236008		Intergénica
rs1374494	11	35593571		Intergénica
rs11939189	4	54089331	SCFD2	Variante intrónica
rs10497560	2	180995313		Intergénica
rs17477951	18	8201980	PTPRM	Variante intrónica
rs2283411	14	72659644	RGS6	Variante intrónica
rs10750490	11	131657002	NTM	Variante intrónica
rs2238248	14	72657476	RGS6	Variante intrónica
rs883173	6	21887276	CASC15	Variante intrónica
rs13205583	6	170753425		Intergénica
rs17506603	8	79750813	LOC105375914	Variante intrónica
rs11963800	6	10261644		Intergénica
rs2293515	12	124908813	NCOR2	Variante intrónica
rs284444	5	156158356	LOC105377673/SGCD	Variante intrónica
rs355576	2	142378380	LOC107985779/LRP1B	Variante intrónica
rs6782287	3	178126597		Intergénica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.83. Análisis del riesgo de cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs6806217	3	113889069	0,1538	0,0212	1,047E-09	8,41 (3,73-18,95)
rs2440536	18	65359173	0,1731	0,0292	9,264E-09	6,96 (3,24-14,94)
rs17077735	18	65326444	0,1731	0,0298	1,388E-08	6,82 (3,18-14,64)
rs1035428	5	169600855	0,1154	0,0141	1,847E-08	9,11 (3,60-23,07)
rs17325358	19	34222793	0,2885	0,0743	1,855E-08	5,05 (2,71-9,42)
rs17077895	18	65401014	0,1731	0,0302	1,876E-08	6,72 (3,13-14,41)
rs7230431	18	65421671	0,1731	0,0318	5,243E-08	6,38 (2,98-13,65)
rs9828046	3	113858263	0,1346	0,0202	5,785E-08	7,56 (3,21-17,79)
rs17761922	18	65324484	0,1538	0,0262	7,611E-08	6,76 (3,03-15,08)
rs16865846	2	178717517	0,1346	0,0207	9,162E-08	7,36 (3,13-17,30)
rs9288993	3	113859173	0,1346	0,0209	1,164E-07	7,27 (3,10-17,09)
rs6894995	5	171946349	0,4615	0,1759	1,481E-07	4,02 (2,30-7,01)
rs2440526	18	65321902	0,1538	0,0272	1,494E-07	6,51 (2,93-14,50)
rs11939189	4	54089331	0,2692	0,0722	1,519E-07	4,73 (2,51-8,94)
rs10515738	5	156019919	0,5192	0,2148	1,887E-07	3,95 (2,27-6,87)
rs13039165	20	45214921	0,3846	0,1331	0,000000236	4,07 (2,30-7,23)
rs2059443	2	34308479	0,1154	0,0167	2,975E-07	7,70 (3,08-19,29)
rs16913686	9	28801138	0,1346	0,0222	3,029E-07	6,86 (2,93-16,06)
rs6750238	2	178744177	0,1346	0,0222	3,086E-07	6,85 (2,93-16,04)
rs11903039	2	23263220	0,1923	0,0428	4,364E-07	5,33 (2,59-10,98)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.84. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs6806217	3	113889069	DRD3	Variante intrónica
rs2440536	18	65359173	LOC105372173	Variante intrónica
rs17077735	18	65326444	LOC643542	Variante intrónica
rs1035428	5	169600855		Intergénica
rs17325358	19	34222793	CHST8	Variante intrónica
rs17077895	18	65401014	LOC105372173	Variante intrónica
rs7230431	18	65421671	LOC105372173	Variante intrónica
rs9828046	3	113858263	DRD3	Variante intrónica
rs17761922	18	65324484	LOC643542	Variante intrónica
rs16865846	2	178717517	PDE11A	Variante intrónica
rs9288993	3	113859173	DRD3	Variante intrónica
rs6894995	5	171946349	LOC105377727	Variante intrónica
rs2440526	18	65321902	LOC643542	Variante intrónica
rs11939189	4	54089331	SCFD2	Variante intrónica
rs10515738	5	156019919	SGCD	Variante intrónica
rs13039165	20	45214921	SLC13A3	Variante intrónica
rs2059443	2	34308479	LINC01317	Variante intrónica
rs16913686	9	28801138	LINGO2	Variante intrónica
rs6750238	2	178744177	PDE11A	Variante intrónica
rs11903039	2	23263220	LOC101929251	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.85. Análisis del riesgo de cáncer de colon (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs6806217	3	113889069	0,1750	0,0215	5,337E-10	9,63 (4,04-22,99)
rs11939189	4	54089331	0,3250	0,0723	3,129E-09	6,18 (3,12-12,23)
rs9302854	16	7761529	0,1500	0,0175	3,522E-09	9,89 (3,90-25,06)
rs725574	12	94138432	0,1000	0,0080	4,995E-09	13,78 (4,39-43,26)
rs1035428	5	169600855	0,1250	0,0145	6,719E-08	9,69 (3,54-26,50)
rs9828046	3	113858263	0,1500	0,0205	6,724E-08	8,42 (3,35-21,14)
rs7028816	9	7889991	0,2000	0,0360	1,242E-07	6,69 (2,98-15,03)
rs9288993	3	113859173	0,1500	0,0213	1,312E-07	8,10 (3,23-20,33)
rs13039165	20	45214921	0,4250	0,1338	1,41E-07	4,79 (2,52-9,08)
rs6790152	3	149963002	0,1000	0,0100	1,783E-07	10,98 (3,57-33,75)
rs1363743	5	156052194	0,5250	0,1930	1,963E-07	4,62 (2,46-8,68)
rs2440536	18	65359173	0,1750	0,0300	3,557E-07	6,85 (2,91-16,11)
rs17077735	18	65326444	0,1750	0,0306	4,891E-07	6,72 (2,86-15,80)
rs10515738	5	156019919	0,5500	0,2160	4,947E-07	4,44 (2,36-8,35)
rs17077895	18	65401014	0,1750	0,0310	6,201E-07	6,62 (2,82-15,56)
rs8089591	18	4964474	0,3500	0,1036	6,963E-07	4,66 (2,40-9,06)
rs2059443	2	34308479	0,1250	0,0171	8,254E-07	8,24 (3,04-22,31)
rs32058	5	156069442	0,5250	0,2056	9,875E-07	4,27 (2,27-8,02)
rs157676	5	156144783	0,5250	0,2064	1,085E-06	4,25 (2,26-7,98)
rs13412591	2	220697487	0,1000	0,0115	1,257E-06	9,54 (3,14-29,00)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.86. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de colon (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs6806217	3	113889069	DRD3	Variante intrónica
rs11939189	4	54089331	SCFD2	Variante intrónica
rs9302854	16	7761529	RBFOX1	Región reguladora
rs725574	12	94138432	CRADD	Variante intrónica
rs1035428	5	169600855		Intergénica
rs9828046	3	113858263	DRD3	Variante intrónica
rs7028816	9	7889991		Intergénica
rs9288993	3	113859173	DRD3	Variante intrónica
rs13039165	20	45214921	SLC13A3	Variante intrónica
rs6790152	3	149963002		Intergénica
rs1363743	5	156052194	SGCD	Variante intrónica
rs2440536	18	65359173	LOC105372173	Variante intrónica
rs17077735	18	65326444	LOC643542	Variante intrónica
rs10515738	5	156019919	SGCD	Variante intrónica
rs17077895	18	65401014	LOC105372173	Variante intrónica
rs8089591	18	4964474		Intergénica
rs2059443	2	34308479	LINC01317	Variante intrónica
rs32058	5	156069442	SGCD	Variante intrónica
rs157676	5	156144783	SGCD	Variante intrónica
rs13412591	2	220697487		Intergénica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.87. Análisis del riesgo de cáncer de pulmón (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs921956	8	71718185	0,4545	0,0804	4,18E-10	9,53 (4,04-22,45)
rs11034107	11	37378324	0,1500	0,0090	6,448E-10	19,39 (5,22-72,00)
rs7267790	20	45344175	0,2273	0,0224	6,697E-10	12,86 (4,54-36,37)
rs9639979	7	47324136	0,4091	0,0705	1,663E-09	9,13 (3,84-21,72)
rs6012012	20	45327879	0,2273	0,0254	8,75E-09	11,30 (4,01-31,80)
rs2148294	10	6258052	0,2727	0,0363	1,114E-08	9,97 (3,79-26,22)
rs12683783	9	86870808	0,1364	0,0099	2,393E-08	15,74 (4,31-57,47)
rs17144157	6	8575472	0,1364	0,0104	5,139E-08	15,00 (4,12-54,56)
rs6038974	20	840405	0,2727	0,0392	5,15E-08	9,19 (3,50-24,11)
rs2273845	14	81606422	0,1364	0,0105	5,417E-08	14,95 (4,11-54,40)
rs12469810	2	191887584	0,1818	0,0184	5,698E-08	11,87 (3,83-36,80)
rs823607	8	16788154	0,1364	0,0106	6,568E-08	14,79 (4,07-53,80)
rs1957680	14	24453366	0,3182	0,0528	6,663E-08	8,38 (3,34-20,99)
rs3812510	9	86912815	0,1364	0,0109	1,057E-07	14,31 (3,95-51,89)
rs17087039	9	86892606	0,1364	0,0109	1,075E-07	14,30 (3,94-51,84)
rs6091957	20	53342641	0,3636	0,0704	1,622E-07	7,54 (3,11-18,28)
rs7349250	2	234581920	0,2273	0,0300	1,785E-07	9,52 (3,40-26,66)
rs10868134	9	86892119	0,1364	0,0114	2,024E-07	13,70 (3,79-49,51)
rs7851917	9	86890073	0,1364	0,0114	2,057E-07	13,68 (3,79-49,46)
rs17110963	12	72657665	0,1364	0,0114	2,057E-07	13,68 (3,79-49,46)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.88. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de pulmón (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs921956	8	71718185	XKR9	Variante intrónica
rs11034107	11	37378324		Intergénica
rs7267790	20	45344175	SLC2A10	Variante intrónica
rs9639979	7	47324136	TNS3	Variante intrónica
rs6012012	20	45327879		Intergénica
rs2148294	10	6258052	PFKFB3	Variante intrónica
rs12683783	9	86870808		Intergénica
rs17144157	6	8575472	LOC100506207	Variante intrónica
rs6038974	20	840405		Intergénica
rs2273845	14	81606422	TSHR	Variante intrónica
rs12469810	2	191887584	LOC105373805	Región reguladora
rs823607	8	16788154		Intergénica
rs1957680	14	24453366	DHRS4L2	Variante intrónica
rs3812510	9	86912815	SLC28A3	Variante intrónica
rs17087039	9	86892606	SLC28A3	Variante intrónica
rs6091957	20	53342641		Intergénica
rs7349250	2	234581920	UGT1A10	Variante intrónica
rs10868134	9	86892119	SLC28A3	Región reguladora
rs7851917	9	86890073	SLC28A3	Región reguladora
rs17110963	12	72657665	TRHDE-AS1	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.89. Análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs7971507	12	94093762	0,0926	0,0059	2,377E-08	17,30 (4,50-66,48)
rs11228739	11	56483227	0,1667	0,0235	2,383E-08	8,30 (3,48-19,82)
rs1056885	20	60757489	0,1852	0,0352	4,311E-07	6,23 (2,80-13,84)
rs13053013	21	41578252	0,7222	0,3724	4,362E-07	4,38 (2,37-8,11)
rs7611956	3	151151220	0,3333	0,1029	5,259E-07	4,36(2,35-8,08)
rs7570960	2	115578181	0,2407	0,0587	6,27E-07	5,09 (2,53-10,26)
rs12577186	11	56269410	0,1481	0,0235	6,835E-07	7,24 (2,94-17,80)
rs9840738	3	151140556	0,3333	0,1059	9,351E-07	4,22 (2,28-7,82)
rs17029628	1	6649277	0,1111	0,0132	9,493E-07	9,35 (3,19-27,35)
rs7172911	15	92785645	0,0926	0,0088	1,033E-06	11,50 (3,39-39,01)
rs7629754	3	73898855	0,1111	0,0133	1,089E-06	9,26 (3,17-27,11)
rs11228713	11	56438675	0,1481	0,025	1,57E-06	6,78 (2,78-16,55)
rs11913750	22	26841390	0,1852	0,0396	2,436E-06	5,51 (2,51-12,11)
rs7163504	15	73421553	0,2407	0,0645	3,107E-06	4,60 (2,30-9,21)
rs6732495	2	238215341	0,3519	0,1231	3,179E-06	3,87 (2,11-7,07)
rs10931862	2	154830754	0,0741	0,0059	3,267E-06	13,56 (3,29-55,84)
rs16835732	2	154908367	0,0741	0,0059	3,267E-06	13,56 (3,29-55,84)
rs7558032	2	155026455	0,0741	0,0059	3,267E-06	13,56 (3,29-55,84)
rs1525763	5	75200884	0,0741	0,0059	3,267E-06	13,56 (3,29-55,84)
rs10864639	1	6846763	0,2963	0,0927	3,355E-06	4,12 (2,18-7,81)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.90. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs7971507	12	94093762	CRADD	Variante intrónica
rs11228739	11	56483227		Intergénica
rs1056885	20	60757489	MTG2/SS18L1	Región reguladora
rs13053013	21	41578252	DSCAM	Variante intrónica
rs7611956	3	151151220	MED12L	Región reguladora
rs7570960	2	115578181	DPP10	Variante intrónica
rs12577186	11	56269410		Intergénica
rs9840738	3	151140556	MED12L	Variante intrónica
rs17029628	1	6649277	ZBTB48	Región reguladora
rs7172911	15	92785645		Intergénica
rs7629754	3	73898855	LOC105377165	Variante intrónica
rs11228713	11	56438675		Intergénica
rs11913750	22	26841390	ASPHD2/HPS4	Región reguladora
rs7163504	15	73421553	NEO1	Variante intrónica
rs6732495	2	238215341		Intergénica
rs10931862	2	154830754	GALNT13	Variante intrónica
rs16835732	2	154908367	GALNT13	Variante intrónica
rs7558032	2	155026455	GALNT13	Variante intrónica
rs1525763	5	75200884	SV2C	Variante intrónica
rs10864639	1	6846763	CAMTA1	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

Tabla 4.91. Análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	FAM no afectados	FAM casos	P	OR (IC95%)
rs7172911	15	92785645	0,1250	0,0086	3,655E-09	16,43 (4,78-56,46)
rs11604594	11	100807770	0,3000	0,0663	9,932E-08	6,04 (2,88-12,65)
rs12577186	11	56269410	0,1750	0,0244	1,847E-07	8,47 (3,29-21,84)
rs1520668	1	97735667	0,1000	0,0072	1,965E-07	15,40 (3,97-59,81)
rs10015958	4	71629537	0,1000	0,0072	1,965E-07	15,40 (3,97-59,81)
rs7182998	15	92785147	0,1000	0,0072	1,965E-07	15,40 (3,97-59,81)
rs16845365	4	71542095	0,1000	0,0072	2,057E-07	15,36 (3,95-59,64)
rs6442460	3	14576067	0,2500	0,0490	2,073E-07	6,48 (2,92-14,36)
rs16882900	6	73518175	0,1000	0,0072	2,154E-07	15,31 (3,94-59,47)
rs17817819	10	62294097	0,3000	0,0702	2,851E-07	5,68 (2,72-11,85)
rs2667203	2	451914	0,2000	0,0331	3,359E-07	7,29 (3,03-17,57)
rs10864639	1	6846763	0,3500	0,0937	3,643E-07	5,21 (2,59-10,47)
rs6452824	5	88785384	0,3250	0,0821	3,676E-07	5,38 (2,63-11,00)
rs11228713	11	56438675	0,1750	0,0259	4,326E-07	7,97 (3,11-20,40)
rs11228739	11	56483227	0,1750	0,0259	4,326E-07	7,97 (3,11-20,40)
rs17071335	6	110566053	0,2500	0,0516	4,457E-07	6,13 (2,78-13,51)
rs364635	16	76125310	0,300	0,0733	6,223E-07	5,42 (2,60-11,29)
rs963363	12	83409297	0,3750	0,1089	6,412E-07	4,91 (2,48-9,72)
rs2878176	6	110620021	0,2500	0,0544	1,073E-06	5,79 (2,64-12,72)
rs10862540	12	83396224	0,3750	0,1121	1,133E-06	4,75 (2,40-9,40)

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma; FAM: frecuencia alélica del alelo menos frecuente; P: p-valor; OR: valor de odds ratio referido a los portadores del alelo minoritario con respecto al genotipo homocigoto más prevalente; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 4.92. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos incidentes) en el estudio PREDIMED

SNP	Cr	Posición	Gen	Localización
rs7172911	15	92785645		Intergénica
rs11604594	11	100807770	ARHGAP42	Variante intrónica
rs12577186	11	56269410		Intergénica
rs1520668	1	97735667	DPYD-S1/DPYD	Variante intrónica
rs10015958	4	71629537	RUFY3	Variante intrónica
rs7182998	15	92785147		Intergénica
rs16845365	4	71542095	JCHAIN	Variante intrónica
rs6442460	3	14576067	GRIP2	Variante intrónica
rs16882900	6	73518175	KCNQ5	Variante intrónica
rs17817819	10	62294097	ANK3	Variante intrónica
rs2667203	2	451914		Intergénica
rs10864639	1	6846763	CAMTA1	Variante intrónica
rs6452824	5	88785384	LOC107986387	Variante intrónica
rs11228713	11	56438675		Intergénica
rs11228739	11	56483227		Intergénica
rs17071335	6	110566053	LOC105377937	Variante intrónica
rs364635	16	76125310	LOC105371349	Variante intrónica
rs963363	12	83409297	TMTC2	Variante intrónica
rs2878176	6	110620021	METTL24	Variante intrónica
rs10862540	12	83396224	TMTC2	Variante intrónica

SNP: Polimorfismo; Cr: cromosoma

4.17.4 Estudio de la puntuación de riesgo genético (GRS)

Para el cálculo del Genetic Risk Score (GRS) se seleccionaron las variantes de riesgo según los resultados obtenidos en esta tesis. Se sumó el número de alelos de riesgo de cada polimorfismo incluido: 2 puntos si presenta los 2 alelos de riesgo, 1 punto si es heterocigoto y 0 puntos si no presenta ningún alelo de riesgo.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los diferentes tipos de cáncer:

4.17.4.1 GRS y cáncer global

Para el cálculo del riesgo genético de padecer un cáncer, se seleccionaron 5 variantes, el rs1801282 del gen PPAR (Pro12Ala), el rs8192678 del gen PPARGC1A, el rs1058046 del gen PYY, el rs625456 del gen GSTM2 y el rs4709364 del gen SOD2. Por lo tanto, los individuos podrían tener de 0 a 10 puntos.

La media de puntos en nuestra población fue de $6,1 \pm 1,3$ puntos, con un mínimo de 1 punto y un máximo de 9 puntos. No se observaron diferencias de puntuación entre hombres y mujeres ($6,1 \pm 1,4$ vs $6,1 \pm 1,3$ puntos).

Para los análisis se agruparon los individuos en un grupo de 5 o menos puntos (31% de la población), un grupo de 6 puntos (29% de la población) y un tercer grupo de 7-9 puntos (40% de la población).

En la siguiente tabla se muestra el riesgo de padecer un cáncer durante el estudio según la puntuación del GRS:

Tabla 4.93. Análisis del riesgo de padecer un cáncer durante el estudio según la puntuación del GRS

Nº alelos de riesgo	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)*	P*
1-5	Referencia		Referencia	
6	1,8 (1,0-3,1)	0,043	1,8 (1,0-3,1)	0,043
7-9	2,9 (1,7-4,7)	<0,001	2,7 (1,6-4,5)	<0,001
Efecto por alelo**	1,7 (1,3-2,1)	<0,001	1,3 (1,2-1,6)	<0,001

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; P: p-valor (regresión logística); *: análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención, consumo de tabaco y de alcohol, perímetro de cintura e ingesta de grasas saturadas; **: Para la estimación del efecto por alelo la puntuación de la combinación genotípica fue considerada como variable continua

4.17.4.2 GRS y cáncer de colon

Para el cálculo del riesgo genético de padecer un cáncer de colon, se seleccionaron 2 variantes, el rs8192678 del gen PPARGC1A, el rs2066844 del gen NOD2, el rs6591256 del gen GSTP1 y el rs12145690 del gen RLEP. Por lo tanto, los individuos podrían tener de 0 a 8 puntos.

La media de puntos en nuestra población fue de $3,2 \pm 1,3$ puntos, con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 7 puntos.

Para los análisis se agruparon los sujetos en un grupo de 2 o menos puntos (27,7% de la población), un grupo de 3-4 puntos (56,8% de la población) y un tercer grupo de 5-7 puntos (15,5% de la población). Posteriormente se agruparon en 3 o menos puntos y en 4 o más puntos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos, tanto en el análisis crudo como en el ajustado.

4.17.4.3 GRS y cáncer de mama

Para el cálculo del riesgo genético de padecer un cáncer de mama en las mujeres, se seleccionaron 3 variantes, el rs2470893 del gen CYP1A1, el rs4709364 del gen SOD2, y el rs9562605 del gen BRCA2. Por lo tanto, las mujeres podrían tener de 0 a 6 puntos.

La media de puntos en las mujeres de nuestra población fue de $3,7 \pm 1,0$ puntos, con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 6 puntos.

Para los análisis se agruparon las mujeres en un grupo de 2 o menos puntos (11,2% de la población), un grupo de 3-4 puntos (68,3% de la población) y un tercer grupo de 5-6 puntos (20,5% de la población). Posteriormente se agruparon en mujeres con 3 o menos puntos y en mujeres de 4 o más puntos.

Al valorar el riesgo de cáncer de mama no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos, tanto en el análisis crudo como en el ajustado. Tampoco se observaron diferencias en la asociación de mama-ovario-endometrio.

4.17.4.4 GRS y cáncer de pulmón

Para el cálculo del riesgo genético de padecer un cáncer de pulmón, se seleccionaron 2 variantes, el rs7795794 del gen LEP, y el rs2184226 del gen MTHFR. Por lo tanto, los individuos podrían tener de 0 a 4 puntos.

La media de puntos en los sujetos de nuestra población fue de $0,3 \pm 0,5$ puntos, con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 2 puntos. El 74,2% de la población no tenía ningún punto, el 22,8% 1 punto y el 3% con 2 puntos.

En la siguiente tabla se muestra el riesgo de padecer un cáncer de pulmón durante el estudio según la puntuación del GRS:

Tabla 4.94. Análisis del riesgo de padecer un cáncer durante el estudio según la puntuación del GRS

Nº alelos de riesgo	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)*	P*
0	Referencia		Referencia	
1	5,0 (1,4-17,8)	0,013	4,4 (1,2-16,1)	0,025
2	13,1 (2,3-74,7)	0,004	10,2 (1,6-63,4)	0,013
Efecto por alelo**	3,8 (1,7-8,4)	0,001	3,4 (1,5-7,8)	0,004

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%; P: p-valor (regresión logística); *: análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención, consumo de tabaco; **: Para la estimación del efecto por alelo la puntuación de la combinación genotípica fue considerada como variable continua

5.1 Características bioquímicas, antropométricas, y cáncer

5.1.1 Características bioquímicas y cáncer

5.1.1.1 Lípidos y cáncer

El vínculo que une el perfil lipídico sérico y el cáncer en el contexto de la obesidad y respuesta inflamatoria sugiere que hay una asociación con niveles bajos de **HDL** basal en diferentes estudios del riesgo de cáncer que es compartida por muchos tipos de cáncer. Más allá, estos niveles bajos de HDL están relacionados a obesidad e inflamación sugiriendo una vía común (Vílchez JA et al, 2014). El papel jugado por el colesterol en el desarrollo de cáncer ha sido reportado e incluso más allá por el proyecto del estudio con el atlas del genoma del cáncer (TCGA) usando secuenciación de última generación lo que ha permitido retratar el estado mutacional y los niveles de expresión de todos los genes en diversos cánceres, incluyendo a aquellos implicados en el metabolismo del colesterol, aportando apoyo al papel de la vía del colesterol en el desarrollo de cáncer, habiendo sido identificados alteraciones en la expresión y mutaciones de genes en las células neoplásicas (Murai T, 2015). Esto incluye aumentos en el número de copias, disregulación en los genes de la síntesis de colesterol, aumento de la importación de colesterol por los receptores **LDL** y disminución del transporte de colesterol lo que aumentaría los niveles intracelulares del mismo para ayudar a la proliferación celular (Kuzu OF et al, 2016).

Existen datos contradictorios para algunas neoplasias como el cáncer de próstata, para el que se ha implicado al colesterol en su desarrollo y progresión (Lee BH et al, 2013) e incluso en una potencial mayor agresividad (Tewari R et al, 2014), planteándose su control como una diana terapéutica (Krycer JR y Brown AJ, 2013). Sin embargo un análisis a través de un reciente meta-análisis ha revisado 14 estudios prospectivos en los que se ha analizado parámetros como el HDL o LDL

no asociándose al riesgo ni de cáncer de próstata ni con el alto grado (YuPeng L et al, 2015).

En lo referente al cáncer de mama se ha descrito una modesta asociación inversa entre los niveles de HDL y el riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativa. Al estratificar los resultados por estatus de menopausia, los resultados no fueron significativos excepto para una asociación inversa en mujeres premenopáusicas (Touvier M et al, 2015).

Algunos estudios observacionales han revelado que las personas con niveles plasmáticos bajos de HDL tienden a ser más susceptibles a diversos tumores malignos como el cáncer de pulmón y de mama. Se ha señalado a la apolipoproteína E (APOE), que es reguladora central del metabolismo del colesterol, y que juega un potente papel inhibidor de la angiogénesis y crecimiento de las células neoplásicas. Se ha estimado que cerca del 60% de las variaciones de colesterol circulante se encuentran bajo control genético y que de ello 14% de las variaciones son atribuibles a los defectos genéticos de la APOE. La realización de un meta-análisis con randomización mendeliana ha demostrado que la disminución en los niveles circulantes de HDL podría ser un potencial factor de riesgo causal para el desarrollo de cáncer en población asiática (Yang C et al, 2015).

En nuestra muestra del estudio, se ha visto que los niveles de HDL se correlacionan de forma significativa con el riesgo de padecer un cáncer en mujeres, no observándose este efecto protector que ejerce el HDL en hombres. Se ha podido comprobar que por cada mg/dL de más, hay un aumento de la protección del 2,5% respecto al global.

El aumento en la ingesta energética puede llevar a obesidad. Los **ácidos grasos libres** regulan numerosos procesos celulares como la secreción de insulina, inflamación, proliferación y migración celular. La disregulación de estas funciones celulares por un aumento en la ingesta de lípidos juega un papel significativo en el desarrollo de enfermedades como diabetes y cáncer. Los ácidos grasos pueden funcionar como moléculas señalizadoras. Dependiendo de su estructura y grado de saturación pueden activar varios receptores proteicos acoplados a proteína G (GPCRs) (Houthuijzen JM, 2016). Estos receptores GPCR son siete receptores transmembrana que median varias funciones celulares como crecimiento celular, motilidad, diferenciación y morfogénesis (Kita T et al, 2016). Los receptores de ácidos grasos libres (FFA) mejor estudiados son FFAR1, FFAR2, FFAR3, y FFAR4, a los cuales también se les denomina GPR40, GPR43, GPR41, y GPR120 respectivamente. FFAR1, FFAR2, y FFAR3 pertenecen al grupo de GPR40 y son similares en estructura (Milligan G et al, 2015; Ulven T y Christiansen E, 2015; Miyamoto J et al, 2016). FFAR2 y FFAR3 son activados por ácidos grasos de cadena corta y FFAR1 se activa por ácidos grasos de cadena media o larga (Houthuijzen JM, 2016). El papel de FFAR1 y FFAR4 en oncología es complejo. Existen estudios que muestran que se encuentran implicados en motilidad celular y migración, mientras que en ocasiones tienen efectos opuestos, más allá parece que

el papel de la especificidad del tejido tiene un papel importante, por ejemplo la activación de FFAR4 puede mejorar la migración de las células de algunos tumores, pero inhibir la migración de otros. Se necesita realizar más estudios para poder entender la complejidad de las vías de señalización que implican a los FFA y completar este estudio incluyendo el papel de los ligandos, receptores y los efectos propios determinados por la especificidad del tejido (Houthuijzen JM, 2016).

Un estudio en líneas celulares de páncreas ha mostrado que GPR120 (FFRA4) estimula y GPR40 (FFRA1) inhibe la motilidad, invasión y tumorigenicidad de las células pancreáticas, por lo que ambos receptores se encontrarían relacionados en la regulación y adquisición de propiedades malignas de las células pancreáticas (Fukushima K et al, 2015). En melanoma, tras plantearse esta hipótesis se estudió el papel de GPR120 y GPR40. Se utilizó a 12-O-Tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) que es un agente promotor de tumores en la carcinogénesis de la piel y del cual se sabe que estimula la motilidad celular de las células neoplásicas, entre las que se incluyen las células de melanoma. El estudio de la regulación de la motilidad celular por GRP120 y GRP40 en células de melanoma inducido por TPA en este estudio refleja que regulan GRP120 de forma negativa y GRP40 de forma positiva las actividades inducidas por TPA en la motilidad en células de melanoma (Fukushima K et al, 2016). Otro estudio sobre tipos celulares de cáncer de pulmón señala también su implicación. Se observa una regulación negativa de GRP120 y positiva de GRP40. Sobre las propiedades de las células neoplásicas, que se evidencia también en las células relacionadas con CDDP, lo que resalta su papel regulador en las funciones celulares (Kita T, 2016). En líneas celulares de cáncer de mama se ha sugerido una mayor complejidad en la actividad de estos receptores relacionándose con otros ácidos grasos como omega 3 y con otras vías de activación a través de otros mecanismos relacionados como el factor de crecimiento epidérmico. En líneas celulares de cáncer de mama se ha resaltado un mayor papel del receptor FFA1 en las líneas analizadas (MCF-7 y MDA-MB-231) al ser expresado por ambas, y un mecanismo protector de los ácidos grasos omega 3 que inhiben la proliferación celular a través de estos receptores (Hopkins MM et al, 2016).

En nuestro estudio, la relación de entre los ácidos grasos libres se ha mostrado significativa en mujeres, con un mayor riesgo de cáncer de mama y de cáncer de mama, endometrio y ovario, relacionado un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad con una mayor cantidad de éstos. El riesgo y la relación aumentan a mayor edad, obesidad, perímetro abdominal y diabetes y, se encuentra inversamente relacionada con el hábito tabáquico, el alcohol y el ejercicio físico.

Como se ha visto con antelación, el papel de los ácidos grasos libres y las acciones o los mecanismos a través de las cuales ejercen su actividad y las interrelaciones entre todos ellos, son complicados. Ha de resaltarse que en nuestro estudio se relacionan con tumores ligados a la obesidad, por lo que habría que tener en cuenta prácticamente a la totalidad de acciones que ejercen en las células, no

sólo en la motilidad o diferenciación, sino también en la regulación de procesos metabólicos relacionados con la inflamación o el metabolismo glucídico (Houthuijzen JM, 2016).

El estudio de análisis extensos o meta-análisis sobre las patologías nombradas previamente suele hacer referencia a la ingesta de grasas global, así para el cáncer de mama el análisis entre la ingesta de grasas, los niveles séricos de ácidos grasos y el riesgo de cáncer de mama no ha mostrado asociación, analizando la ingesta de grasa animal, vegetal, ácidos grasos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, ácido eicosapentanoico, ácido docohexaenoico, ácido alfa-linolénico, ácido oleico y ácido araquidónico y el riesgo de cáncer de mama (Cao Y et al, 2016). Otro meta-análisis que ha revisado 14 estudios (4 de cohortes y 10 casos-controles) que analizan la relación entre el cáncer de endometrio y la ingesta de ácidos grasos de la dieta ha aportado evidencia limitada de la relación entre el consumo de los ácidos grasos saturados de la dieta, mono y poliinsaturados y el riesgo de cáncer de endometrio, al obtener mayoritariamente resultados no significativos tras estratificación y ajustes (Wu QJ et al, 2015). En cáncer de ovario otro reciente meta-análisis que ha revisado 20 estudios, ha analizado la ingesta de grasas animales, vegetales, la ingesta diaria de grasa y la ingesta de grasas saturadas, mono y poliinsaturadas, con resultados no significativos en la mayoría de subgrupos, lo que sugiere una falta de evidencia para entre la ingesta de grasas de la dieta y el riesgo de cáncer de ovario (Hou R et al, 2015).

5.1.1.2 Glucemia y cáncer

En nuestra población el análisis de los individuos con diabetes ha puesto de manifiesto la mayor presencia de casos en este grupo, e incluso la existencia de una glucemia elevada en ayunas era mayor en los pacientes que padecieron cáncer frente a los que no, aunque no mostró diferencias estadísticamente significativas con la toma de fármacos antidiabéticos ni relacionado con el índice glucémico. Se ha podido apreciar que la diabetes es un importante factor de riesgo para padecer cáncer, con un riesgo un 69% mayor que los no diabéticos.

Se ha encontrado que la exposición temprana y acumulada al sobrepeso tiene un aumento del riesgo y severidad de la hipertensión, resistencia insulínica, inflamación crónica, daño oxidativo del ADN y alteraciones en el metabolismo hormonal endógeno (todos ellos mecanismos de la vía obesidad-cáncer) (Arnold M et al, 2016). La obesidad conlleva cambios metabólicos, lo cual origina no sólo cambios en el perfil lipídico sino además intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hígado graso de etiología no alcohólica, apnea del sueño y cambios sistémicos inflamatorios (Vigneri R et al, 2016).

El estado de prediabetes también se asocia con un mayor riesgo de cáncer, describiéndose en un meta-análisis reciente con cerca de 900.000 participantes, un

riesgo global del 15%, con aumento significativo en cáncer de hígado, páncreas, mama, endometrio, gástrico y colorrectal (Vigneri R et al, 2016). También se ha señalado la importancia de los niveles alterados de glucosa en ayunas cuya duración mayor de 10 años podría ser importante para aumentar el riesgo de cáncer (Parekh N et al, 2013; Buysschaert M et al, 2015).

La glucosa es el principal aporte energético del organismo, incluyendo al cerebro y músculos y también a las células tumorales. Los niveles plasmáticos elevados hacen que esté disponible y se aporte suficiente energía para estimular su proliferación y acelerar la progresión a cáncer, existiendo apoyo en la evidencia que ha mostrado como factores de riesgo para cáncer al exceso de peso, adiposidad e inactividad física que pueden ser mediados por los niveles de insulina y glucosa (Ragvin A et al, 2010). Fisiológicamente se ha evidenciado que la obesidad es un sólido factor de riesgo para la hiperglucemia, reportándose relación entre el IMC, perímetro abdominal e índice cintura/cadera y su asociación positiva con hiperglucemia (Xu L et al, 2010). Alrededor del 80% de los pacientes diabéticos tipo 2 son diagnosticados de obesidad fisiológica (Sciacca L et al, 2013; Vigneri P et al, 2009). Adicionalmente, la obesidad relacionada con diabetes tiene efectos promotores debido al exceso de células adiposas (como un aumento en los niveles de estrógenos periféricos, aumento de citocinas prometóticas y factores de crecimiento), además, la inflamación crónica asociada al tejido adiposo puede favorecer al cáncer a través del daño celular causado por las especies reactivas del oxígeno y por la vía de producción de citocinas inflamatorias y factores de transcripción que estimulan el crecimiento del cáncer y su invasividad (Sciacca L et al, 2016).

El papel de la insulina es muy relevante. Es secretada por las células β pancreáticas, y está implicada en la transición metabólica durante la ingesta promoviendo almacenaje de energía y activando la síntesis proteica. Además, presenta otras propiedades metabólicas tales como estimular el crecimiento celular (Vigneri R et al, 2016). La insulina actúa en diversos tipos celulares a través de su propio receptor, un receptor transmembrana que pertenece a la familia tirosin kinasa. Este receptor se activa por la insulina pero también por otros factores de crecimiento relacionados con la insulina como el Factor de crecimiento derivado de insulina (IGF) IGF-1 e IGF-2. Estudios recientes señalan que la insulina actúa predominantemente a través de su propio receptor (y no el de IGF-1) en muchas células neoplásicas, en las cuales este receptor puede estar sobre-expresado (Unzululu M et al, 2016). Dicho receptor a su vez presenta diversas isoformas, la A que tiene un efecto predominantemente mitogénico se encuentra en mayor proporción que la isoforma B en las células tumorales, lo que aporta ventajas para el crecimiento de las células malignas expuestas a la insulina. Los mecanismos del papel de este receptor no sólo se relacionan con la sobreexpresión del mismo, además se une al IGF-2 con alta afinidad, por lo que el IGF-2 producido por mecanismos autocrinos/paracrinos tendrá un fuerte poder mitogénico sobre el

tumor. También se unen los hemirreceptores formando híbridos con el hemirreceptor del IGF-1, estimulando también el crecimiento celular (Vigneri R et al, 2016). Específicamente, la insulina y el IGF-1 se unen a sus receptores de superficie de membrana y activan las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK (Vigneri R et al, 2016, Iyengar et al, 2015). Se ha determinado que la hiperinsulinemia incluso en pacientes no obesos o con niveles de glucosa plasmática normales puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer (Unzululu M et al, 2016, Tsujimoto T et al, 2017).

La hiperglucemia e hiperinsulinemia que son las mayores anormalidades que caracterizan a la diabetes pueden promover el cáncer tanto por mecanismos independientes como por mecanismos sinérgicos. La insulina es a su vez hormona metabólica y factor de crecimiento y cuando sus niveles son aumentados este efecto mitogénico es más marcado al tener sobre-expresión las células neoplásicas del receptor y en especial de su isoforma A (Sciacca L et al, 2016). En la diabetes, la hiperglucemia es responsable de la disfunción endotelial y la neoangiogénesis aberrante, sugiriendo que la hiperglucemia podría favorecer la angiogénesis en cáncer. Esta observación ha sido apoyada por un estudio con microRNA-467, un supresor de la proteína antiangiogénica trombospodina-1 (Bhattacharyya S et al, 2012), aunque también se han descrito otros mecanismos diversos implicados en este proceso (Chang SC et al, 2016). Los estudios clínicos y los meta-análisis han mostrado una correlación positiva entre la diabetes y algunos tipos de cáncer como son el hepático, páncreas, colorrectal, renal, vejiga, endometrio, mama y linfoma no Hodgkin (Vigneri P et al, 2009). En cáncer colorrectal se ha descrito un aumento del riesgo relativo del 30% (Larsson SC et al, 2007), de un 16% en cáncer en postmenopáusicas, hasta 2'5 veces mayor en cáncer hepático (El-Serag HB et al, 2006), 1,9 veces mayor en páncreas (Huxley R et al, 2005), entre 1,5 y 2,2 veces mayor en renal, (Lindblad P et al, 1999; Washio M et al, 2007), del 60% en cáncer de endometrio (Friberg E et al, 2007), del 40% en cáncer de vejiga (Larsson SC et al, 2007), y del 40% en linfoma no Hodgkin (Mitri C et al, 2008) en pacientes diabéticos comparados con personas no diabéticas.

5.1.1.3 Niveles de leptina y cáncer

En nuestra muestra se ha visto que los niveles plasmáticos de leptina se relacionan con determinados parámetros. Al realizar una valoración por sexos se ha apreciado que dichos niveles son bastante más altos en las mujeres, con significación estadística, al igual que en el análisis por IMC separando dos grupos según un IMC mayor o igual de 30 frente al grupo de IMC menor de 30,

apreciándose niveles plasmáticos de leptina mayores en los participantes con IMC mayor o igual de 30. Estos datos concuerdan con el ajuste realizado al separar en función de la actividad física, presentando mayores niveles el grupo de menor actividad. Al realizar un análisis de los niveles plasmáticos de leptina por factores de riesgo, se aprecia que en relación al tabaco éstos son más elevados en los no fumadores, seguido de los exfumadores y en último lugar por los fumadores activos. En referencia al alcohol nuestros resultados se muestran en línea con lo descrito para el tabaco, son mayores los niveles plasmáticos de leptina en abstemios seguido de los participantes con consumo moderado y menores en relación al consumo del alcohol con los que presentan un consumo alto.

La leptina es una de las adipocinas con mayor relevancia. Se produce principalmente por los adipocitos y en pequeños niveles por el epitelio gástrico del fundus, intestino, placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y cerebro. En humanos, además de intervenir en la homeostasis del balance nutricional, media la supresión de las hormonas tiroideas, de crecimiento y reproductoras, también estimula el apetito e inhibe la estimulación del sistema nervioso simpático (Yadav A et al, 2013). Destaca su importancia en el tema de la obesidad, actuando en la regulación del apetito y balance energético a través de un mecanismo de feed-back negativo entre el sistema nervioso central (SNC) y el tejido adiposo periférico. La hiperadiposidad rompe este balance y se asocia con niveles elevados de ella. La leptina no posee únicamente papel a nivel de control del estado nutricional sino que tiene importantes funciones inmunitarias (Fantuzzi G, 2009), las cuales se interrelacionan en la situación de obesidad. Como citokina puede afectar a la homeostasis tímica y la secreción de reactantes de fase aguda como la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). La leptina une el estado nutricional y las respuestas inmunitarias proinflamatorias T helper 1 (Th1) (Matarese G et al, 2010) y el descenso en la concentración plasmática de leptina durante la privación de alimentos que lleva a una función inmunitaria dañada. De forma similar a otras citocinas la leptina promueve la diferenciación de las células Th1 y puede modular el comienzo y progresión de respuestas autoinmunes en algunos modelos de enfermedad en animales (Procaccini C et al, 2012). Otra particularidad de la leptina es que además cruza la barrera hemato-encefálica y media su acción a través de la Janus kinasa (JAK)-transductor de señal y activador de transcripción de STAT, vía (JAK-STAT3) (Yadav A et al, 2013). La leptina también ha sido implicada junto a la adiponectina con la angiogénesis. La disfunción endotelial en la obesidad se caracteriza por un aumento de la generación de radicales libres derivados del oxígeno, a lo que contribuyen las células endoteliales y los adipocitos inflamados e hipertrofiados como resultado del estrés producido (Adya R et al, 2015). Al igual que con la adiponectina, múltiples estudios otorgan a la leptina un papel en el riesgo de desarrollar cáncer, sin embargo muchos de los estudios realizados arrojan resultados contradictorios cuando se parte únicamente el valor de los valores séricos de la leptina, y plantean

la hipótesis de valorar el ratio entre leptina-adiponectina que podría resultar un método más preciso para determinar el riesgo de cáncer relacionado con el tejido adiposo (Iyengar NM, 2015, López-Jaramillo P et al, 2014). No obstante, la complejidad del sistema hormonal, plantea que además habría que realizar más estudios no sólo sobre dichas adipokinas sino también sobre el perfil de las mismas y la relación con otras hormonas como por ejemplo el patrón de ritmo circadiano en su secreción y la relación con la melatonina, cuyos mecanismos subyacentes bajo sus acciones todavía siguen por establecerse (Szewczyk-Golec K et al, 2015). Leptina y adiponectina son dos de estos componentes con mayor implicación en la génesis tumoral. La leptina induce la progresión a cáncer a través de la activación de las vías PI3K, MAPK y STAT3. Por el contrario la adiponectina podría ejercer efectos antitumorales disminuyendo los niveles de IGF-1 y señalización mTOR tras la activación de 5AMP-activated protein kinase (AMPK) y ejerciendo efecto antiinflamatorio por la inhibición de las células B activadas (Vucenik I y Stains JP, 2012).

5.1.2 Características antropométricas y cáncer

En nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre los casos incidentes de cáncer y el IMC. Tampoco relacionándolo con el índice cintura/altura. Sin embargo, al valorar el perímetro abdominal se observa un incremento del riesgo de padecer un cáncer nuevo del 1,5% por cada centímetro de perímetro abdominal en el análisis crudo y del 2,2% en el análisis ajustado por sexo, edad, grupo de intervención, tabaco, actividad física, IMC, por la ingesta de grasas y por la ingesta de frutas.

Las medidas antropométricas en relación al tamaño del cuerpo, peso y composición se asocian con el riesgo de cáncer y progresión. El IMC es el marcador más comúnmente utilizado en relación a la obesidad, pero puede enmascarar diferencias en cuanto a la distribución de esta grasa que varía entre etnias, sexo e individuos. Actualmente se han incorporado otras medidas como el perímetro abdominal o el índice cintura/cadera que pueden contribuir a la información de la distribución del tejido adiposo y de la resistencia insulínica (Bandera EV et al, 2016). La medida del perímetro abdominal, muestra asociaciones positivas con los cánceres relacionados con la obesidad y en especial con el cáncer colorrectal en adultos mayores (Freisling H et al, 2017), pero también con el riesgo de cáncer de pulmón tanto en no fumadores, ex-fumadores y fumadores activos, postulando la hipótesis de que la obesidad debe jugar un papel en el desarrollo del cáncer de pulmón (Hidayat K et al, 2016).

La obesidad abdominal determinada por perímetro abdominal o índice cintura/cadera están ambas relacionadas con un riesgo aumentado de mortalidad

global, relacionado con el IMC, especialmente en adultos jóvenes y en sujetos con un relativamente bajo IMC. Se ha planteado que el perímetro abdominal podría reemplazar al IMC y al índice cintura/cadera como un único factor de riesgo para mortalidad global por todas las causas, aunque existe menos evidencia para el perímetro abdominal frente al IMC para el riesgo de cáncer principalmente debido a la falta relativa de estudios de cohortes prospectivos sobre perímetro abdominal y riesgo de cáncer (Seidell JC, 2010).

5.2 Características del estilo de vida y cáncer.

5.2.1 Tabaco y cáncer

En nuestra población el mayor hábito tabáquico se relaciona con los individuos más activos, esto puede deberse a que el consumo tabáquico suele descender con el aumento de edad. El efecto del tabaco, no obstante se aprecia en todos los grupos de edad, mostrando que incluso en población anciana favorece el desarrollo de la patología, y cuyo cese retrasa el riesgo de desarrollarla y fallecer por ella (Ordóñez-Mena JM et al, 2016)

La relación entre tabaco y cáncer se estableció inicialmente a través de los estudios epidemiológicos. La generación de hipótesis llevó a la realización de diferentes estudios otorgando plausibilidad biológica a la misma, de este modo se evidenció que el tabaco no sólo estaba asociado a un tipo único de cáncer, sino con muchos de ellos (p. ej. pulmón, cavidad oral, nasal y senos paranasales, faringe (naso, oro e hipofaringe), laringe, esófago, tracto digestivo superior, estómago, páncreas, hígado, riñón, tracto urinario y vejiga, cérvix, leucemia mieloide, mama o endometrio) (WHO, 2012). También recientes estudios asocian el cáncer de cérvix (Underwood JM et al, 2012) y el de ovario, especialmente con el subtipo mucinoso (Beral V et al, 2012). Consistentemente con los datos publicados en la actualidad, en nuestra población estudiada se ha observado que el consumo actual o anterior de tabaco es más frecuente en los individuos diagnosticados de cáncer que en aquellos sin cáncer.

La importante relación entre tabaco y la posibilidad de desarrollar múltiples tipos de cáncer se encuentra reforzada en cuanto a la posibilidad de desarrollar segundos tumores (Underwood JM et al, 2012; Tabuchi T et al, 2015), de esta forma en la muestra poblacional analizada se puede apreciar que la inmensa mayoría de los participantes en el estudio que no tenían cáncer no eran fumadores frente a los pacientes fumadores o exfumadores, en los que destaca un porcentaje mayor, en aquellos que padecen uno o más tipos de cáncer, siendo estadísticamente

significativo tanto para los fumadores activos como los ex-fumadores. El hecho de un mayor aumento en ex-fumadores señala la posibilidad presentar un riesgo acumulado. Este riesgo ha sido descrito de forma especial para los cánceres de pulmón (en especial los subtipos microcítico y epidermoide), cánceres del tracto digestivo y cáncer de mama (Meyers TJ et al, 2017; Bjerkaas E et al, 2014).

Si nos centramos en los datos de tipo global de cáncer (casos prevalentes e incidentes) y su relación respecto al tabaco, encontramos datos de asociación significativa en consonancia con lo descrito con anterioridad, con un menor porcentaje de participantes afectados de cáncer no fumadores frente no fumadores sin cáncer, observando que el consumo actual o anterior de tabaco es más frecuente en los individuos diagnosticados de cáncer que en aquellos sin cáncer. Algunos estudios realizados en poblaciones dispares determinadas, arrojan datos en los que la fracción atribuible del cáncer al tabaco respecto a su incidencia implicaría alrededor de un tercio de las muertes ocasionadas por el mismo, señalando un importante problema de salud pública y una posibilidad de disminuir las muertes por esta causa si se establecen estrategias adecuadas de prevención (Poirier AE et al, 2016; Park S et al, 2016).

A través de un reciente meta-análisis que ha revisado 19 estudios de cohortes con datos de 897,021 pacientes, se ha podido establecer que conjuntamente en Europa y los Estados Unidos de América, los fumadores activos adelantaron el riesgo de desarrollar y morir por cualquier cáncer al menos entre 8-10 años, respectivamente, comparados con el grupo de no fumadores. El beneficio de dejar de fumar se observó en ambos inmediatamente y el seguimiento permitió apreciar 2 años de retraso en el riesgo de desarrollar un cáncer y morir por él en los que dejaron de fumar hacía menos de 10 años. Este beneficio se aumentó hasta casi 8 años de retraso en el riesgo de morir por cáncer en los cesaron el hábito tabáquico desde hacía más de 20 años (Ordóñez-Mena JM et al, 2016). Los fumadores que han abandonado el hábito tabáquico menos de 10 años todavía presentan aumento en la mortalidad global, con una relación consistente entre la intensidad del consumo previo (años/ paquete) y el riesgo de mortalidad, por lo que estos patrones cogidos en conjunto sugieren una fuerte unión entre el papel de ambos, fumadores activos y la cantidad fumada durante la vida (Walter V et al, 2014). Este riesgo relativo globalmente estimado fue superior para la mortalidad por cáncer que para la incidencia, posiblemente explicado por un mayor asociación entre el tabaco y los cánceres de peor pronóstico como el cáncer de pulmón y por el hecho de que seguir fumando tras el diagnóstico de cáncer empeora el pronóstico del mismo (Ordóñez-Mena JM et al, 2016; Cancer Discov. 2014). Cuando se analiza la exposición al tabaco hay que tener en cuenta que esta no sólo afecta a los fumadores activos, en relación a los fumadores pasivos (que son expuestos al humo de tabaco). Existe pocos estudios centrados o que hagan referencia a los fumadores pasivos debido en parte a la dificultad de cuantificar la exposición al humo, no obstante, esta asociación parece ser mucho más consistente cuando se analiza no el cómputo

global de la incidencia de cáncer sino por subtipos, existiendo una mayor evidencia de esta relación entre el cáncer de pulmón, mama y colorrectal (Chen C et al, 2014; Macacu A, 2015; Reynolds P, 2013; Lee PN, 2016; Yang C, 2016).

5.2.1.1 Tabaco y subtipos de cáncer

Se mencionan los tipos de cánceres más frecuentes y su implicación con el tabaco.

- **Cáncer de pulmón**

La relación entre tabaco y cáncer de pulmón está ampliamente acreditada, tanto en incidencia como en mortalidad. Este riesgo es evidente en ambos sexos, tanto jóvenes como mayores, en todos los continentes y en estudios prospectivos y casos-control. Esta causalidad es dosis dependiente, aumentando el riesgo al aumentar la cantidad de tabaco fumado, la duración del hábito y la edad de inicio del mismo, disminuyendo el riesgo al abandonar el hábito. Esta asociación es claramente evidente con cada uno de los grupos histológicos mayores de cáncer de pulmón, siendo esta asociación más fuerte con el carcinoma escamoso y el microcítico, intermedia para el carcinoma de células grandes y más débil para el adenocarcinoma (Lee PN, 2016). Esta menor asociación del adenocarcinoma con el tabaco se refleja en los cánceres de pulmón que no son atribuibles al tabaco, 15% de los cánceres en hombres y 53% en mujeres destacando que un 25% de los pacientes que padecen un cáncer de pulmón nunca han fumado (Okazaki I et al, 2016), lo que hace presagiar que existen otras vías de desarrollar la enfermedad no relacionadas con patogenia del tabaco.

- **Cáncer de mama**

A priori no parece que el cáncer de mama tenga una estrecha relación con el tabaco, sin embargo, muchos de los componentes del mismo son carcinogénicos para el tejido mamario. En la actualidad no sólo se considera riesgo en fumadoras activas, sino que el tabaquismo pasivo también parece también asociado al desarrollo de la enfermedad, sobre todo en grandes fumadoras o pacientes que iniciaron el hábito de manera temprana. Respecto a las fumadoras pasivas, la evidencia es menos clara, aunque si parece sugerirse un aumento del riesgo en mujeres premenopáusicas (Reynolds, 2013).

Si sólo se utiliza el estado de fumador, no fumador o ex-fumador parece que tras cesar el hábito disminuyen el exceso de riesgo, sin embargo estudios que analizan al consumo de tabaco a lo largo de la vida cuantificado por años/paquete refieren que un consumo mayor o igual a 201 paquetes/año tienen un aumento del riesgo de mortalidad por cáncer de mama aumentado un 50% incluso después de haber cesado el hábito. Lo que destacaría la importancia de reflejar el consumo de

tabaco de cara a poder valorar el riesgo (Saqib N et al, 2013). El tiempo del hábito tabáquico durante la vida tiene un aumento significativo del riesgo de mortalidad causa específica por cáncer de mama cuando se compara con no fumadoras (Bjerkaas E et al, 2014). Se ha descrito también que las pacientes fumadoras en el momento del diagnóstico de la enfermedad, se asocian con una reducción de la supervivencia tanto global como específica para el cáncer de mama (Bérubé S et al, 2014). Cuando se compara a las mujeres que siguen fumando frente a las que lo dejan al ser diagnosticadas, se describe disminución de la mortalidad en estas últimas. El hecho de fumar antes o después del diagnóstico se asoció no sólo a un aumento de la mortalidad por cáncer de mama, sino también a un aumento de la mortalidad por todas las causas (Passarelli MN et al, 2016). Parece existir una evidencia generalizada de que la intensidad del hábito (un mayor consumo, durante más tiempo y un inicio a edades más tempranas) se asocia a un aumento de mortalidad causa específica pero también global, reflejada en los estudios realizados (Wang K et al, 2016; Ordóñez-Mena et al, 2016), no obstante parece importante resaltar que en el caso de exfumadoras, sí se describe aumento de mortalidad global, pero no específica por cáncer de mama (Duan W, 2017).

- **Cáncer del tracto digestivo**

Como se ha mencionado anteriormente en esta tesis el tabaco es un factor de riesgo conocido para desarrollar un cáncer de tracto digestivo. Respecto al colon se ha demostrado asociación con aumento de incidencia y mortalidad. Tras el diagnóstico se ha perfilado un efecto en detrimento, del mismo, en supervivencia, asociándose en cáncer colorrectal a un aumento de la mortalidad global y específica. Este riesgo ha sido atribuido a fumadores activos con asociación estadísticamente significativa, aunque en los fumadores pasivos no ha sido significativo pero parece evidenciarse una tendencia a significación (Walter V et al, 2014). Este detrimento se manifiesta en enfermedad no metastásica (estadios I a III) (Walter V et al, 2015). La asociación con tumores digestivos implica con particularidad al carcinoma de esófago, asociándose el consumo abundante de tabaco con el desarrollo del subtipo epidermoide (Kuang JJ et al, 2016). Así mismo se ha descrito una importante asociación con otros tipos de cánceres como el cáncer de páncreas mencionados en el punto de introducción de este capítulo.

En los participantes de nuestro ensayo que desarrollaron un cáncer estos fueron predominantemente de los más frecuentes en población general (pulmón, mama, colon próstata y dermatológico). Tras analizar por tipos de cáncer, el análisis de la misma mostró significación estadística en relación al el cáncer de pulmón, no obstante, el reducido tamaño muestral de participantes afectados no permitió establecer asociación estadísticamente significativa con otros subtipos aunque si que permitió vislumbrar una tendencia hacia la significación en los tumores de tracto digestivo. Este hallazgo es de esperar a tenor de lo referido con

anterioridad respecto al riesgo acumulado en cáncer de pulmón y digestivo (Meyers TJ et al, 2017).

5.2.1.2 Tabaco y sexo

En este trabajo el análisis estratificado por sexos no arrojó resultados significativos en varones, sin embargo si parece existir una tendencia significativa en relación al cáncer de pulmón. En mujeres, por el contrario si que se observó un resultado estadísticamente significativo en el cómputo global lo que permite establecer la hipótesis de una mayor sensibilidad frente al tabaco como carcinógeno. El análisis de cáncer de pulmón relacionado con tabaco no ha permitido establecer un mayor riesgo respecto al sexo en histologías como adenocarcinoma, sin embargo, si se ha podido determinar mayor riesgo en histologías como el carcinoma de célula pequeña o microcítico y el epidermoide (que a su vez son los cánceres de pulmón más asociados al tabaco Meyers TJ et al, 2017) en el grupo de grandes fumadores estableciéndose un mayor riesgo estadísticamente significativo entre el grupo de mujeres y hombres, sugiriendo que dentro del grupo de grandes fumadores conferiría a las mujeres un mayor riesgo de cáncer de pulmón comparados con el grupo de grandes fumadores hombres (Papadopoulos A et al, 2014). Otros estudios por el contrario muestran mayor riesgo para los varones cuando se analiza un mismo consumo, sin embargo, esto no tiene porqué implicar una mayor susceptibilidad ya que puede reflejar la exposición laboral a otros carcinógenos o un mayor tiempo del consumo de tabaco. En otros estudios prospectivos existe una gran tendencia de hombres que dejan de fumar, lo que puede inclinar la balanza en la dirección inversa (Lee PN, 2012). Por todo ello es importante remarcar la necesidad de estimar correctamente el consumo de tabaco (historia reflejando edad de inicio, consumo y años del mismo, así como si ha dejado de fumar el momento del cese del hábito y el tipo de tabaco fumado), de esta manera se podría estratificar y comparar adecuadamente el riesgo por grupos o sexo.

5.2.2 Alcohol y cáncer

Existe evidencia sólida y consistente entre la asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer. Algunos tipos de cáncer relacionados son el de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, colorrectal y mama. También parece relacionado con el cáncer hepático (IARC, 2012; Roswall N y Weiderpass E, 2015). La clasificación del alcohol como carcinogénico se realizó inicialmente en 1988 (IARC 2012). Más recientemente, en 2010 se incluyó al etanol que es el mayor constituyente de las bebidas alcohólicas y a su metabolito el acetaldehído

como carcinogénicos para los humanos (IARC, 2012). Las bebidas alcohólicas además pueden contener diversos componentes también carcinógenos conocidos o de los que se sospecha que lo puedan ser, de forma constituyente o contaminante (Latino-Martel P, 2016; Pflaum T et al, 2016). Existen unos 18 compuestos carcinógenos (acetaldehído, acrilamida, aflatoxinas, arsénico, benceno, cadmio, etanol-etil-carbamato, formaldehído, furano, glifosato, plomo, 3-MCPD, 4-etilimidazol, N-nitrosodimetilamina, pugelona, ocratoxina A, safrol). Otros constituyentes que pueden poner en riesgo al consumidor de alcohol son el plomo inorgánico, arsénico, acetaldehído, cadmio y etil-carbamato, siendo posible mitigar su presencia con una buena manufactura del producto. En cualquier caso, debido al principal efecto del etanol, el riesgo de cáncer sólo puede ser reducido disminuyendo el consumo del mismo o disminuyendo la gradación de las bebidas consumidas (Pflaum T et al, 2016), aunque no está de más que se ha demostrado referente al alcohol, riesgo de cáncer de cavidad oral, faringe, esófago y cáncer de mama incluso con consumo ligero del éste (Bagnardi V et al, 2013).

Al igual que el tabaco, en nuestra población del estudio, el consumo de alcohol se encuentra en mayor porcentaje en los pacientes que desarrollan cáncer. La verdadera magnitud del consumo de alcohol puede verse influenciada por factores de confusión o asociados que podrían modificar o potenciar la génesis de las distintas neoplasias, como el tabaco, existiendo una frecuente exposición a ambas sustancias en algunos pacientes afectados de determinados tipos de cáncer o en relación al desarrollo de segundos tumores (Tabuchi T et al, 2015; Rehm J, 2015). En nuestra muestra el estudio de casos incidentes no presentó relación con el alcohol. Esto puede ser debido a que no se ha incluido individuos con un consumo activo de alcohol elevado (alcoholismo es criterio de exclusión del ensayo). Esto puede hacer que esté infravalorado en nuestra población el efecto de su consumo en cantidades elevadas y que se relaciona con la patogenia bien directamente de algunos tipos de cáncer o de patologías que pueden derivar en el mismo.

El análisis global entre los casos prevalentes e incidentes evidencia una asociación estadísticamente significativa con el consumo de alcohol, con mayor porcentaje de casos de cáncer en consumidores. Por sexos en hombres no se alcanza la significación estadística, sin embargo en mujeres alcanza el límite de la significación estadística. Al ajustar el análisis del consumo de alcohol entre mujeres y hombres por edades, esta asociación si se mostró significativa en las mujeres. Con la edad el consumo tiende a disminuir, siendo más frecuente en participantes más jóvenes. La metabolización del alcohol se lleva a cabo principalmente en el hígado, en un perfecto engranaje por dos enzimas, la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa. Estas enzimas son las responsables de esta cadena y se han descrito varios polimorfismos que se asocian a un mayor consumo de alcohol y patrones asociados (como un mayor riesgo de abuso) (Wall TL et al, 2016). Cuando se analiza a las pacientes con cáncer de mama que consumen alcohol, no se extraen resultados concluyentes, evidenciándose

diferencias entre mujeres de raza blanca y negra, lo cual se relacionaría con susceptibilidad genética y probablemente la existencia de distintos polimorfismos en los enzimas encargados del metabolismo del alcohol (Williams LA et al, 2016), estos polimorfismos pueden modular el riesgo de cáncer, aunque no se ha identificado ninguno específico que se pueda asociar específicamente con el cáncer de mama y, aunque los resultados con el cáncer de mama son controvertidos, si parece existir una cierta evidencia que relaciona al consumo del mismo con dicha patología, incluso con consumos bajos y con independencia el tipo de bebida alcohólica consumida, lo que otorgaría la evidencia de que el etanol es el principal factor causal; de todas formas, la existencia de otros compuestos presentes en algunas bebidas alcohólicas, podrían jugar un papel en ello o prevenir la aparición del cáncer. Si que algunos estudios relacionan el alcohol con la aparición de subtipos de cáncer con expresión receptor de estrógeno positivo y con cambios en el epigenoma a través de la nutrición (Scocianti C et al, 2014), estando implicado el alcohol también en la disregulación del sistema inmunitario a través de dichos mecanismos epigenéticos (Curtis et al, 2013; Meadows GG y Zhang H, 2015). Incluso cuando se consideran todas las causas de mortalidad atribuibles al alcohol, beber más de 10 gr de alcohol diario en mujeres o 20 gr en hombres durante su vida, puede llevar a un riesgo de magnitud no considerado aceptable para un comportamiento voluntariamente aceptable en las sociedades modernas (Rehm J, 2015).

5.2.3 Alimentación y cáncer

5.2.3.1 Adherencia a la Dieta Mediterránea

En relación a la Dieta Mediterránea, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en el análisis entre los tipos de cáncer y el grado de adherencia a la misma, sin embargo la proporción de casos nuevos de cáncer fue mayor en los hombres con peor adherencia a ésta. Además, se ha observado un efecto protector de dicha adherencia en hombres. La revisión de cerca de 1,7 millones de sujetos en un meta-análisis de estudios observacionales (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2015) que investigaron la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de cáncer, los principales resultados sugieren que la mayor adherencia se corresponde con un significativo menor riesgo de mortalidad global por cáncer. La adherencia a la Dieta Mediterránea se ha relacionado en la prevención primaria y secundaria de múltiples enfermedades como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes tipo 2 y algunas enfermedades neoplásicas (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2015). En este sentido el estudio PREDIMED ha mostrado que la Dieta Mediterránea puede

mejorar la salud cardiovascular y cognitiva (Estruch R et al, 2013) y en particular que un aumento en la frecuencia de consumo de nueces se asoció con la reducción significativa de muerte en población mediterránea con riesgo cardiovascular alto (Guasch-Ferré M et al, 2013). El concepto general de Dieta Mediterránea ha sido objeto de estudio para poder ayudar a establecer los mecanismos del beneficio de la misma, por lo tanto no sólo en función de sus nutrientes sino también de su contenido bioactivo (Davis C et al, 2015). Se ha propuesto desde diversas investigaciones el uso de biomarcadores que podrían mejorarla exposición alimentaria. Los alquilresorcinolos plasmáticos, el hidroxitirosol urinario y los metabolitos polifenólicos podrían ser biomarcadores útiles de los cereales integrales (Kyrø et al, 2014), el aceite de oliva virgen extra (Estruch R et al, 2013) y la ingesta de vino tinto (Arranz et al, 2012) respectivamente. En cualquier caso una dieta saludable, el control de la obesidad y las disminución del consumo tabáquico constituyen una diana bien establecida en la prevención del cáncer en Europa (Giacosa A et al, 2012).

➤ **Nueces**

En nuestro trabajo al observar las diferencias por sexo entre los individuos que desarrollaron cáncer durante el estudio y los que no, se aprecia en relación a las mujeres, que las que desarrollaron cáncer consumían menos frutos secos que las sanas. Dentro del estudio PREDIMED se ha publicado que en los participantes que consumían mayor cantidad de nueces se apreció un descenso del riesgo de mortalidad del 63%. También se ha relacionado de forma inversa a la frecuencia del consumo de nueces con distintas enfermedades crónicas prevalentes como la diabetes, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, cáncer y enfermedad coronaria (Guasch-Ferré M et al, 2013).

➤ **Vino**

Respecto a los hombres se puede observar un menor consumo de vino en los hombres que desarrollan la enfermedad frente a los no la desarrollan, asociándose su consumo a un factor protector (en el análisis ajustado por edad, sexo, tabaquismo, grupo de intervención, actividad física y por la ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales, lácteos, carnes, pescados, galletas, aceite de oliva y frutos secos). A pesar de que el papel del vino es controvertido. Entendiendo las dudas, hay suficiente unanimidad en los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino, en la enfermedad cardiovascular, diabetes, osteoporosis, puede que en enfermedades neurológicas y longevidad, no obstante estas observaciones no son tan entusiastas con el cáncer (Artero A et al, 2015). Entre todos los polifenoles del vino, resveratrol quizá es uno de los más conocidos, sin embargo el porcentaje de contribución a la actividad antioxidante del vino tinto fue inferior a otros polifenoles (Xiang L, 2014).

➤ **Pescado y grasas de origen marino**

Otro factor hallado como protector en los casos incidentes de cáncer de colon es la ingesta de pescado. El análisis por sexos arroja otros datos significativos, se ha asociado en los varones que desarrollaron cáncer de colon a una menor ingesta en la cantidad de lácteos mientras que en las mujeres que fueron diagnosticadas de cáncer de colon se detectó un menor consumo de pescado, frutas y frutos secos.

Estudios *in vitro* han descrito un aumento del efecto pro-apoptótico a través de sinergismo entre el 5-fluouracilo y el aceite de pescado que debe ser atribuido a la incorporación de ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) a la membrana celular, lo que altera su estructura en las células neoplásicas. Este hallazgo descrito *in vitro*, apoyaría la hipótesis de la posibilidad de inducir una vía pro-apoptótica con el aceite de pescado que aumentaría la susceptibilidad a los tratamientos quimioterápicos (Rani I et al, 2016). Además, el aceite de pescado actuaría a través de mecanismos que no sólo producen cambios en la composición lipídica de la membrana celular sino una alteración distintiva en la expresión de proteínas apoptóticas (Sharma G et al, 2016). Existen otros mecanismos implicados en la actividad antineoplásica de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) que hacen referencia a que los PUFAs tienen un espectro mayor de actividad con mecanismos que en ocasiones son complementarios en la inducción de apoptosis celular como la acción citotóxica capaz de mejorar la generación de radicales libres, peroxidación lipídica, alteración de la composición de la membrana celular e inducción de disfunción mitocondrial (Zhang C ET AL, 2015). Estudios *in vivo* en ratas han demostrado la protección de la grasa de pescado de la dieta contra cáncer de colon inducido y este efecto protector es mejorado con la adición de pectina, pese a lo cual los completos mecanismos subyacentes no han sido dilucidados por completo, planteando la hipótesis de que el aceite de pescado con el butirato que es un producto de la fermentación de pectina protege contra la iniciación del cáncer al disminuir la proliferación celular y aumentar la diferenciación. Esto indicaría que el efecto del butirato en la apoptosis y proliferación es dependiente del aporte de lípidos en la dieta. Estos resultados demuestran la presencia de una respuesta temprana coordinada de las células colónicas por la cual el aceite de pescado y butirato protegen contra la tumorigénesis en el colon (Hong MY et al, 2015). En humanos la reducción de la inflamación a través de la inhibición de la biosíntesis de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico y la modulación de la transcripción de factor de actividad, expresión génica y transducción de señales aumentan la sensibilidad a insulina y la fluidez de la membrana celular (Kantor ED et al, 2015). En humanos a través de un metanálisis que ha revisado estudios de caso control y cohortes, se reportó que el consumo de pescado disminuía significativamente el riesgo de cáncer de colon un 12%, con heterogeneidad en los estudios de caso-control pero no así en los de cohortes (Wu et al, 2012). En algunos estudios se ha descrito la asociación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) de origen marino con localizaciones específicas de los tumores en el

colon. Esto se ha relacionado con la potencial variación del microambiente bioquímico en el intestino grueso lo que contribuye a la heterogeneidad etiológica en la carcinogénesis, existiendo un número de bacterias, fermentación y proliferación más alta en el colon proximal así que la producción de ácidos grasos de cadena corta de la fermentación también varía en el tracto intestinal. De esta forma protegerían del desarrollo de cáncer en la mucosa del colon proximal mientras que el elevado pH medio puede atenuar o incluso revertir el potencial beneficio de los PUFAs (omega 3) en colon distal. Además existen otros factores añadidos a tener en cuenta, posibles contaminantes del pescado como mercurio, dioxinas o bifenilos policlorados (PCBs) que podrían contribuir a un mayor riesgo en el cáncer de colon distal. Esta hipótesis entre asociación inversa entre los PUFAs y el cáncer rectal está en línea con la hipótesis antiinflamatoria, ya que se ha mostrado una notable sobreexpresión de la enzima prostaglandina-endoperoxidasa sintetasa 2 en tumores localizados en el recto comparado con otras localizaciones en el colon. Esta enzima cataliza una reacción crucial que actúa como mediador entre inflamación y carcinogénesis. Los PUFAs pueden competir con esta enzima por lo que se ha hipotetizado con su papel en la prevención de la carcinogénesis en el recto. De acuerdo con esta hipótesis, el uso regular de aspirina se ha asociado de manera más fuerte a un menor riesgo de cáncer de recto que de cáncer de colon. Existe además un ensayo clínico fase III doble ciego randomizado que ha suplementado a sujetos de riesgo (familias con poliposis adenomatosa familiar a los que se había realizado colectomía con anastomosis ileorrectal) con PUFAs y hallaron que en el grupo de tratamiento en número total de pólipos presentó una reducción significativa del 22,4% y la suma de los diámetros de los pólipos disminuyó un 29,8% comparado con el grupo placebo (Song M et al, 2014). Un estudio muy numeroso que incluyó a 68.109 personas de los cuales 488 desarrollaron cáncer colorrectal. Se observó interacción significativa entre la suplementación con aceite de pescado y el sexo. Un aporte más elevado de aceite de pescado disminuyó el riesgo de cáncer colorrectal en hombres pero no en mujeres. En este estudio se halló disminución del riesgo de cáncer de colon pero no de recto. Una de las posibles hipótesis barajadas es la existencia de diferentes variaciones en los genes relacionados con inflamación que pueden modificar la asociación entre la ingesta de los ácidos grasos de cadena larga omega 3 y el riesgo de cáncer de colon y recto (Kantor ED et al, 2014).

En nuestro estudio en los casos incidentes de cáncer de colon se ha relacionado la ingesta significativamente con los niveles de ácidos grasos omega 3 de origen marino y la vitamina D, apreciándose un a mayor ingesta en los individuos que no han desarrollado la enfermedad.

➤ **Ácidos grasos y calcio**

Actualmente se está considerando en relación a estos hallazgos que los PUFAs omega 3 y la vitamina D o sus metabolitos pudieran actuar sinérgicamente con

suplementación combinada tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer. Los estudios en referencia a ambas sustancias lo apoyarían pero actualmente no hay estudios de sus interacciones en cualquier etapa de la carcinogénesis (Dyck MC et al, 2011). El análisis de la ingesta total de ácidos grasos omega 3 (de origen marino y no marino), determinó un significativo efecto protector de cáncer de colon en mujeres aunque no se observó dicho efecto en los hombres. Al separar por sexos, en las mujeres con cáncer de colon incidente se detectó una historia previa de menor consumo de pescado y mayor ingesta de sal.

➤ **Calcio y vitamina D**

También se detectó un efecto protector de la ingesta de vitamina D en el total de la población, con una $OR=0,848; IC_{95\%}(0,720-0,998); P=0,047$ tras ajustar el análisis por edad, sexo, grupo de intervención, tabaquismo y actividad física. El papel de la vitamina D en el mantenimiento de la salud músculo-esquelética es ampliamente aceptado, no obstante también parece claro que niveles bajos de vitamina D se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal y peor evolución de los pacientes con requerimiento de ingreso o cirugía. En modelos animales la deficiencia de vitamina D se asocia a colitis más severa pero está menos claro en estudios en humanos en los que no se ha demostrado inequívocamente que niveles bajos de vitamina D son una causa y no un resultado de enfermedad activa (Ghaly S y Lawrence I, 2014). El papel preciso de la vitamina D en la colitis es desconocido, aunque en cualquier caso la vitamina D regula el tráfico celular y la diferenciación, función de barrera y síntesis de péptidos antimicrobianos, procesos todos ellos que podrían ser protectores de enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer de colon (Meeker S et al, 2016).

La vitamina D no es realmente una vitamina sino precursor de potentes hormonas esteroideas que tienen amplias acciones en el cuerpo. El calcitriol regula numerosas vías celulares que podrían tener un papel en determinar el riesgo de cáncer y pronóstico (Feldman D et al, 2014). A través de la regulación de la expresión de múltiples genes a través de diversos mecanismos induce la diferenciación, controla el metabolismo de detoxificación y el fenotipo celular, sensibiliza las células a la apoptosis e inhibe la proliferación de células de carcinoma de colon humanas cultivadas. Consistentemente el calcio y algunos de sus derivados disminuirían la tumorigénesis intestinal en modelos animales. En humanos los datos sugieren protección del calcio respecto al cáncer de colon (Wu S et al, 2015; Slattery ML et al, 2008), pero para garantizar esto último deberían desarrollarse ensayos bien diseñados a larga escala (Pereira F et al, 2012).

El balance energético, adiposidad, inflamación y vitamina D han sido correlacionados con la leptina y su receptor y también han sido correlacionados con el cáncer de colon (Slattery ML et al, 2003; Slattery ML et al, 2008). Estos datos sugieren un entendimiento entre los receptores de vitamina D y la contribución de la leptina y su receptor a la contribución antiinflamatoria inducida por probióticos

lo que podría ser de interés de cara a desarrollar nuevos tratamientos en cáncer de colon asociado a colitis y especialmente en el carcinoma colorrectal (Wu S et al, 2015; Slattery ML et al, 2008).

➤ **Sal**

Existen estudios experimentales que vinculan un efecto carcinogénico a la sal a través de una acción sinérgica con la infección por *Helicobacter pylori*, añadido a algunos factores independientes como un aumento en la tasa de proliferación celular y mutaciones endógenas. Existen múltiples estudios epidemiológicos que relacionan el exceso en la ingesta de sal con el cáncer gástrico, en particular se ha descrito en un meta-análisis un fuerte efecto adverso del total de la ingesta de sal y comidas ricas en sal con el riesgo de cáncer en población general (D'Elia L et al, 2012; D'Elia L et al, 2014). En cualquier caso, existe evidencia de que añadir sal a la comida se asocia con un aumento de la mortalidad relacionada con cáncer en hombres mayores (Golledge J et al, 2015).

➤ **Fruta**

En este estudio se ha detectado en las mujeres como factor de protección de cáncer de colon a la ingesta de frutas. Es sabido que las dietas ricas en fruta y verdura han demostrado disminuir el riesgo de cáncer (Buil-Cosiales P et al, 2014; Yasuda MT et al, 2017) y específicamente de algunos subtipos de cáncer (Chuang SC et al, 2014). Se ha descrito una asociación inversa entre la ingesta diaria de fibra y el riesgo de cáncer de mama (Aune D et al, 2012). Frutas, vegetales, legumbres y cereales son las fuentes principales de fibra de la dieta. Algunos investigadores han discutido la idea de que no sólo el contenido de fibra sea la única razón de su efecto preventivo, sino que diferentes componentes presentes en su matriz natural pueden tener un papel relevante e incluso más importante que el contenido de fibra en si. Esta posibilidad aumenta el interés de determinar simultáneamente el papel de los alimentos ricos en fibra y no sólo la ingesta de la misma (Chuang SC et al, 2012).

Se ha evaluado a través de un estudio prospectivo la sugerencia de que los individuos con mayor ingesta de fibra presentaban un menor riesgo de adenoma colorrectal incidental y cáncer de colon distal y que este efecto de la fibra de la dieta principalmente proveniente de la fruta y cereales, se podría iniciar temprano en el proceso de carcinogénesis colorrectal. Los resultados globales de este estudio prospectivo de cohortes mostraron una asociación inversa entre la ingesta de fibra particularmente proveniente de cereales y fruta y el riesgo de adenoma incidental, de manera importante esta reducción fue incluso evidente para adenomas avanzados los cuales tendrían un mayor riesgo de progresión a cáncer colorrectal. En relación al cáncer de colon se determinó una modesta relación inversa en la reducción del riesgo en relación a la ingesta de fibra, la cual fue estadísticamente significativa para el cáncer de colon distal. A través de este estudio se puede

establecer una disminución del riesgo con la ingesta de fibra proveniente de cereales y fruta, no así con la proveniente de vegetales o legumbres, pudiendo atribuirse estas diferencias al tipo de fibra ya que la de los cereales es altamente insoluble, lo que permitiría unirse a carcinógenos y reducir el tiempo de tránsito. Alternativamente, los beneficios de este tipo de fibra serían atribuibles a fibra de origen integral más que a la ingesta de la fibra de cereales no integrales (Kunzmann A et al, 2015). El estudio prospectivo de cohortes EPIC (Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) incluyó alrededor de medio millón de participantes de 10 países europeos. El riesgo de cáncer de tracto digestivo superior presentó una asociación inversa con la ingesta proveniente de la fruta pero no de la de origen vegetal. El riesgo de cáncer colorrectal se asoció inversamente a la ingesta de fibra proveniente de fruta, origen vegetal y con la ingesta total de fibra. El riesgo de cáncer de pulmón se asoció inversamente con la ingesta de fruta (aunque esto sólo en fumadores activos) pero no se asoció con la ingesta de fibra de origen vegetal. El riesgo de cáncer de hígado se asoció inversamente con la ingesta total de fibra y se describió una asociación inversa en el límite entre la ingesta de fibra y el riesgo de cáncer de mama. Se analizaron otras 9 localizaciones (estómago, tracto biliar, páncreas, cérvix, endometrio, próstata, riñón, vejiga y linfoma) que no presentaron asociaciones significativas referentes a la ingesta de fibra global o proveniente de vegetales o fruta (Bradbury KE et al, 2014).

La diferencia entre la fibra proveniente de la fruta puede verse definida por la existencia de otros compuestos añadidos que pueden ser biológicamente activos. El estudio en un modelo in vivo en ratones con el zumo de manzana que contiene un espectro específico de polifenoles no mostró actividad biológica preventiva. La mayoría de estudios in vivo con un solo componente son limitados y presentan relaciones complejas, por lo que se enfatiza el hecho de ingerir la fruta en si (Koch TC et al, 2009). A pesar de haberse remarcado la potencial utilidad de los extractos de zumo de manzana o de bayas en cáncer de colon, debería realizarse correctamente a través de ensayos clínicos en pacientes con cáncer de colon en los que esos efectos podrían ser esbozados (Jaganathan SK et al, 2014).

El grupo que incluye a las bayas ha sido ampliamente señalado en relación a las propiedades biológicas atribuidas a varios de sus componentes fenólicos (Schreckinger ME et al, 2010; Seeram NP, 2008). Las bayas comestibles son fuentes ricas en compuestos bioactivos como antocianinas y glucósido flavonoides (Zafra-Stone S et al, 2007) que son los responsables de su color rojo, violeta, morado y azul y varios ácidos orgánicos y fenólicos (Puupponen-Pimiä R et al, 2005) que tienen propiedades antimicrobianas frente a patógenos humanos, y reseñar que la flora microbiana de la boca puede metabolizar las antocianinas de las moras (Mallery SR et al, 2011). Los estudios muestran que los efectos anticancerígenos de las bayas bioactivas son parcialmente mediados a través de la capacidad de interactuar, reducir y también reparar el daño producido por el estrés oxidativo y la inflamación. Además pueden regular enzimas metabolizadoras

varios factores de transcripción y crecimiento, citokinas inflamatorias y vías de señalización celular de la proliferación de células neoplásicas, apoptosis y angiogénesis tumoral (Pappas E y Schaich K, 2009, Bishayee A et al, 2016). También sensibilizar las células tumorales hacia los agentes quimioterápicos inhibiendo vías que llevan a resistencia al tratamiento y pueden proporcionar protección de las toxicidades asociadas a dichos tratamientos (Bishayee A et al, 2016). Tratando de poder determinar su actividad, se ha detectado en un estudio una disminución en la excreción urinaria de marcadores de estrés celular en individuos diagnosticados de esófago de Barrett que consumían moras (Kresty LA et al, 2006). Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre la ingesta de antioxidantes provenientes de la fruta y la morbilidad por enfermedades ligadas a la oxidación como el cáncer, diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Scalzo J et al, 2005). Actualmente existe evidencia preclínica y datos que apoyan el concepto de que las bayas y algunos de sus componentes individuales tienen eficacia quimiopreventiva para cánceres de cavidad oral, esófago y colon y parece que también frente al cáncer gástrico (Bishayee A et al, 2016). Otra de las frutas más estudiadas es la uva. El compuesto bioactivo más estudiado es el resveratrol, del cual se ha visto que potencia al extracto de la semilla de uva (Grape seed extract, GSE) que puede inducir apoptosis en células de cáncer de colon (Reddivari L et al, 2016). La granada es otra de las frutas prometedoras y algunos ensayos clínicos han evaluado el efecto de su zumo frente al cáncer de próstata. En uno de estos ensayos se encontró que su consumo regular disminuyó la progresión de enfermedad al aumentar el tiempo de duplicación del PSA; los investigadores demostraron que el análisis post-tratamiento mostró una disminución en la proliferación celular y aumentó la muerte celular en las células tumorales (Pantuck AJ et al, 2006). Todos estos compuestos bioactivos tienen prometedores efectos quimiopreventivos en varios tipos de cáncer debido a sus acciones directas o indirectas, incluyendo a las vía Wnt de las células madre o Stem cells. Si se entendiera el papel de estas Stem cells en el cáncer de colon inducido por la dieta, esto ayudaría al desarrollo de estrategias o agentes frente a dianas terapéuticas (Kasdagly M et al, 2016).

➤ **Microbiota**

Como se ha mencionado con anterioridad, en el intestino existen microbios a los que ofrece un sitio protegido, cálido y rico en nutrientes. La microbiota intestinal ayuda a los humanos en la digestión de los carbohidratos complejos, les proporciona factores esenciales no nutricionales y ocupa nichos ecológicos que de otra forma estarían colonizados por microorganismos patogénicos. El sistema inmunitario tolera esta microbiota, existiendo evidencia de que el desarrollo de los componentes inmunitarios intestinales y extraintestinales requieren a la microbiota intestinal (Zitvogel L et al, 2015). Existe una relación fascinante entre la comida, la

inmunidad y la microbiota, muchos de los componentes alimentarios alteran estas interacciones. La microbiota y su maquinaria producen una miríada de metabolitos que sirven como importantes mensajeros ente la dieta, inmunidad y el huésped. Los ácidos grasos de cadena corta afectan la respuesta inmunitaria y la integridad epitelial y muchos comensales y sus metabolitos son requeridos para obtener nutrientes de la comida y mantener la homeostasis intestinal (Tilg H y Moschen AR, 2015). Se piensa que la microbiota tiene capacidad para interactuar con los factores alimentarios y promover inflamación crónica y cáncer de colon a través de estas influencias, siendo estas interacciones en el momento actual un campo de investigación (Keku TO et al, 2015). La identificación de las bacterias asociadas al cáncer de colon y el entendimiento de la contribución del metabolismo microbiano en la salud y en la enfermedad es un desafío, no obstante la comprensión de las complejas interacciones ente la microbiota intestinal, la dieta, el sistema inmunitario del huésped y la genética del individuo será crítico para poder desarrollar más terapias personalizadas y acercamientos para tratar la enfermedad (Belcheva A et al, 2015).

En este trabajo hubiera sido muy interesante poder haber analizado los datos de la microbiota de sus participantes e incluir su análisis en esta tesis, pero no había sido incluido en los objetivos de este estudio.

➤ **Cereales integrales**

En nuestro estudio se observó como factor de protección de cáncer de pulmón a la ingesta de cereales. Anteriormente se ha nombrado a los mismos al referirnos a la fibra y la fruta. Parece ser que los cereales integrales en contraste con los refinados mantienen todos sus componentes entre los que se encuentra no sólo la fibra sino los fitoquímicos y antioxidantes. Se ha descrito una reducción significativa del riesgo de cáncer de colon tras la ingesta de cereales integrales. Se ha determinado un marcador sérico que permite una mejor determinación de la ingesta de estos cereales. El alquilresorcinol es un lípido fenólico que se encuentra exclusivamente en el salvado de trigo y el centeno, que no se afecta por el procesamiento alimentario y que puede ser medido en plasma con moderada validez y reproductibilidad, habiéndose analizado sus niveles plasmáticos e identificándose los niveles plasmáticos altos del mismo con una reducción del cáncer distal pero no del proximal o rectal (Kantor ED et al, 2015). El beneficio de los cereales integrales es debido tanto a su composición en fibra como a sus compuestos bioactivos que se pierden durante el refinamiento (Fardet A, 2010; D'Alessandro A et al, 2016)

➤ **Carne roja y procesada**

Otro de los hallazgos que se han determinado en nuestra muestra es la determinación de la ingesta de carnes como factor de riesgo para cáncer de mama.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la carne roja como la carne que se refiere a la carne de los músculos de los mamíferos, incluyendo Carne de vaca, ternera, cordero, caballo y cabra. La carne procesada se refiere a la carne que ha sido transformada a través de salazón, se ha curado, fermentado, ahumado u otros procesos que aumentan el sabor o mejoran la conservación. Muchas de las carnes procesadas contienen cerdo o ternera, pero las carnes procesadas pueden contener otras carnes rojas como despojos de aves de corral o productos cárnicos como la sangre. Ejemplos de carne procesada incluyen las salchichas de Frankfurt o hot dogs, jamón, salchichas o carne de enlatada o cecina y preparaciones basadas en carne (WHO/IARC). Tras una revisión realizada por la IARC a través de un grupo de 22 expertos de 10 países, se publicó una de sus monografías en las que se clasificó al consumo de carne roja como probablemente carcinogénico para los humanos, basándose en la limitada evidencia de que el consumo de carne roja causa cáncer en humanos y la fuerte evidencia mecanística a favor del efecto carcinogénico. Esta asociación ha sido vista fundamentalmente para cáncer colorrectal pero también para cáncer de páncreas y próstata. La carne procesada fue clasificada como carcinogénica para los humanos basado en la suficiente evidencia de que su consumo produce cáncer colorrectal.

El consumo de carne varía ampliamente entre países desde un pequeño porcentaje hasta el 100% de la gente que consume carne roja dependiendo del país y de alguna forma menor proporción de carne procesada. Los expertos consideran que cada 50 gramos de porción de carne procesada ingerida diariamente aumenta el cáncer colorrectal un 18%: Para un individuo el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal por el consumo de carne procesada permanece pequeño, pero este riesgo aumenta con la cantidad de carne consumida (WHO/IARC, 2015). Existen 14 estudios prospectivos sobre la carne roja en 31.552 casos y 12 estudios prospectivos sobre carne procesada que han sido incluidos en un meta-análisis, con un riesgo significativo para la ingesta tanto de carne roja como procesada (Guo J et al, 2015). Muchos estudios epidemiológicos sugieren que una gran ingesta de carne, especialmente procesada se asocia a un riesgo aumentado de cáncer colorrectal. Existe razones potenciales para la asociación entre una alta ingesta de carne y el riesgo de cáncer colorrectal que incluyen algunos productos químicos contenidos en la carne o generados por el procesado o cocinado (Boada LD et al, 2016). Desde la publicación del informe de la OMS en 2015, se ha manifestado como un asunto pendiente a la necesidad de establecer el papel de los carcinógenos conocidos o sospechosos contenidos en las carnes no procesadas o sin cocinar así como la influencia de su cocinado. Finalmente, sería también altamente recomendable desarrollar nuevos estudios epidemiológicos para elucidar si el consumo de carnes blancas como el cerdo o el pavo están positiva o inversamente relacionados con el aumento del riesgo de cáncer colorrectal y otros tipos de cáncer (Domingo JL y Nadal M, 2017). En dietas con un mayor aporte proteico proveniente de carnes como el pavo, conejo, pescado o huevos se apreció un riesgo

de cáncer menor (Becerra-Tomás N et al, 2016). Una alta y frecuente ingesta de carne roja durante la infancia se asocia a una menor edad de la menarquia, mientras que una mayor ingesta de pescados grasos se asocian a una mayor edad de aparición de la misma (Jansen EC et al, 2016). La mama es particularmente vulnerable a las influencias carcinógenas durante la adolescencia debido a la rápida proliferación de las células mamarias y la falta de diferenciación terminal. Se ha descrito que un mayor consumo de carne roja en la adolescencia estaba asociado a elevadas tasas de cáncer de mama premenopáusico, aunque no postmenopáusico. Además, la ingesta de carne de pavo se asoció a un menor riesgo de cáncer de mama global. Cambiar la ingesta de carne roja por la combinación de carne de pavo, pescado, legumbres y nueces en la adolescencia podría ayudar a disminuir el riesgo de cáncer especialmente en los años de premenopausia (Farvid MS et al, 2015). Al contrario, también se ha descrito la asociación negativa de que en la adolescencia y adultos jóvenes, una dieta caracterizada por la ingesta de bebidas azucaradas, harinas refinadas, carne roja y procesada y margarina acompañado de una baja ingesta de verdura de hoja verde, crucíferos, verdura y café podría aumentar la incidencia de cáncer de mama en premenopausia (Harris HR et al, 2017).

Las tasas de incidencia del cáncer de mama varían según la etnia; en USA, a través de un estudio que dividía a pacientes entre mujeres hispanas y mujeres blancas no hispanas, se ha podido identificar diferencias en la incidencia de cáncer teniendo mayor incidencia las mujeres blancas no hispanas y las hispanas la tasa menor. A pesar de menor tasa, el grupo de las mujeres hispanas se asociaron a un diagnóstico con enfermedad en fase más avanzada y tumores con receptor de estrógeno negativo. La distribución de factores de riesgo como la historia reproductora, consumo de alcohol y uso de terapia hormonal sustitutiva en la menopausia podría explicar parcialmente la disparidad en la incidencia, pero no toda ella. Se determinó que las dietas ricas en atún podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres blancas no hispanas y posiblemente en hispanas. Se determinó que una mayor ingesta de carne procesada pudo aumentar el riesgo en mujeres hispanas (Kim AE et al, 2016). Aunque parecen existir diferentes comportamientos y factores de riesgo por cuestiones étnicas, se requeriría la realización de estudios bien diseñados que permitieran claramente identificar los factores de riesgo y las posibles susceptibilidades genéticas y/o individuales. No obstante, no está de más resaltar que este estudio fue realizado en USA, en el que hay grandes diferencias entre las clases sociales y poder adquisitivo que podría interferir a la hora de determinar el tipo de consumo de alimentos así como una dispar cobertura sanitaria que podría justificar un diagnóstico de enfermedad más avanzado en el grupo de hispanas si éste grupo tiene un menor acceso sanitario. De cualquier modo, en el momento actual existen algunos estudios que tratan el efecto de los alimentos en los supervivientes de cáncer. Una dieta rica en frutas, verdura, cereales integrales y pescado y al mismo tiempo baja en carne roja o procesada así

como también baja en cereales refinados se ha asociado a una disminución en las tasas de mortalidad en los supervivientes de cáncer colorrectal y mama (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2015). La revisión sistemática de los meta-análisis aporta evidencia de que la adherencia a la Dieta Mediterránea está asociada a una disminución global del riesgo de mortalidad por cáncer así como a una disminución en la incidencia de cáncer colorrectal, mama, gástrico, próstata, hígado y tumores de cabeza y cuello. Si se tiene en cuenta todas las observaciones que reportan un beneficio de la Dieta Mediterránea, parece razonable promoverla (Schwingshackl L y Hoffmann G, 2015).

➤ **Grasas de la dieta. Aceite de oliva virgen extra**

Al analizar por grupos de nutrientes en nuestra muestra no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la ingesta de hidratos de carbono, proteínas e ingesta global de grasas. Al separar la composición de las grasas y valorar el riesgo de cáncer, se ha observado que los participantes con una ingesta de grasas saturadas mayor del 10% de la ingesta calórica tenían un riesgo mayor.

El perfil lipídico de la dieta es importante. Mientras que las grasas saturadas se sabe que son perjudiciales para la salud, el estudio de los componentes del aceite de oliva virgen extra (básico en la Dieta Mediterránea) tienen efectos positivos en los parámetros metabólicos como las lipoproteínas plasmáticas, daño oxidativo, función plaquetaria y actividad antimicrobiana (Pampaloni B et al, 2014). Hay fuerte evidencia en modelos celulares de que la combinación de polifenoles derivados del olivo, y en concreto extraídos de la hoja del olivo son capaces de modular e interactuar con vías moleculares capaces de inhibir la progresión y desarrollo de cáncer (Boss A et al, 2016). Una dieta rica en aceite de oliva aporta un efecto beneficioso reduciendo la presión arterial y previene el cáncer de colon y mama comparado frente a una dieta pobre en consumo de aceite de oliva (Waterman E y Lockwood B, 2007). Es sabido que el aceite de oliva contiene componentes fenólicos a los que se vincula con dicha acción antineoplásica (Owen R. W et al, 2000), destacando entre estos el 5-hidroxitirosol por sus elevadas propiedades antioxidantes (Visioli F et al, 1998) o el oocantol que inhibe a la ciclooxigenasa 1 y 2 (Beauchamp GK et al, 2005; Pampaloni B et al, 2014). Los compuestos fenólicos del aceite de oliva virgen extra pueden, a través de mecanismos epigenéticos tanto in vitro como in vivo, aportar un nuevo camino tanto en el tratamiento como en la prevención del cáncer de colon (Di Francesco A et al, 2015). Existen meta-análisis que correlacionan el consumo de aceite de oliva y Dieta Mediterránea en humanos con protección de cánceres de origen digestivo, próstata y mama (Psaltopoulou T et al, 2011). Este papel del aceite de oliva virgen extra no sólo se limita a ser un aporte de antioxidantes en crudo a través de la Dieta Mediterránea, sino a la protección funcional activa que otorga a otros alimentos durante el cocinado. Algunas modificaciones e

interacciones positivas con otros componentes (carotenoides, PUFAs omega 3 y proteínas) ocurren y el aceite de oliva virgen extra puede mejorar su calidad nutricional y efectos anticarcinogénicos lo que se ha demostrado en mezclas de tomate con aceite de oliva virgen extra (Sacchi R et al, 2014).

5.2.4 Actividad física y cáncer

El ejercicio físico se ha demostrado que disminuye el riesgo de cáncer de mama, colon y próstata (Ma H et al, 2016; Kyu HH, 2013; Kruijzen-Jaarsma M et al, 2013; Rundqvist H et al, 2013; Furue et al, 2008), se ha asociado a un aumento en supervivencia y reducción de las recaídas en enfermos que padecieron cáncer (Bigley AB y Simpson RJ, 2015). El mecanismo por el cual esto ocurre no es del todo conocido, planteándose que pudiera encontrarse ligado al control del peso, mejora del sistema inmunitario y mejor control de las hormonas endógenas (Kruijzen-Jaarsma M et al, 2013). Además, en las personas que han padecido cáncer parece que, en la fase de rehabilitación, ayuda a modular la inflamación y el control inmune, por lo que está ganando fuerza en este terreno (Kokila G y Smitha T, 2017). En mujeres se ha descrito una asociación inversa entre la actividad física y la mortalidad por todas las causas, específica para cáncer de mama y eventos relacionados con éste (Lahart IM, 2015). La relación inversa parece ser además más importante cuando el ejercicio físico es más intenso (Ma H et al, 2016) y además está relacionada con el desarrollo de las mujeres, ya que altos niveles de ejercicio físico durante la infancia y adolescencia (5-19 años) se asocian inversamente con el riesgo de cáncer de mama (Niehoff NM et al, 2017); el promedio en la reducción del riesgo de cáncer de mama asociado con la actividad física en distintas edades se ha cuantificado en 16% para la adolescencia, 8% en adultos jóvenes, 15% para edad media, y 17% para edades de 50 o mayores (Lynch BM et al, 2011). El hecho de conocer estos datos y la posibilidad de disminuir el riesgo de cáncer de mama a través del ejercicio físico apoya la necesidad de promover estilos de vida saludables e iniciar la prevención de esta patología lo antes posible (Colditz GA et al, 2014). El ejercicio regular a largo plazo es el que parece que se asocia con mejores efectos como la disminución de la inflamación que reduciría la inflamación crónica asociada a muchos procesos. Esto parece relacionado con la disminución de la masa grasa, liberación de catecolaminas, secreción de citocinas anti-inflamatorias e inhibición de las citocinas inflamatorias. El ejercicio además modula el sistema inmunitario, asociándose no sólo a un aumento en el número de células, sino que en el ejercicio crónico regular, se aprecia un aumento de células NK (natural killer) e incluso inmediatamente después de acabar de realizar ejercicio, sin que haya dado tiempo a aumentar el

número de células, se aprecia un aumento en la actividad citotóxica de algunas de ellas como los linfocitos T (Kokila G y Smitha T, 2017).

El análisis descriptivo de la nuestra población refleja que la actividad física es mayor en hombre que en mujeres. El grupo de mayor actividad física (> 230 MET.min/día) es el que mayor adherencia a la dieta mediterránea presenta, siendo el grupo con más hábitos de vida saludables. El grupo de mayor IMC es el que se asocia a una vida más sedentaria. No se ha detectado ninguna asociación de la actividad física con el tipo de cáncer padecido en la población total, ni al diferenciar entre hombres y mujeres.

5.2.5 Exposición al sol o al calor y cáncer

En nuestra muestra se ha revisado la asociación entre la exposición solar y al calor y el cáncer durante la vida de los participantes. Se valoró la actividad profesional de los individuos en función de categorías profesionales, siendo las profesiones de mayor exposición solar las relacionadas con la agricultura y ganadería y los trabajos en el mar. Estas profesiones son las que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar un cáncer dermatológico con un importante aumento del riesgo de hasta 4,3 veces frente a las demás profesiones.

El riesgo de cáncer no sólo se refiere a los cánceres dermatológicos, sino que tras valorar la exposición al calor o al sol, se apreció un mayor porcentaje global en los individuos con profesiones de mayor exposición al calor o al sol frente a los que no tenían este tipo de profesión. El grado de exposición también es significativo ya que se halla una mayor tendencia a padecer más número de cánceres en el grupo de mayor exposición. Además, se ha detectado un mayor riesgo de hasta 7 veces superior, de cáncer de pulmón en este grupo de mayor exposición al calor y al sol, en los individuos con profesiones de mayor exposición al calor o al sol frente a los que no tenían este tipo de profesión.

El cuerpo humano genera calor capaz de aumentar la temperatura corporal alrededor de 1°C por hora, aunque normalmente este calor se disipa gracias al sistema termo-regulador (Gómez C. R, 2014). La exposición ambiental a las altas temperaturas puede resultar en diversas anormalidades de menor a mayor gravedad e incluso acabar en un fallo multiorgánico por golpe de calor (Atha WF, 2013; Pryor RR et al, 2015; Pryor RR et al, 2015). Normalmente, la actividad física o deporte se pueden desarrollar en ambientes cálidos sin que haya daño, aunque los individuos que son expuestos a condiciones ambientales de calor tienen mayor riesgo de padecer estas complicaciones que incluyen desde edema hasta el mencionado previamente golpe de calor con disfunción profunda del SNC y que asocia además hipertermia fallo del control térmico (Pryor RR et al, 2015).

Recientes meta-análisis aportan documentación consistente de un mayor riesgo de carcinoma escamoso de la piel en personas que trabajan al aire libre, quedando demostrada la asociación entre la exposición solar ocupacional a la radiación ultravioleta y el carcinoma escamoso de piel (Fartasch M et al, 2012). En referencia al melanoma, se ha postulado la posible existencia de dos vías que induzcan al cáncer, una por una exposición solar temprana y promovida por la exposición solar intermitente o por factores del huésped y la otra vía en personas sensibles a la exposición solar crónica con acumulación progresiva en los sitios de futuros melanomas (Armstrong BK y Cust AE, 2017). En pacientes con melanoma la exposición solar ha sido valorada en relación al pronóstico, sin resultados concluyentes que no muestran que la exposición solar tenga un efecto causal directo en el pronóstico del melanoma, señalando que factores de confusión que incluyen a la vitamina D podrían tener un papel (Gandini S et al, 2016). La exposición global en sí tiene unos riesgos y otros beneficios por ejemplo en enfermedad cardiovascular, Alzheimer, miopía y degeneración macular, diabetes y esclerosis múltiple, por lo que se ha recomendado cambiar el mensaje general de evitar la exposición solar a evitar la exposición que provoque quemaduras solares (Hoel DG et al, 2016).

El código Europeo contra el cáncer define que la exposición solar es un factor de riesgo modificable por el comportamiento individual, evitando la exposición solar en las horas de excesiva radiación (habitualmente horas centrales del día). Se reconocen los beneficios del sol en la producción de vitamina D que se pueden obtener evitando esta sobreexposición solar y el uso de camas solares. Tras juntar toda la revisión científica, el mensaje es contundente: “Evita demasiado sol, especialmente en niños. Usa protección solar, no utilices camas solares” (Greinert R et al, 2015).

5.3 Características genéticas y cáncer.

5.3.1 Variantes genéticas determinadas por sondas Taqman

El rs7799039 (-2548 G>A) del gen de la leptina ha sido determinado mediante sondas Taqman, pero se comenta en el punto 5.3.2 junto a las otras variantes analizadas en dicho gen que han sido seleccionadas del chip de Illumina.

5.3.1.1 PPAR

Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (**PPAR**). Los **PPAR** (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) han adquirido un extraordinario protagonismo en genómica funcional debido a su elevada capacidad de regulación de la expresión de diversos genes y a sus efectos pleiotrópicos. Son una familia de receptores nucleares que, una vez activados por ligandos específicos, actúan como factores de transcripción que modulan la expresión de diversos genes. Las acciones y efectos colaterales de los agonistas de PPAR dependen de su unión con diversas moléculas que actúan como correpressoras o coactivadoras (Laganà AS et al, 2016). El gen PPAR gamma (PPARG) está localizado en el cromosoma 3 (región p25.2), y ha sido asociado con la regulación de la sensibilidad a la insulina y la diabetes, con la homeostasis lipídica y con el desarrollo de la obesidad. PPAR α se expresa principalmente en el tejido adiposo marrón, músculo esquelético, corazón, hígado y mucosa intestinal. PPAR β/δ está presente en el hígado en particular, en el intestino, riñón, tejido adiposo abdominal y músculo esquelético. PPAR γ es el que se ha estudiado más extensamente y se expresa en ambos tejidos adiposos (blanco y marrón), en el hígado, bazo e intestino grueso (Laganà AS et al, 2016). Se han descrito diversos polimorfismos en el PPAR gamma 2, y el Pro12Ala (rs1801282) ha sido el que ha despertado un mayor interés en su asociación con los factores del síndrome metabólico (Mansoori A et al, 2015; Gouda HN et al, 2010). También se ha descrito su participación e implicación en la regulación de la transición epitelio-mesénquima y la interacción con las stem cells en cáncer de colon, aunque los mecanismos siguen siendo desconocidos (Zhang Y et al, 2014). Existen trabajos que asocian el alelo 12Ala con la protección a algunos tipos de cáncer como el de colon o el de mama (Wei Z et al, 2015; Mao Q et al, 2013), aunque podría ser factor de riesgo para otros tipos de cáncer como el gástrico o el de páncreas (Zhao J et al, 2015; Fesinmeyer MD et al, 2009).

En el estudio PREDIMED observamos una menor frecuencia del alelo 12Ala entre los participantes que fueron diagnosticados de cualquier tipo de cáncer,

en la línea del efecto protector descrito para el cáncer de colon y mama, pero el escaso número de casos diagnosticados de cáncer gástrico y de páncreas nos impide valorar su posible efecto de riesgo para éstos.

Sin embargo, al segmentar la población en diabéticos o no, sí observamos el efecto protector del alelo 12Aa frente al diagnóstico de cáncer global en nuestro estudio, aunque no observamos una interacción entre el polimorfismo y la diabetes. Recientemente se ha planteado una posible interacción del PPARG con la diabetes en el desarrollo del cáncer de colon debido a cambios en la regulación de la vía de la Wnt/beta-catenina, la cual podría explicar la diferencia que observamos entre los participantes diabéticos y los no diabéticos con la variante PPARG Pro12Aa (Lecarpentier Y et al, 2017).

5.3.1.2 PPARGC1A

El **coactivador enzimático PPAR 1 alpha (PPARGC1A o PPARGC-1 α)** es necesario para que el PPARG desempeñe su función, es un factor regulador multifuncional. Actúa como un interruptor molecular para múltiples procesos celulares, incluyendo biogénesis y respiración mitocondrial, gluconeogénesis y transporte de glucosa, glicogenólisis, oxidación de ácidos grasos, remodelación peroxisomal, cambio de tipo de fibra muscular y fosforilación oxidativa. El gen del PPARGC1A está localizado en la región 4p15.1 y se ha relacionado en la regulación de genes asociados al metabolismo energético y ejerce efectos antiinflamatorios (Wu H et al, 2016; Moller DE y Berger JP, 2003). Además, este gen ha sido relacionado en un rol dinámico con el desarrollo del cáncer, implicado tanto en funciones pro y anticáncer como el metabolismo oxidativo, anabolismo celular, regulación del consumo de glucosa, interviniendo en el control de la supervivencia celular, en la angiogénesis y en la capacidad de metástasis (Girnun GD, 2012). Aunque la variante funcional estudiada en esta tesis (rs8192678) no ha sido relacionada con el cáncer en ningún trabajo previo, existen otros polimorfismos de dicho gen que han sido descritos y relacionado con esta enfermedad, con el riesgo de desarrollar cáncer de colon o con su progresión, con la agresividad del cáncer de próstata, y se ha descrito que la expresión de este gen actúa como un supresor tumoral en el hepatocarcinoma (Alix-Panabières C et al, 2017; Canto P et al, 2017; Liu R et al, 2017; Cho YA et al, 2017). En nuestra población describimos en efecto protector del alelo 482Ser para el desarrollo global de cáncer y especialmente en el de colon. Serían necesarios más estudios en otras poblaciones para poder replicar y confirmar el efecto descrito en relación a este polimorfismo.

5.3.1.3 PYY

Estudios in vivo relacionan al péptido YY (PYY) con la alimentación. Este péptido es codificado por el gen PYY, siendo un factor endocrino digestivo que circula después de la ingesta (Seip RL et al, 2008). Este péptido está implicado en el control de la ingesta, habiendo sido publicado que en roedores disminuye la ingesta y la ganancia de peso, siendo este mecanismo discutido en la actualidad (Tschöp M et al, 2004).

En ratones se ha relacionado con el control de la secreción de insulina al ser expresado por las células β de los islotes. Este estudio refleja que el aumento de la secreción de insulina y de la sensibilidad a glucosa no sólo reduciría el tejido adiposo sino que aumentaría también la tasa de intercambio respiratorio, lo que le otorgaría un papel en la modulación de la homeostasis del control de la glucosa (Shi YC et al, 2015).

Estudios en mujeres caucásicas han relacionado un SNP del gen PYY con las medidas antropométricas y otro con obesidad infantil y en hombres de India con obesidad severa (Friedlander et al, 2010). Estos hallazgos plantean la hipótesis de que la obesidad no sólo está definida por el IMC o perímetro abdominal, sino que es un fenotipo complejo que puede deberse a la influencia de la variante sobre otros rasgos de la obesidad, por lo que se ha revisado la asociación de los polimorfismos comunes del gen PYY y la obesidad (Hung CC et al, 2004; Torekov SS et al, 2005; Lavebratt C et al, 2006; Friedlander Y et al, 2010). La obesidad, está relacionada también con la herencia genética de cada individuo. La investigación de la variabilidad genética en la predisposición individual hacia la misma es una cuestión de estudio. Se ha señalado que la variación genética de PYY contribuye a la susceptibilidad a la obesidad, pudiendo a través de la variabilidad genética funcional influenciar múltiples rasgos del síndrome metabólico (Shih PA et al, 2009).

El hecho de que estos polimorfismos determinen interacciones con síndrome metabólico y obesidad la llevado a plantear la posibilidad de la implicación de varios de ellos, por lo que se ha realizado un estudio que revisa el papel de la leptina, receptor de leptina, neuropéptido Y y el péptido YY, describiendo una asociación con los fenotipos relacionados con obesidad en adultos jóvenes, particularmente afro-americanos (Friedlander Y et al, 2010). Además, estudios recientes que analizan la implicación de los genes relacionados con la ingesta de alimentos, homeostasis energética y regulación del tejido adiposo, realizan su acción en parte a través de vías comunes (Seip RL et al, 2008).

Estudios han analizado el papel de 21 genes relacionados en formas monogénicas de obesidad en humanos y en ratones, así como 37 genes que funcionan en vías relacionadas con el peso, observando que en el grupo de los genes monogénicos asociados con obesidad, estaba enriquecido de variantes no sinónimas raras únicas en la población obesa comparado con la población delgada. Además a través de

análisis computacional, se predijo una gran fracción de variantes deletéreas en la cohorte de obesos. Juntando estos datos, se sugiere que los múltiples alelos raros contribuyen a la obesidad en la población, habiéndose reportado que múltiples variantes raras pueden tener un fuerte efecto sobre rasgos complejos especialmente en los extremos de la población para un determinado genotipo (Ahituv N et al, 2007).

En nuestra muestra para el polimorfismo rs1058046 del gen PYY, los portadores del alelo C presentaron un riesgo 1,45 veces mayor de padecer cáncer respecto a los no portadores.

En conjunto los datos reflejados hace que se pueda apoyar la hipótesis de que las raras variantes en las secuencias de PYY puedan influenciar la susceptibilidad a la obesidad en humanos (Herbert S et al, 2006).

5.3.1.4 TMEM18

La proteína transmembrana 18 (TMEM18) es una pequeña proteína de 140 aminoácidos, el gen de esta proteína tiene un origen antiguo, que se encuentra en las plantas y la mayoría de otros organismos eucariotas. En moscas TMEM18 se observó que afecta los niveles de energía a través de la insulina y la señalización del glucagón (Wiemerslage L et al, 2016). TMEM18 puede estar relacionado con el balance energético a través de la represión transcripcional de los genes relacionados con la ingesta de alimentos o el gasto energético, y ha sido asociado con la obesidad, pero además en relación con el cáncer (Abadi A et al, 2016; Speakman JR, 2013), parece ser que este gen se correlaciona con la tumorigenicidad de las líneas celulares derivadas de tumores humanos (Abdullah NM et al, 2009).

La variante rs7561317 ha sido asociada en múltiples estudios con obesidad y diabetes, ésta fue determinada en un estudio mediante GWAS en población mexicana y se observa una prevalencia del alelo A superior a la observada en la población europea (Abadi A et al, 2016), detectándose en nuestra población una frecuencia alélica aún más baja, similar a la descrita en población norteamericana (Mei H et al, 2012). El alelo A del polimorfismo rs7561317 se asoció al igual que otras variantes con mayor riesgo de obesidad en población infantil (Abadi A et al, 2016; Mei H et al, 2012). Esta misma variante, en el metanálisis de Xi B y colaboradores (2014) realizado en estudios de población europea y asiática se asocia con obesidad y diabetes.

También la variante rs7561317 se analizó en un estudio de casos y controles del Shanghai Endometrial Cancer Genetics Study, y aunque no se relacionó con obesidad en población china, sí se asoció con mayor riesgo de cáncer de endometrio (Delahanty RJ et al, 2011). En esta tesis observamos al igual que este trabajo comentado, que las mujeres presentan un mayor riesgo de cáncer, pero no

sólo de endometrio, sino con la asociación de mama, ovario y endometrio, así como para el de mama, colon, y para el riesgo global de padecer cáncer. En la bibliografía sólo se describe el estudio de Delahanty en cuanto al riesgo de cáncer en humanos, pero el estudio en líneas celulares del equipo de Abdullah NM (2009) apoya nuestros resultados. Son necesarios más estudios en diferentes poblaciones y para otros tipos de cáncer para poder replicar los resultados que hemos obtenido.

Además, cabe destacar al analizar el efecto de esta variante según los grupos de intervención del estudio PREDIMED, que observamos como el efecto de mayor riesgo de cáncer global y de la agrupación de mama, ovario y endometrio se mantuvo en el grupo de intervención con dieta baja en grasas, mientras que en el grupo de aceite de oliva se neutralizaba, posiblemente algún componente del aceite inhibe el efecto de dicha variante. Esto abre una nueva línea de investigación para valorar interacciones gen-ambiente, nutrientes que inhiban el efecto de riesgo del gen TMEM18.

5.3.1.5 OGG1

Las moléculas de ADN están expuestas al daño por diversos agentes (Müller S, 2017), entre estos las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Whitaker AM et al, 2017). El daño oxidativo inducido al ADN puede ser tanto mutagénico como citotóxico (Schmerhorn KM y Delaney S, 2014) y ha sido implicado en la etiología del cáncer (Kryston TB et al, 2011), enfermedades neurodegenerativas (Leandro GS et al, 2015), y el envejecimiento global (Mikkelsen L et al, 2009). Los radicales hidroxilo reaccionan preferentemente con el átomo C8 de las purinas en el ADN para generar 8-oxo-7,8-dihydroguanina (8-oxoG), 8-oxo-7,8-dihydroadenina (8-oxoA) y formamidopyrimidinas (Fapy) (Boiteux S y Radicella JP, 2000). Es conocida que la acumulación del ADN dañado y que no ha sido reparado puede causar inestabilidad genética y tiene efectos deletéreos en la función celular (Seifermann M y Epe B, 2016). El marcador de estrés oxidativo 8-oxo-dG es una clara lesión mutagénica por su propensión a un apareamiento erróneo con A durante la replicación del ADN (Boiteux S y Radicella JP, 2000). En nuestro trabajo observamos una clara relación entre los niveles de este marcador y la mortalidad por cáncer en nuestra población, en la línea de lo descrito en otros estudios que asocian este marcador de estrés oxidativo entre otros, como factor pronóstico independiente y de supervivencia en pacientes con diferentes tipos de cáncer (He H et al, 2014; Isohookana J et al, 2015; Raatikainen S et al, 2014). Esta relación podría explicarse con la presencia descrita de 8-oxo dG en las células tumorales, con su asociación a un peor resultado clínico y con un grado tumoral más alto (Matosevic P et al, 2015).

La reparación de las bases dañadas oxidativamente ocurre primero por la vía de la reparación de la escisión de bases del ADN (BER). En el primer paso de este

tipo de reparación, las bases dañadas son quitadas del ADN por ADN glicosilasas (D'Errico M et al, 2017). La oxiguanina glicosilasa 1 (OGG1) es la ADN glicosilasa humana responsable de quitar el altamente mutagénico 8-oxoG del ADN (Boiteux S y Radicella JP, 2000). El gen de OGG1 se localiza en el cromosoma 3p26.2 y esta región ha sido frecuentemente detectada como borrada en algunos tumores sugiriendo que la pérdida de este gen como una posible contribución a la carcinogénesis (Müller S, 2017; Hagiwara A et al, 2009; Shinmura K y Yokota J, 2011; Arcand SL et al, 2005; Boiteux S y Radicella JP, 2000). El polimorfismo humano del OGG1 más estudiado es el rs1052133 (Ser326Cys), con un cambio en el nucleótido 1245 de C a G en el exón 7, dirigiendo hacia una sustitución de serina a cisteína en el residuo 326 (Dherin C et al, 1999). Esta variante es funcional y se ha mostrado que la proteína Cys326 tiene una capacidad de la 8-hidroxiguanina reparadora más débil que la capacidad de la proteína Ser326 (Smart DJ et al, 2006; Bravard A et al, 2009; Kershaw RM et al, 2012). La desactivación del gen OGG1 o la presencia de una variante menos activa como la Cys236 puede llevar a un mayor riesgo de cáncer y patologías relacionadas con la oxidación (Boiteux S et al, 2017; Boiteux S y Radicella JP, 2000; Simonelli V et al, 2013). Consecuentemente este polimorfismo ha sido analizado como un factor de riesgo en diversos cánceres, como el cáncer de mama, próstata, pulmón, del tracto digestivo en general, colorrectal, gástrico, vejiga y ovario). Los resultados de los meta-análisis de cada localización son heterogéneos (Das S et al, 2016, Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013, Zhang Y et al, 2011, Wang Z et al, 2014), pero en lo que hay mayor consenso es en la significativa asociación del polimorfismo de la Ser326Cys con un gran riesgo de cáncer global cuando las distintas localizaciones son agrupadas (Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2016), por lo que el grupo de Zou en un metanálisis que incluyó 152 estudios de casos y controles, concluyeron que la variante Cys estaba fuertemente asociada con un mayor riesgo de cáncer. Interesantemente, el riesgo de cáncer era mayor en sujetos homocigotos para la variante Cys, sugiriendo un comportamiento recesivo (Zou H et al, 2016). Esta observación está de acuerdo con diversos estudios funcionales que sugieren que sólo los portadores homocigotos del alelo Cys mostraron una actividad reparadora significativamente más baja comparada con Ser326Ser (Bravard A et al, 2009; Simonelli V et al, 2013). Una potencial fuente de la heterogeneidad encontrada en distintos artículos puede ser debida a la exposición a diferentes factores ambientales (Sørensen M et al, 2006; Brevik A et al, 2010; Nordström T et al, 2016; Corral R et al, 2014) (principalmente la ingesta de vegetales y otros factores dietéticos).

El polimorfismo de OGG1 Ser326Cys también ha sido asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis (Tumurkhuu G et al, 2016; Izzotti A et al, 2007) e incidencia de enfermedades cardiovasculares, aunque hay muy pocos estudios que han dirigido la atención hacia fenotipos cardiovasculares.

Mientras muchos estudios han analizado la influencia del polimorfismo de OGG1 Ser326Cys en el riesgo de cáncer, muy pocos han analizado su influencia en la mortalidad debida a cáncer. Además, si el gen de OGG1 también tiene contribución a otras patologías como enfermedades cardiovasculares, hay especial interés en saber si en la misma cohorte este gen tiene mayor influencia en la mortalidad debida a cáncer o a enfermedad cardiovascular.

En el estudio se ha investigado longitudinalmente la influencia del polimorfismo OGG1-rs1052133 (Ser326Cys) en la mortalidad total y causa específica, incluyendo la mortalidad por cáncer y por causa cardiovascular en una cohorte de participantes más mayores dentro del estudio PREDIMED. En este polimorfismo el genotipo Cys326Cys se ha asociado a una menor capacidad de reparación del daño al ADN (Smart DJ et al, 2006; Bravard A et al, 2009; Kershaw RM et al, 2012), ha sido también asociado con cáncer y otras enfermedades relacionadas con la reparación del ADN en muchos estudios (Simonelli V et al, 2009; Mittal RD et al, 2012; Costa EF et al, 2016; Das S et al, 2026; Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013; Zhang Y et al, 2011; Wang Z et al, 2013; Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2011). De cualquier manera, ningún estudio previo ha analizado de forma unificada el impacto de este polimorfismo en la mortalidad total y de una manera comparativa en mortalidad de causa cardiovascular y por cáncer en la misma población. En este sentido, los resultados de este estudio sobre la contribución del genotipo OGG1-rs1052133 a la tasa de mortalidad por 1000 (personas/años de seguimiento) así como del riesgo de mortalidad son nuevos.

En global se encontró asociación estadísticamente significativa del polimorfismo OGG1-rs1052133 (Ser326Cys) con la mortalidad por todas las causas, siendo el riesgo de los sujetos Cys326Cys 1,69 veces superior que el resto de los otros genotipos (efectos recesivos). Esta asociación fue más fuerte para la mortalidad por causa cardiovascular, mientras que para la mortalidad por cáncer no se detectó asociación con toda la población.

La asociación con cáncer sólo fue estadísticamente significativa en sujetos menores de 66,5 años (visita basal). La observación de los efectos recesivos limitó el poder estadístico de nuestro subsecuente análisis de la interacción gen-dieta (Dempfle A et al, 2008). Además, el pequeño número de sujetos Cys326Cys puede haber permitido una sobreestimación del tamaño del efecto en algunas asociaciones (Ioannidis JP, 2008). El efecto de inflación es peor para estudios pequeños con poco poder, en cualquier caso, a pesar de algo de inflación, un verdadero efecto de asociación puede estar presente en estudios grandes, prospectivos, bien diseñados (Xiao R y Boehnke M, 2009; Poirier JG et al, 2015). Además, se asume que algunas asociaciones encontradas en este estudio, principalmente las halladas en el análisis por subgrupos, pueden haber sido sobreestimadas debido al bajo número de portadores Cys326Cys. En apoyo a una verdadera asociación, nuestros resultados son consistentes con docenas de estudios previos en modelos animales que muestran efectos de salud dañinos asociados con una reducida capacidad de reparar

el ADN de las variantes del gen OGG1 (Boiteux S et al, 2017; Yuzefovych LV et al, 2016; Yuzefovych LV et al, 2013; Bjørge MD et al, 2015; Sampath H et al, 2014; Lee YL et al, 2017). A su vez, son consistentes con resultados publicados en humanos que asocian la variante Cys326 con un riesgo de cáncer más alto (Shinmura K y Yokota J, 2011; Arcand SL et al, 2005; Boiteux S y Radicella JP, 2000; Dherin C et al, 1999; Smart DJ et al, 2006; Bravard A et al, 2009; Kershaw RM et al, 2012; Simonelli V et al, 2013; Mittal RD et al, 2012; Costa EF et al, 2016; Das S et al, 2016; Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013; Zhang Y et al, 2011; Wang Z et al, 2013; Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2011) así como otras enfermedades (Whitaker AM et al, 2017; Izzotti A et al, 2007; Karahalil B et al, 2015; Gokkusu C et al, 2013; Jacob KD et al, 2013). De todas formas hasta donde sabemos ningún estudio ha estimado previamente la influencia de este polimorfismo en la mortalidad total. Uno de los factores que puede ayudar a explicar la fuerte asociación que hemos hallado entre el polimorfismo y la mortalidad es que nosotros estamos analizando población de alto riesgo cardiovascular. En un ejemplo de esta subpoblación (Fandos M et al, 2009), nosotros hemos detectado previamente niveles altos del producto de ADN dañado 8-oxo-7'8'-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG) en células sanguíneas nucleadas en comparación con sujetos de población general (no de riesgo cardiovascular alto) pareado por edad y sexo ($5,61 \pm 1,17$) en los participantes del estudio PREDIMED frente a los sujetos sin riesgo cardiovascular ($3,71 \pm 0,65$), expresado como 8-oxo-dG/106dG; ($P < 0,001$). Esto es relevante considerando los informes de la capacidad de reparación del ADN dañado por la variante Cys326Cys siendo mejorada bajo condiciones de estrés oxidativo (Kershaw RM et al, 2012) aumentando el riesgo de patologías relacionadas con la oxidación (Simonelli V et al, 2013). Aunque diversos estudios han analizado la influencia del OGG-rs1052133 en la incidencia o prevalencia de cáncer (Mittal RD et al, 2012; Costa EF et al, 2016; Das S et al, 2016; Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013; Zhang Y et al, 2011; Wang Z et al, 2013; Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2011) ningún estudio previo a nivel de población ha analizado la asociación de dicho polimorfismo con la mortalidad por cáncer. Algunos estudios han analizado su influencia en la supervivencia o pronóstico de algunos grupos de pacientes seleccionados que reciben tratamiento antineoplásico (Costa EF et al, 2016, Peng Y et al, 2014) pero no hay estimaciones de tasas de mortalidad en cohortes de población general. Aunque en nuestra cohorte de alto riesgo cardiovascular se apreciaron muertes por cáncer que superan en número a las muertes por causa cardiovascular, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el genotipo Cys326Cys y la mortalidad total en la población. De todas formas, se detectó una fuerte asociación entre el riesgo del genotipo Cys326Cys y la mortalidad por causa cardiovascular. Aunque en comparación con estudios que han examinado la posible asociación entre el polimorfismo OGG1-rs1052133 y cáncer (Simonelli V et al, 2013; Mittal RD et al, 2012; Costa EF et al, 2016; Das S et al, 2016; Peng Q et al, 2014; Xu Z et al, 2013;

Zhang Y et al, 2011; Wang Z et al, 2013; Zou H et al, 2016; Wei B et al, 2011; Sørensen M et al, 2006; Brevik A et al, 2010; Nordström T et al, 2016; Corral R et al, 2014), muy pocas han analizado su asociación con enfermedad cardiovascular (Izzotti A et al, 2007; Shyu HY et al, 2012; Orhan G et al, 2012; Gokkusu C et al, 2013), estudios con la función de OGG1 en modelos animales apoyan fuertemente esta asociación (Tian F et al, 2016; Wang J et al, 2011). A pesar de esto, en un estudio de amplio rango realizado por el grupo de Tumurkhuu en ratones *Ogg1* (-/-), estos autores observaron un perfil más aterogénico de los diferentes marcadores analizados en comparación de ratones con una expresión del gen OGG1 Normal. En los ratones *Ogg1* (-/-), se detectaron niveles séricos más altos de IL-1 β e IL-18, mayor ADN mitocondrial oxidado y detección más alta de inflamación (Tumurkhuu G et al, 2016). Teniendo en cuenta que OGG1 es la mayor ADN glicosilasa responsable de quitar los productos más abundantes del daño oxidativo del ADN, no es sorprendente encontrar un fenotipo pro-aterosclerótico en los ratones con déficit deficientes en el gen OGG1; estos autores también reportaron altos niveles de triglicéridos en los ratones deficientes (Tumurkhuu G et al, 2016). Interesantemente en los participantes del estudio PREDIMED también se ha detectado niveles más altos de triglicéridos en los sujetos Cys326Cys. Sobre todo, OGG1 puede jugar un papel protector en la aterogénesis al prevenir la activación de la inflamación (Tumurkhuu G et al, 2016). En humanos, la mayoría de los pocos estudios llevados a cabo en relación con la patología cardiovascular, también observaron una asociación con un mayor riesgo con el alelo Cys (Izzotti A et al, 2007; Shyu HY et al, 2012; Orhan G et al, 2012; Gokkusu C et al, 2013). A pesar de lo cual, Izzotti y colaboradores, examinaron la supervivencia de los pacientes con aterosclerosis severa y concluyeron que aquellos homocigotos para el polimorfismo lento de OGG1 tenían aumentados los niveles de aductos de ADN voluminosos (Izzotti A et al, 2007), siendo más susceptibles que otros individuos a las consecuencias genotóxicas del estrés oxidativo en la pared arterial. El grupo de Orhan también concluyó que OGG1-rs1052133 jugaba un papel en el riesgo de un ictus (Orhan G et al, 2016), y Shyu y colaboradores reportaron un efecto del tabaco aumentando el riesgo de ictus en portadores del alelo Cys chinos (Shyu HY et al, 2012). Nuestros resultados mostrando una fuerte asociación entre el polimorfismo OGG1-rs1052133 y la mortalidad de origen cardiovascular en los homocigotos Cys326Cys concuerda con estos hallazgos. Al haber examinado a una población con alto riesgo cardiovascular, no es una sorpresa que la asociación del polimorfismo sea más fuerte para la mortalidad de causa cardiovascular que por cáncer. Habría que hacer notar que la mortalidad cardiovascular está ganando en importancia en los pacientes con cáncer (Patnaik JL et al, 2011; Abdel-Qadir H et al, 2017) ya que el aumento de supervivencia permite alcanzar edades mayores en las que el riesgo de muerte puede estar determinado por factores de riesgo cardiovasculares, por ejemplo, en un estudio de cohortes entre 98,999 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales, aquellas con 66 años o más

que vivieron 5 años o más tras el diagnóstico tuvieron enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte, superando las tasas de mortalidad por cáncer de mama a los 10 años del diagnóstico (Abdel-Qadir H et al, 2017).

La edad es un importante determinante de mortalidad. La edad media de defunciones debido a cáncer en la cohorte del estudio PREDIMED fue significativamente menor que la edad media de los fallecidos debido a enfermedades cardiovasculares. Se encontró que en el grupo de menor edad (<66.5 años), del polimorfismo OGG1-rs1052133 estaba de hecho más asociado con la mortalidad por cáncer que con la mortalidad de causa cardiovascular. A la inversa, la asociación del polimorfismo OGG1 con alta mortalidad cardiovascular fue detectada principalmente con el grupo de mayor edad. Esto puede estar explicado por la reducción de la eficiencia en la reparación del ADN dependiente de la edad, aumentada en los sujetos Cys326Cys (Whitaker AM et al, 2017). En sujetos más jóvenes, la mortalidad por cáncer aumentada asociada con este polimorfismo puede estar asociada con un adicional componente genético relacionada con localizaciones específicas (por ejemplo BRCA1, BRCA2, etc.) en las cuales el genotipo de riesgo de OGG1 puede contribuir a aumentar la inestabilidad del genoma que aumenta el riesgo, siendo considerado u modificador del riesgo de cáncer (Benitez-Buelga C et al, 2016).

Al analizar las interacciones gen-dieta, las limitaciones del tamaño muestral debidas al efecto recesivo y la relativa baja prevalencia del genotipo Cys326Cys en esta población (4,2%), evitaron examinar la modulación dietética del efecto en la mortalidad por cáncer (sólo se detectaron 6 fallecidos con el genotipo Cys326Cys). En relación a esto, se ha sabido que la prevalencia del polimorfismo OGG1-rs1052133 es menor en caucásicos (1,8-8,6% individuos Cys326Cys) que en poblaciones asiáticas (13,4-38,2% individuos Cys326Cys) (Hung RJ et al, 2016).

De todos modos, con esta limitación en mente, se ha podido explorar la modulación dietética en la determinación de mortalidad por todas las causas y en la de causa cardiovascular (incluyendo más homocigotos). Al testar si la intervención con Dieta Mediterránea (DMed) modulaba el efecto del genotipo Cys326Cys aumentando la mortalidad, la asociación de este genotipo con el riesgo de mortalidad tendió a ser menor en el grupo de intervención con la DMed que en el grupo control pero los resultados no alcanzaron la significación estadística en toda la población. Se encontraron interacciones borderline ($P \leq 0,1$) para la intervención con DMed en sujetos Cys326Cys $\geq 66,5$ años sugiriendo un efecto protector de la DMed más elevado sobre la mortalidad total en el grupo de los sujetos con mayor edad. De la misma manera, la asociación del genotipo Cys326Cys con la mortalidad cardiovascular en el global de la población tendió a ser menor en el grupo con intervención de la DMed pero de nuevo no se alcanzó la significación estadística.

La DMed se caracteriza por una alta ingesta de verdura (Estruch R et al, 2013; Corella D y Ordovás JM, 2014). Los vegetales son muy ricos en nutrientes antioxidantes y otros fitoquímicos (Landete JM, 2013; Cilla A et al, 2017) que pueden contribuir a una mejor protección del ADN de la oxidación en individuos Cys326Cys que tienen menor capacidad de reparación (Kuo CY et al, 2016; Faust D et al, 2017; George VC et al, 2016). Recientes meta-análisis (Aune D et al, 2017; Nguyen B et al, 2017) han mostrado que un elevado consumo de verdura se asocia con un riesgo de muerte por todas las causas (Aune D et al, 2017; Nguyen B et al, 2017) más bajo, particularmente de causa cardiovascular (Nguyen B et al, 2017).

Aunque ningún estudio previo ha analizado la interacción entre el consumo de verdura y el polimorfismo OGG1-rs1052133 en la determinación de la mortalidad total o causa específica, esta interacción gen-dieta en relación al cáncer ha sido analizada en algunos artículos (Sørensen M et al, 2006; Takezaki T et al, 2002; Kelemen LE et al, 2008). En un estudio prospectivo de cáncer incidente (Kelemen LE et al, 2008) una elevada ingesta de verdura y alimentos ricos en antioxidantes reducían la magnitud de la asociación con el riesgo de cáncer de varios alelos de varios polimorfismos implicados en la reparación del ADN (incluyendo OGG1-rs1052133) (Takezaki T et al, 2002). La contribución de Sorensen es notable, mostrando una interacción estadísticamente significativa entre la ingesta de verdura y el polimorfismo OGG1-rs1052133 en la incidencia de cáncer de pulmón, con una disminución del riesgo de cáncer del 54% para un aumento del 50% en el aumento del consumo de verdura entre los sujetos Cys326Cys y no disminución del riesgo en los individuos Ser326Ser o Ser326Cys (Sørensen M et al, 2006).

En el estudio PREDIMED se ha detectado una interacción similar entre el polimorfismo OGG1-rs1052133 y la ingesta de verdura en la determinación del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular en el global de la población de una manera que la elevada ingesta de se asoció con una reducción más elevada de la mortalidad de causa cardiovascular en los individuos Cys326Cys homocigotos en comparación con los portadores Ser. Este efecto tuvo una similar tendencia para la mortalidad total pero sólo alcanzó la significación en el grupo de más edad. En conclusión, en una población Mediterránea de alto riesgo cardiovascular, se ha hallado asociación del polimorfismo OGG1-rs1052133 con mayor mortalidad total y de causa cardiovascular en homocigotos Cys326Cys, mientras que la mayor mortalidad por cáncer se ha encontrado en el grupo de menor edad. Los efectos recesivos han limitado el estudio de las interacciones gen-dieta. No se ha detectado interacción significativa para la intervención con DMed, aunque se ha sugerido una tendencia a disminución del riesgo de mortalidad en los sujetos Cys326Cys. Sin embargo, se ha observado una interacción significativa gen-dieta entre el consumo de verdura y la mortalidad por causa cardiovascular, de tal forma que a mayor consumo mayor disminución del riesgo en los sujetos Cys326Cys, apoyando el papel beneficioso de los componentes antioxidantes presentes en la verdura en la

protección del daño al ADN y al riesgo de mortalidad en los individuos genéticamente susceptibles.

5.3.2 Variantes genéticas seleccionadas del chip de Illumina

5.3.2.1 BRCA

BRCA1 se localiza en 17q21.31. Este gen codifica una fosfoproteína nuclear que actúa en el mantenimiento de la estabilidad genómica y también actúa como supresor de tumores. Esta proteína codificada se combina con otros supresores de tumores, sensores del daño del ADN y transductores de señales para formar un gran complejo proteico con múltiples subunidades llamado el complejo de vigilancia asociado al genoma de BRCA1 (BASC). El producto de este gen se asocia con la RNA polimerasa II y a través del dominio terminal C también interactúa con los complejos de histona deacetilasa. Esta proteína por consiguiente juega un papel en la transcripción, reparación de la doble cadena de ADN y la recombinación. EL gen **BRCA2** se encuentra localizado en 13q13.1. LA proteína del BRCA2 contiene varias copias de 70 aas llamado BRC. Estos median la unión a la recombinasa RAD51 que actúa en la reparación del ADN. BRCA2 se considera un gen supresor de tumores y los tumores asociados pueden presentar pérdida de heterocigosis (LOH) del alelo nativo.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) señala que la susceptibilidad familiar al cáncer de mama alcanza el 70% de los casos de cáncer de mama familiar y todavía no se explica completamente. La frecuencia estimada de población con mutación de BRCA 1/2 es 1/800–1/1000 por gen. En general esto equivale a un 15-20% de exceso de riesgo familiar de cáncer de mama. La prevalencia de las mutaciones de BRCA 1 y 2 en línea germinal varía considerablemente entre grupos étnicos y áreas geográficas. Las mutaciones específicas de poblaciones y mutaciones recurrentes han sido descritas en los judíos Askenazi, Islandia, Holanda, Suecia, Noruega, Alemania, Francia, España, Canadá y países del este y sur de Europa. Las frecuencias de las mutaciones BRCA 1 y 2 en mama y ovario en pacientes no seleccionados por historia familiar o edad al diagnóstico son generalmente bajas (<1–7% para BRCA1 y 1–3% para BRCA2). Mayor prevalencia se ha asociado con historia familiar de cáncer de mama u ovario, edad joven al diagnóstico, cáncer de mama en varón o tumores múltiples (cáncer de mama bilateral o un cáncer de mama y ovario en la misma paciente). Basado en datos de casos no seleccionados por historia familiar, se ha estimado que los riesgos acumulados medios en portadores de la mutación BRCA1 a la edad de 70 años son de 65% para cáncer de mama y 39% para cáncer de ovario. En el caso

de BRCA 2 los riesgos fueron de 45% para cáncer de mama y 11% para cáncer de ovario. En cualquier caso, debido a la alta heterogeneidad alélica de estos genes, el riesgo actual conferido por una mutación puntual pueda que diverja de los estimados. El riesgo de cáncer de mama en el varón es elevado para ambos genes, en especial para el BRCA2 (6%). También se ha visto un elevado riesgo para cáncer de próstata, en particular para los portadores de BRCA2, particularmente en hombres < 65 años. Otros cánceres de riesgo aumentado son el cáncer de páncreas (hasta 2%), estómago y cabeza y cuello (Balmaña J et al, 2011). El riesgo acumulado a los 5 años de cáncer de mama para los portadores de la mutación de BRCA1 y BRCA2 fue del 15% y 9% respectivamente. Este riesgo aumenta con el tiempo desde el diagnóstico del primer cáncer de mama, el riesgo a los 10 años aumentó hasta el 27% y 19% respectivamente. El riesgo acumulado a los 5 años fue significativamente menor para los no portadores de mutación BRCA y se mantuvo así los siguientes años (Molina-Montes E et al, 2014). En algunas cohortes se ha mostrado un aumento marcado de la penetrancia de las mutaciones BRCA a través de los años, que se ha pensado refleja un riesgo aumentado relacionado con la historia reproductiva y estilo de vida, aunque las causas exactas permanecen desconocidas (Harvie M et al, 2015). Si la actividad física o un estilo de vida pueden impactar en el riesgo de cáncer o al menos retrasar la edad de aparición modulando niveles hormonales, expresión génica u otros posibles mecanismos esto podría influenciar la práctica clínica (Pettapiece-Phillips R et al, 2015). Los genes BRCA están implicados en mantener la integridad genómica a través de la participación en la respuesta celular al ADN dañado. Variantes y mutaciones de un gen BRCA como proteínas incorrectas estructuralmente o con mal funcionamiento pueden causar una inadecuada o ausente reparación del ADN dañado. El ADN dañado no reparado es un gatillo para la apoptosis, lo que puede afectar a todos los tipos celulares incluyendo a las células vasculares endoteliales y cardiomiocitos, por lo que se ha relacionado a los BRCA con patología cardiovascular (Friedenson B, 2005).

Los SNP se distribuyen a través del genoma y son usados a veces para evaluar la variabilidad genética. Se encuentran SNP tanto en los genes como en las regiones intergénicas, pudiendo la variación de estas últimas indicar variación en los elementos reguladores de los genes. En ocasiones, los SNPs de baja penetrancia se localizan en regiones no codificantes del genoma, haciendo más difícil identificar un gen asociado. El mecanismo que aumenta el riesgo de cáncer puede ser más a través de activación de genes promotores de crecimiento que por inactivación de la reparación del ADN, que es el mecanismo más comúnmente visto en genes de moderada-alta penetrancia (Shiovitz S y Korde LA et al, 2015).

En nuestro estudio se ha identificado dos polimorfismos rs9562605 y rs9567552 los cuales presentan un riesgo de cáncer superior a 2,5 veces individualmente. El último polimorfismo, el rs9567552 se ha descrito relacionado con la región promotora de BRCA 2 (Maia AT et al, 2012). Un estudio, tras

establecer el estado de portador de la mutación BRCA 1/2 ha encontrado evidencia que sugiere que la estimación de riesgo para determinados SNPs en BRCA 1 y BRCA2 puede diferir entre no portadores y portadores de mutaciones deletéreas, pudiendo diferir la asociación entre variantes comunes en BRCA 1 y 2 y el riesgo de cáncer de mama dependiendo del estatus de portador de la mutación de BRCA (Figueiredo JC et al, 2011). Los estudios GWAS han identificado más de 90 SNPs unidos al riesgo de cáncer de mama (Orr N et al, 2015). Las interacciones gen-ambiente se encuentran en un área de interés en la búsqueda para potencialmente identificar a mujeres para las cuales el conocimiento de los factores de riesgo particulares y/o cambios de estilo de vida podrían ser beneficiosos (Harvie M et al, 2015).

5.3.2.2 CYP1A1

El gen CYP1A1 se localiza en el cromosoma 15, y forma parte de la familia del citocromo P450, se relaciona con la síntesis de colesterol y esteroides, y con el metabolismo de fármacos, del café, o diferentes metabolitos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) o metabolitos del tabaco, los cuales se asocian con un efecto carcinogénico (Ma Q y Lu AY, 2007). El citocromo P450 1A1 humano es una de las enzimas más importantes que participan en la carcinogénesis humana porque metaboliza varios procarcinógenos a metabolitos carcinógenos activos. En la bibliografía se pueden hallar múltiples estudios que analizan diferentes variantes de este gen con algunos tipos de cáncer, y la variante rs2470893 se incluye en algunos de ellos (Lee KM et al, 2009; Goode EL et al, 2010). En un análisis genético del cáncer de pulmón con respecto a la dependencia a la nicotina en el estudio Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology (EAGLE), analizan diferentes polimorfismos del gen CYP1A1, algunos se asocian con el cáncer de pulmón pero la variante rs2470893 no parece estar asociada a éste (Tseng TS et al, 2014). En otro trabajo realizado con población europea y africana, se asocia el polimorfismo rs2470893 al cáncer de mama en población africana pero no en la de origen europeo (Quan L et al, 2014). En un estudio con pacientes del Mayo Clinic se asocia esta variante con la supervivencia al cáncer de ovario en relación con la capacidad de detoxificación de la quimioterapia (Goode EL et al, 2010), y posteriormente el mismo grupo publicó otro estudio de casos y controles realizado con pacientes de los estudios Mayo Clinic Ovarian Cancer Study (MAY) y el North Carolina Ovarian Cancer Study (NCO), estudian 2 variantes del gen CYP1A1, una de ellas el rs2470893, pero en ninguna observan asociación con el cáncer de ovario (Goode EL et al, 2011). Sin embargo, en nuestro trabajo sí observamos una asociación de esta variante con el riesgo de cáncer de ovario y de útero. Tal vez la diferencia se deba, además de las limitaciones de un estudio de casos y controles, a las variables utilizadas para el ajuste, ya que en el estudio de

Goode no ajustan por variables de la alimentación ni por el hábito tabáquico, y se centran más en variables de características obstétricas como la paridad, edad del primer embarazo o el uso de anticonceptivos o terapia hormonal. Este polimorfismo parece un buen candidato en la susceptibilidad genética a padecer cáncer de ovario y útero, y son necesarios nuevos estudios para reafirmar los resultados que hemos observado.

5.3.2.3 NOD2

El gen nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2), también conocido como CARD15 se localiza en el cromosoma 16q21, se expresa en monocitos, macrófagos, epitelio del tracto digestivo, mama, pulmón y en el riñón y se asocia al proceso inflamatorio crónico y a regular la apoptosis (Kutikhin AG, 2011; Liu J et al, 2014). Un estudio in vivo ha demostrado que NOD2 tiene un papel complejo, implicado tanto en la infección como en la homeostasis. Un nivel equilibrado en la señalización de NOD es crucial para el mantenimiento de la homeostasis inmune (Philpott DJ et al, 2014). Existe evidencia creciente de que la actividad biológica de NOD2 es mucho mayor de lo que se pensaba previamente y que la unión entre la microbiota y la inmunidad mucosa es cada vez más buscada. De hecho, la composición microbiana puede ser un contribuyente importante no sólo a las enfermedades inflamatorias intestinales (Branquinho D et al, 2016). Este gen ha sido relacionado con enfermedades como la enfermedad de Crohn, pero también con diversas neoplasias como el cáncer gástrico, el de colon, endometrio, mama, ovario, vejiga, pulmón, laringe, etc. (Naser SA et al, 2012; Kutikhin AG, 2011; Ozbayer C et al, 2015). Las variantes NOD2 rs2066844 C/T, rs2066845 C/G and rs2066847 (3020insC) han sido asociadas en un metanálisis con mayor riesgo de cáncer (Liu J et al, 2014). En nuestro trabajo, solamente la variante rs2066844 C/T parece asociarse con cáncer de colon en las mujeres. No existen estudios prospectivos que analicen estas variantes, ni intervenciones dietéticas que estudien su relación con el proceso inflamatorio y carcinogénico. Por lo que son necesarios más estudios con un nivel de evidencia científica elevado para poder replicar los efectos de estas variantes y posibles interacciones ambientales que inhibiesen dichos efectos para una prevención primaria o incluso para la prevención secundaria del cáncer.

5.3.2.4 GST

Genes de la glutatión S- transferasa (GST). El glutatión es un tripéptido no proteínico constituido por 3 aminoácidos: cisteína, glutamato y glicina, es el principal antioxidante endógeno de las células, pero también juega un papel esencial en el metabolismo y detoxificación de múltiples sustratos como xenobióticos, agentes quimioterápicos y carcinógenos ambientales como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Akhtar S et al, 2016) y en el sistema inmune modulando la proliferación de los linfocitos e incluso regulando la apoptosis, así como en reacciones metabólicas y bioquímicas como la síntesis y reparación del ADN (Díaz-Vivancos P et al, 2015; Marengo B et al, 2016). Por lo tanto, valorando sus funciones cabe pensar la importancia que pueda tener para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Aunque el glutatión no es un nutriente esencial, ya que puede ser sintetizado a partir de los aminoácidos (L-glutamato, L-cisteína, y glicina) en todas las células del cuerpo, pero principalmente es producido en el hígado. El glutatión es catalizado por la glutatión S-transferasa, enzima presente en el citosol, microsomas y las mitocondrias. Sin embargo, esta enzima también es capaz de participar en la conjugación no-enzimática con algunos productos químicos (Díaz-Vivancos P et al, 2015). Tanto los niveles de este enzima como del glutatión están relacionados con el estrés oxidativo, y la capacidad antioxidante de un individuo si varía según los niveles de glutatión o según la funcionalidad del enzima, estarán implicados en la carcinogénesis (Marengo B et al, 2016).

Los genes de la GST forman una gran familia y se han descrito numerosos polimorfismos asociados a diferentes enfermedades, pero además se han descrito importantes interacciones ambientales con dichos genes como los contaminantes atmosféricos, plaguicidas, metales pesados, fármacos, tabaco y otros carcinógenos (Hollman AL et al, 2016). También la alimentación puede jugar un papel importante en la interacción con estos genes en el mantenimiento de la salud, por ejemplo el consumo de verduras crucíferas ha sido inversamente asociado con el riesgo de cáncer de pulmón, de estómago, colorrectal, vejiga, y otros tipos de cáncer, sin embargo, a pesar de la fuerte plausibilidad biológica, aunque la relación con el riesgo de cáncer de mama no está clara (Ge J et al, 2013; Tse G y Eslick GD, 2014; Lam TK et al, 2009). Los isotiocianatos de las verduras inducen la GST, la cual contribuye a la inactivación de varios tóxicos formados durante el estrés oxidativo, parecen ser que su ingesta de verduras favorece una reducción en el estrés oxidativo sistémico y una supresión de la actividad mutagénica y carcinogénica (Tse G y Eslick GD, 2014; Lam TK et al, 2009). En la revisión de Hollman AL y colaboradores (2016) se describen los diferentes genes de la familia de la GST y su implicación en múltiples tipos de cánceres como el colorrectal, mama, próstata, pulmón, hepático, hematológicos, dermatológicos, etc. Aunque existen algunas discordancias en los resultados, el polimorfismo Ile105Val

(A313G) del gen GSTP1 parece ser que podría asociarse con un riesgo mayor de cáncer de mama, pero las inconsistencias en las relaciones entre el GSTP1 y el cáncer de mama sugieren que los efectos del genotipo pueden depender de factores ambientales tales como la ingesta de verduras crucíferas (Lee SA et al, 2008). También esta variante ha sido estudiada en diferentes poblaciones con resultados inconsistentes en relación con el cáncer de pulmón, destacando la variante GSTM1 null (López-Cima MF et al, 2002; Xu CH et al, 2004; Langevin SM et al, 2010) y con el cáncer de colon para dicho polimorfismo y con una interacción con el consumo de fruta para la variante GSTP1 (Ala114Val) (Northwood EL et al, 2010).

Aunque la variante rs6591256 del **gen GSTP1** no está descrita en la bibliografía, hay diferentes polimorfismos de este gen que se han asociado a diferentes tipos de cáncer como de colon, gástrico, mama, hematológicos, entre otros (Zmorzyński S et al, 2015; Li XM et al, 2015; Akhtar S et al, 2016), además se han descrito interacciones ambientales con algunas variantes como la ingesta de frutas, con el tabaco o con contaminantes como el arsénico (Northwood EL et al, 2010; Hollman AL et al, 2016), e incluso interacciones gen-gen en un metanálisis que analiza el desarrollo de cáncer de pulmón entre el gen GSTM1 y el GSTP1 (Li XM et al, 2015). Respecto al cáncer digestivo, se ha descrito una variante del GSTP1 ha sido asociada en fumadores asiáticos con cáncer de colon y no en los no fumadores (Koh WP et al, 2011). También en población asiática, respecto a su asociación con el cáncer gástrico destaca la variante Ile105Val, observándose que los homocigotos ValVal presentan más de tres veces más riesgo de cáncer gástrico (Chen ZH et al, 2017), y esta misma variante en un metanálisis se asocia con la respuesta a la quimioterapia y a la supervivencia en el cáncer gástrico y en el de colon (Shen X et al, 2016). Por lo tanto, parece ser que existe suficiente evidencia para asociar este gen con el riesgo de padecer cáncer, entre ellos los del tracto digestivo, pero al no tener referencias de esta misma variante serían necesarios estudios en otras poblaciones para replicar los resultados que hemos obtenido respecto al incremento del riesgo de 2,1 veces en los homocigotos GG a padecer cáncer digestivo (colon, gástrico o páncreas).

Respecto al **gen GSTK1**, en esta tesis sólo se han analizado tres variantes que se determinan en el chip de Illumina, y además las tres tienen una bajísima frecuencia alélica en nuestra población, por lo que no hemos obtenido ningún dato concluyente de este gen.

El **gen GSTM2** también tiene un papel antioxidante, y parece estar directamente relacionado con el GSTM1, ya que en un estudio in vitro e in vivo se investigó el efecto ante la ausencia de GSTM1, y se observó que su déficit era compensando incrementando los niveles de GSTM2 (Bhattacharjee P et al, 2013). Un estudio a nivel celular demostró que células modificadas para sobreexpresar GSTM2, eran más eficaces en la reducción del carcinógeno benzopireno-diolepóxido, por lo tanto la actividad catalítica de GSTM2 podría tener un papel importante en la eliminación de carcinógenos, reduciendo el daño en el ADN

(Weng MW et al, 2005). No existen referencias bibliográficas de la variante rs625456, pero este gen también parece estar implicado en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, explicado su efecto porque al aumentar su expresión disminuye el daño en el ADN (Tang SC et al, 2010). Principalmente se ha estudiado en relación al cáncer de pulmón, se ha descrito que la GSTM2 suprime las células metastásicas del cáncer de pulmón (Tang SC et al, 2013), incluso que cambios de hipermetilación producen una disminución de la expresión de GSTM2 en el cáncer de pulmón (Tang SC et al, 2011). También parece tener un papel a nivel del cáncer digestivo, ya que el GSTM2 se expresa en las células del colon y la expresión es mayor en células tumorales de colon (Ebert MN et al, 2003). Aunque también ha sido estudiado este gen sin detectarse asociación con el hepatocarcinoma (White DL et al, 2008). Estos datos podrían apoyar nuestros resultados, ya que observamos una relación de dicha variante con el riesgo global de padecer un cáncer. Por otra parte, no existe un estudio en humanos respecto a la posible interacción del alcohol y el GSTM2, pero existe un estudio en roedores a los que se aportó un extracto de polifenoles, a un grupo de té negro y a otro de vino tinto, y se observó que los polifenoles del té no modificaron los niveles de GSTM2, pero con los del vino tinto disminuyó significativamente (Luceri C et al, 2002). Por lo tanto, el extracto de polifenoles del vino al disminuir los niveles de GSTM2 aumentaría la probabilidad de desarrollar un cáncer como hemos comentado previamente su efecto. Esto podría explicar nuestros resultados, ya que los portadores del alelo T del polimorfismo rs625456 tienen más riesgo de cáncer si consumen alcohol, mientras que este efecto no se observa en los abstemios. Teniendo en cuenta que el tipo de bebida alcohólica más consumida en nuestra población es el vino tinto, cabría pensar que no es el alcohol en sí quien interacciona, sino los polifenoles que acompañan a dicho alcohol. Sería necesario realizar un estudio para confirmar lo observado en roedores, que estos polifenoles disminuyen la expresión de GSTM2 también en humanos, porque dichos resultados se contradicen con los efectos beneficiosos que se describen de su consumo, principalmente en la enfermedad cardiovascular, pero también a nivel del cáncer (Teixeira LL et al, 2017). Así que probablemente, los polifenoles no tengan el efecto descrito para los humanos respecto al descenso de los niveles de GSTM2, y sí sea el alcohol el tóxico que interaccione. Otra posible vía de interacción es la hipermetilación que produce el consumo de alcohol en diversos genes (Zhang H y Gelernter J, 2016), si este efecto también se produce en el gen GSTM2, concordaría con la descripción del grupo de Tang SC (2011), en el que cambios de hipermetilación en GSTM2 producen una disminución de la expresión de GSTM2 en el cáncer de pulmón. Este gen podría tener un papel importante de interrelación entre la ingesta de alimentos o tóxicos y el riesgo posterior a padecer un cáncer, abriéndose un vía de estudio para la prevención primaria del cáncer.

5.3.2.5 LEP / RLEP

Además de los niveles de leptina por su relación con la homeostasis energética, y con el desarrollo de la obesidad y la diabetes como ya se han comentado previamente (Cui H et al, 2017), la funcionalidad del receptor de dicha hormona puede jugar un papel fundamental independientemente a los niveles plasmáticos de esta hormona. Como en la leptina, en este gen localizado en el cromosoma 1, también se han descrito múltiples polimorfismos que se asocian a diferentes tipos de cáncer principalmente de mama, pero también de pulmón, hematológicos, o de colon (Gu F et al, 2012; Lin HY et al, 2015; Uddin S et al, 2014), ya que se ha descrito que la leptina influye en el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas a través de la activación de varias vías de crecimiento y supervivencia de señalización como JAK / STAT, PI3-quinasa / AKT y / o MAP quininas (Uddin S et al, 2014). Además, en roedores se ha demostrado que el receptor de la leptina se relaciona con la proliferación de células tumorales y media la señalización en la carcinogénesis colorrectal (Higurashi T et al, 2014). En el trabajo de Babic A (2016) se describe otra variante de este gen que no se relaciona con los niveles de leptina pero se asocia con el cáncer de páncreas en población norteamericana, así como otras variantes analizadas por el grupo de Slattery ML se relacionan con el cancer de colon (2008). Parece ser que la leptina puede ser un vínculo entre la obesidad y la carcinogénesis en el cáncer colorrectal, como se describe en la revisión de Uddin y colaboradores (2014). Estos estudios podrían explicar los resultados observados en nuestro trabajo referente a los polimorfismos que a continuación comentamos y su relación con el cáncer del tracto digestivo (colon, gástrico y páncreas) y con el cáncer global. El polimorfismo rs10158279 sólo está descrito en dos trabajos, en una revisión sistemática que se analiza en el estudio CoLaus de su posible asociación con el sobrepeso, sin detectarse ninguna asociación (Bender N et al, 2011), y por otro lado en un estudio de 405 casos y 810 controles en el Nurses' Health Study II en relación al cáncer de mama, y no se observa en el estudio ninguna relación con el cáncer ni con los niveles de leptina referente a esta variante en concreto (Gu F et al, 2012). En nuestro trabajo tampoco se asocia con los niveles de leptina, pero sí con el cáncer digestivo. Por lo tanto, esta variante tan poco estudiada, precisa de más análisis en diferentes poblaciones que puedan replicar los resultados observados. Existen múltiples referencias bibliográficas del polimorfismo rs1137101 G/A o Q223R en relación al cáncer con resultados dispares en diferentes tipos de cáncer, pero con resultados más consistentes respecto a su asociación con el cáncer de mama. En un metanálisis en Lancet Oncology y en una revisión sistemática en PlosOne se describe su asociación con mayor riesgo de cáncer de mama (Zhang B et al, 2011; Jing L et al, 2014), así como en una revisión anterior (Wang LQ et al, 2012), o en el Carolina Breast Cancer Study donde se asocia con el cáncer de mama luminal A (Nyante SJ et al, 2011), o el estudio de Wang Y y colaboradores

(2015) que describe mayor riesgo en los portadores del alelo A. También en una cohorte de población turca se ha descrito la asociación de esta variante con el cáncer de pulmón (Unsal M et al, 2014). Sin embargo, en otros trabajos no han encontrado asociación con el desarrollo de cáncer (Jing H et al, 2013; Chen X et al, 2012), y además dos estudios de casos y controles, uno en población checa y el otro en población iraní, no observaron asociación de esta variante con el cáncer colorrectal (Pechlivanis S et al, 2009; Mahmoudi T et al, 2016). Aunque parece que la asociación de este polimorfismo con cáncer de mama es consistente, no observamos esta relación en nuestro trabajo, y sin embargo, la asociación que detectamos con el cáncer digestivo presenta discordancias en la bibliografía, por lo que son necesarios estudios de mayor tamaño muestral y de mayor nivel de evidencia científica para confirmar o no los resultados que observamos. Respecto a la variante rs2025803 A>G, la frecuencia del alelo G en nuestra población es superior a la descrita en PubMed o en ALFRED (The ALlele FREquency Database). Cabe destacar que este polimorfismo parece asociarse con los niveles plasmáticos de leptina y como en las variantes descritas previamente, también con el riesgo de desarrollar un cáncer en el tracto digestivo, aunque con un efecto protector. Sin embargo, no existe ninguna referencia bibliográfica de esta variante, por lo que sería de gran interés poder valorar esta variante en otras poblaciones. La variante rs2154380 C>T sólo aparece referenciada en la bibliografía en un artículo que analiza mediante GWAS (Affymetrix 100K GeneChip) a 1345 participantes del estudio Framingham para analizar la longevidad, y este polimorfismo se asoció con la edad de la muerte, pero no se especifica la causa de la muerte ni que alelo se asocia con mayor longevidad (Lunetta KL et al, 2007). La falta de bibliografía impide confirmar si el efecto observado en nuestro trabajo se ha replicado en otras poblaciones, pero cabe la posibilidad que la relación con la longevidad sea debida al cáncer. El polimorfismo rs12145690 sólo aparece en un estudio de casos y controles en el Nurses' Health Study II, ya comentado previamente y que analiza el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no se observa asociación estadísticamente significativa (Gu F et al, 2012). Como en las variantes previas, la falta de bibliografía impide la comparación con otros estudios y poblaciones, y tendría interés estudiar el posible efecto protector de esta variante y el riesgo de cáncer global.

Desde que en 1994 se consiguiera clonar el gen *ob* y posteriormente su producto, la **leptina**, se han realizado múltiples estudios respecto a esta hormona. El desarrollo de la resistencia a la leptina es crucial para el control neuroendocrino de la homeostasis energética, es un sello distintivo de la obesidad, y en los últimos años se ha producido un gran progreso en la investigación y comprensión de las vías celulares de esta hormona (Cui H et al, 2017). Sin embargo, los mecanismos que relacionan la obesidad, leptina y el cáncer todavía son poco conocidos (Liu Y et al, 2015).

En 1998 el grupo de Mammès O describió 8 polimorfismos en una muestra de obesos de Francia, destacando entre ellos el -2548G/A al asociarse el alelo A con mayores niveles de leptina y con menor pérdida de peso tras ser sometidos a dieta. Posteriormente en otras poblaciones se observó que los sujetos AA presentan niveles más elevados de leptina plasmática (Hoffstedt J et al, 2002; Yiannakouris N et al, 2003). Sin embargo, en los resultados de esta tesis no observamos ninguna relación de esta variante con los niveles plasmáticos de leptina. Con mayor controversia, algunos estudios posteriores han relacionado este polimorfismo con la obesidad y la diabetes, así como con el apetito y la ingesta (Salopuro Tet al, 2005; Dougkas A et al, 2013), aunque nuestro grupo en otro estudio no observó que esta variante se asociase con mayor riesgo de obesidad en la población española (Portolés O, 2006). Por otra parte, diversas investigaciones parecen relacionar esta variante con el desarrollo de cáncer en conjunto y diferentes tipos de cánceres como de colon, pulmón, próstata (Unsal M et al, 2014; He J et al, 2013; Slattery ML et al, 2008; Ribeiro R et al, 2004). Por estos motivos descritos, seleccionamos esta variante en concreto para realizarla mediante sondas Taqman, ya que no se analiza en el chip del estudio de GWAS.

En un metanálisis de Medicine concluyen que las mujeres portadoras del alelo A presentan mayor susceptibilidad a desarrollar un cáncer de mama, principalmente las de etnia caucásica (Yan W et al, 2016), y en otro metanálisis describen, aunque de forma modesta, la asociación de dicho alelo con mayor riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer, pero al estratificar por tipo de cáncer describen una asociación borderline para el cáncer de próstata (OR=1,18: IC95% 1,00-1,39) (Liu Y et al, 2015). En el metanálisis del grupo de Wei QY realizado en 16 estudios con la variante comentada, también observan una mayor riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer al comparar los AA y los GG (OR=1,27:IC95% 1,05-1,54) y al diferenciar entre los diferentes tipos de cáncer, sólo observan esta asociación con el cáncer de próstata (OR=1,26: IC95% 1,05-1,51)(He J et al, 2013). En nuestra población no observamos la asociación de esta variante con el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer, sin embargo sí detectamos esta asociación del alelo A con el cáncer de próstata. El grupo de Ribeiro R (2004) en un estudio de 150 casos de cáncer de próstata y 118 controles sanos observó una mayor asociación de los portadores del alelo A del polimorfismo -2548 G/A del gen de la leptina con el cáncer de próstata (OR=1,60: IC95% (1,13-2,28)) y para los homocigotos AA un riesgo mayor (OR=2,93: IC95% (1,27-6,75)). Posteriormente, en un estudio de casos y controles en Finlandia con 1053 casos y 1053 controles, se observó un efecto similar al descrito para esta misma variante, con una OR=1,60: IC95% (1,13-2,28) (Moore SC et al, 2009). En esta tesis observamos para los homocigotos AA un riesgo ajustado de 2,8, muy similar al descrito por Ribeiro R et al (2004) en población portuguesa y ligeramente superior al descrito en población finlandesa (Moore SC et al, 2009).

Como se ha comentado previamente en el polimorfismo -2548G/A del gen de la leptina, a finales del siglo XX se clonó este gen y esta hormona fue estudiada por su relación con la homeostasis energética, y se asoció con el desarrollo de la obesidad y la diabetes, planteándose como diana terapéutica de esta enfermedad (Cui H et al, 2017). Diferentes estudios relacionan los niveles de leptina con el desarrollo y la evolución de diferentes tipos de cáncer e incluso se plantea el posible nexo de unión entre la obesidad y el cáncer (Lipsey CC et al, 2016; Ackerman SE et al, 2017). En un reciente metaanálisis realizado en 21 trabajos, sugieren que la leptina podría estar implicada en la patogénesis del cáncer de pulmón y en metástasis tumoral, especialmente en asiáticos (Tong X et al, 2017). También se han descrito diferentes polimorfismos en este gen que se asocian a diferentes tipos de cáncer, incluido el de pulmón (Unsal M et al, 2014). Sin embargo, en la bibliografía no se ha descrito la asociación del rs7795794 con cáncer de pulmón, aunque sí ha sido estudiado como polimorfismo candidato con cáncer de mama en 2 estudios, en uno sin observarse asociación con la variante ni con los niveles plasmáticos de leptina (Gu F et al, 2012) y en otro trabajo sí se asocia con cáncer de mama al incluirlo en un haplotipo (Nyante SJ et al, 2011). En nuestros resultados tampoco se observa relación con el cáncer de mama ni con los niveles de leptina en la línea de lo publicado por el grupo de Gu F (2012).

Dada la inexistente bibliografía respecto a esta variante y el cáncer de pulmón, son necesarios más estudios en diversas poblaciones que puedan replicar los resultados mostrados en esta tesis.

5.3.2.6 MTHFR

La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la enzima limitante de la velocidad en el ciclo del grupo metilo, ésta cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cosustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina. Se ha reconocido que algunas variantes genéticas del gen de la MTHFR conducen a niveles elevados de homocisteína y dificultan la capacidad de procesar folato, porque se encuentran asociadas con deficiencias en la actividad del enzima. Este efecto es reconocido como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria, pero algunas variantes de este gen presentan una mayor susceptibilidad a la enfermedad vascular periférica, defectos del tubo neural, enfermedad de Alzheimer o cáncer (Kiseljaković E et al, 2008; Trimmer EE, 2013).

Polimorfismos diferentes a los estudiados en esta tesis han sido analizados respecto a distintos tipos de cáncer con resultados inconsistentes, como ejemplo no se observó asociación de 4 variantes con el cáncer renal (Gibson TM et al, 2011), mientras que otras variantes más estudiadas como la C677T sí han sido asociadas

con algunos tipos de cáncer (Levine AJ et al, 2010; Rai V, 2014; Svensson T et al, 2016).

La variante rs2184226 A/G tiene una baja prevalencia en nuestra población, al igual que en las 2 únicas referencias bibliográficas de esta variante. Se han publicado 2 trabajos, un estudio respecto al riesgo de malformaciones cardiacas en pacientes con síndrome de Down, sin observarse ninguna asociación (Locke AE et al, 2010), y un segundo estudio de casos y controles realizado en la Clínica Mayo de Rochester en el que analizan diferentes variantes en 21 genes para estudiar su relación con el cáncer de ovario, pero la variante rs2184226 no se asocia con este tipo de cáncer (Kelemen LE et al, 2008). La falta de referencias nos impide comparar dicha variante con los resultados que observamos en nuestra población, al asociar esta variante con mayor riesgo de cáncer de pulmón. La variante rs1476413 ha sido estudiada en población norteamericana con el fin de valorar la posible interacción de la ingesta de folatos con esta variante en el desarrollo de cáncer colorrectal, pero sus resultados no fueron concluyentes (Ashmore JH et al, 2013). Otro estudio norteamericano de casos y controles de cáncer de vejiga, fue realizado en individuos que estaban expuestos a niveles moderados de arsénico en el agua, y se observó como esta variante tenía un efecto protector en los homocigotos del alelo menos frecuente de esta variante. Sin embargo, también valoró los polimorfismos rs1801131 y rs6541003 sin observarse dicha asociación (Beebe-Dimmer JL et al, 2012)

El polimorfismo rs1801131 ha sido estudiado en múltiples trabajos, con resultados dispares, pero parece asociarse con el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer. En un estudio de casos y controles en población norteamericana con pacientes del Colon Cancer Family Registry, se detectó un efecto protector de los rs1801131 (A1298C) y rs1801133 (C677T) frente al cáncer colorrectal, aunque no de otras variantes incluidas en esta tesis como, rs1476413 y rs6541003 (Levine AJ et al, 2010), mientras que en un estudio de casos y controles en el Japan Public Health Center-based prospective Study se observó también el efecto protector del rs1801133 y sin embargo en el rs1801131 sólo se detectó un mayor riesgo de cáncer colorrectal entre los bebedores moderados de alcohol (Svensson T et al, 2016). Sin embargo, en nuestra población no se observaron diferencias del riesgo de padecer cáncer y las variantes de este gen según el consumo de alcohol. También ha sido estudiada la variante rs1801131 con el riesgo de cáncer de mama, pero en el metanálisis de Rai V (2014) realizado con 33 estudios no se obtuvieron resultados concluyentes. A su vez, la variante rs1801131 parece asociarse con el hepatocarcinoma en los individuos que consumen alcohol (Peres NP et al, 2016). En la línea de lo observado con nuestros resultados, en un estudio de 1817 casos de cáncer de próstata y 2026 controles realizado en población asiática, se detecta un efecto protector del cáncer de próstata de la variante rs1801133 (Wu JL et al, 2016), no obstante, no se observó dicho efecto con el polimorfismo rs1801131 que sí observamos en nuestro estudio. Los mismos resultados mostraron previamente

en otro estudio en población asiática, donde la variante C677T presentó un efecto protector del cáncer de próstata principalmente en los fumadores (Wu HC et al, 2010). Sin embargo, en un metanálisis realizado en el 2009 por el grupo de Collin SM que incluyó 8 estudios de casos y controles, concluyeron que las variantes C677T y la A1298C no se asociaban al cáncer de próstata. Por otro lado, si valoramos los trabajos publicados de la variante rs4846052, observamos que ha sido relacionada con alteraciones cardíacas, espina bífida o labio leporino, pero también con cáncer como es el caso de la leucemia linfoblástica infantil, observándose un efecto protector de los portadores del alelo G frente a esta enfermedad (Metayer C et al, 2011). No obstante, no existe ninguna referencia más que asocie esta variante a ningún tipo de cáncer, no pudiendo corroborar el efecto protector frente al cáncer de próstata que observamos. La variante rs6541003 que también se asocia como protectora en nuestra población frente al cáncer de próstata, sólo presenta dos publicaciones en relación al cáncer, por un lado el estudio de Levine AJ (2010) comentado anteriormente en relación al cáncer colorrectal, pero que no se observó relación con esta variante, y el trabajo de Beebe-Dimmer JL (2012) también comentado previamente, que estudia esta variante en relación al cáncer de vejiga sin observarse ninguna asociación. Por lo tanto, esta variante tampoco presenta antecedentes bibliográficos para poder replicar estos resultados y serían necesarios nuevos estudios.

Además, valorando el desequilibrio de ligamiento de estas 4 variantes analizadas y relacionadas con el cáncer de vejiga, habría que seleccionar una de ellas, y parece ser que el polimorfismo rs1801131 podría ser la más importante.

5.3.2.7 SOD

SOD1. La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno, jugando un papel importante en la defensa antioxidante de la mayoría de las células expuestas al oxígeno. En humanos existen tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular, y sus genes se encuentran localizados en los cromosomas 21, 6 y 4, respectivamente. La dismutasa de cobre / zinc SOD1 se localiza en el citoplasma, el espacio intermembrana de la mitocondria y el núcleo. El gen de la SOD1 ha sido relacionado principalmente con la esclerosis lateral amiotrófica, se estima que el 20% de casos de esta enfermedad son debidos a mutaciones en el gen SOD1 (Tafari F et al, 2015; Papa L et al, 2014).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que las células cancerosas tienen niveles elevados de especies de oxígeno reactivo, que son generadas en su mayoría por las mitocondrias, y que varios grupos han descrito que SOD1 está sobreexpresada en cánceres y que la actividad de SOD1 puede ser esencial para

mantener los niveles de oxígeno reactivo celular, siendo relacionado este gen con cáncer de vejiga, colon, mama o próstata (Papa L et al, 2014). En esta tesis hemos analizado 3 polimorfismos, pero no hemos observado ninguna relación con ningún tipo de cáncer. La relativa baja prevalencia de estas variantes analizadas junto a la limitación del tamaño muestral de casos dificultan el análisis con estas variantes del SOD1.

SOD2. Estudios recientes han indicado que la actividad de la superóxido dismutasa (SOD2) puede promover la progresión del tumor al servir como una fuente de peróxido de hidrógeno, la SOD2 puede ser considerada como un antioxidante protector, así como un pro-oxidante durante la progresión del cáncer dependiendo de la acumulación y desintoxicación de H_2O_2 . Los estudios epidemiológicos indican que las variaciones alélicas en el gen SOD2 alteran la distribución y las concentraciones relativas de SOD2, por lo que dichas variantes podrían tener un papel importante en la biología tumoral, afectando el riesgo de cáncer y la progresión (Ekoue DN et al, 2017).

Diferentes polimorfismo de este gen se han asociado al cáncer, como el linfoma, el cáncer de pulmón o el colorrectal (Kang SW, 2015). También se ha descrito su relación con la longevidad en el estudio Framingham (Lunetta KL et al, 2007). Además, en concordancia a lo observado en esta tesis doctoral, se han descrito diferentes mecanismos y variantes genéticas del gen SOD2 que se relacionan con el cáncer de mama, con el crecimiento tumoral y podría ser un marcador pronóstico y predictivo en el cáncer de mama (Becuwe P et al, 2014). Sin embargo, de las 3 variantes que observamos con un efecto protector del cáncer de mama, no existen referencias bibliográficas. Aunque entre ellas existe un alto grado de desequilibrio de ligamiento, y podría ser que lo estuvieran con otra variante de la cual sí exista bibliografía.

Por otro lado, cabe repasar que tras la ingesta de etanol, existen tres vías enzimáticas distintas para el proceso de su oxidación, la alcohol deshidrogenasa, el etanol microsomal oxidante que se relaciona con un proceso enzimático del citocromo P450, y una vía no oxidativa catalizada por ácido graso de éster etílico. La principal vía de eliminación es la alcohol deshidrogenasa que precisa de NAD^+ en el proceso de etanol a acetaldehído en el citoplasma del hepatocito, y posteriormente con NAD^+ en la mitocondria para producir acetato. El NAD^+ se reduce en $NADH$, y esto conlleva un incremento de especies reactivas de oxígeno, dando lugar a estrés oxidativo. Además existe una cuarta vía para oxidar el etanol que puede ocurrir en los peroxisomas a través de la actividad de la catalasa, y esta vía requiere la presencia de un peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, la actividad de la superóxido dismutasa (SOD2) que puede servir como una fuente de peróxido de hidrógeno y además como un antioxidante de las especies reactivas de oxígeno, podría explicar que al actuar sobre la primera y cuarta vías de eliminación del etanol, interaccionen entre (Koch OR et al, 2014; Ekoue DN et al, 2017).

Posiblemente las variantes rs4709364 y rs6925350, se asocian a la funcionalidad del SOD2, produciendo un efecto antioxidante que disminuye el daño celular y por lo tanto el riesgo de desarrollar un cáncer, pero sin embargo, como observamos en nuestros resultados, esto sólo se aprecia en los individuos que no consumen alcohol, ya que de lo contrario, el efecto protector y antioxidante del SOD2 se pierde al encargarse de la eliminación/oxidación del etanol ingerido, lo que explicaría la interacción observada.

SOD 3. La transferencia extracelular de superóxido dismutasa (SOD3) al daño tisular da lugar a un aumento de la cicatrización, aumento de la proliferación celular, disminución de la apoptosis y disminución de la infiltración de células inflamatorias. A nivel molecular, la sobreexpresión in vivo de SOD3 reduce la concentración de aniones superóxido y aumenta la activación de mitógeno quinasa. En el cáncer se ha demostrado que SOD3 incrementa o disminuye la proliferación y supervivencia celular, y se ha observado una correlación entre los niveles de RNAm de SOD3 con el crecimiento de células tumorales (Laukkanen MO, 2016). El gen SOD3 ha sido estudiado para diferentes tipos de cáncer, algunos polimorfismos diferentes a los estudiados en nuestro trabajo han sido asociados con mayor riesgo de cáncer de mama en población de Valencia y centroeuropea (Rodrigues P et al, 2014; Hubackova M et al, 2012), así como con una peor evolución de la enfermedad asociada al alelo T (Hubackova M et al, 2012). También se describió la asociación de la variante rs699173 del gen SOD3 con mayor riesgo en los portadores del alelo de desarrollar meningioma y glioma, aunque no con glioblastoma (Bhatti P et al, 2009). Respecto al cáncer de próstata, algunos polimorfismos de los genes SOD1 y SOD2 se asocian con la agresividad de este cáncer (Abe M et al, 2011). Nordström describe en una población de hombres norteamericanos con cáncer de próstata que su evolución depende de la ingesta de carotenos y licopenos, y dicha respuesta está modificada por la variante rs699173 (Nordström T et al, 2016). Previamente en un estudio realizado también en población norteamericana ya se describió que el alelo T de esta variante se asociaba con un peor grado de evolución del cáncer de próstata (Bauer SR et al, 2013). Existe un seguimiento en los pacientes de estos estudios, pero todos son casos y concluyen en una peor evolución en los individuos con el alelo T de esta variante. Al no disponer en estos estudios de un grupo sano de comparación, no pueden valorar el riesgo de desarrollar de novo un adenocarcinoma de próstata como el observado en nuestro trabajo, en el que los portadores de dicho alelo tienen tres veces más riesgo que los individuos CC.

5.3.3 Análisis de asociación de genoma con polimorfismos analizados por el GWAS

5.3.3.1 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer global (prevalentes e incidentes)

Un polimorfismo frecuente se encuentra relacionado con el **gen SFTPC** (surfactant protein C), gen localizado **8p21.3**. Este gen codifica a la proteína C asociada al surfactante pulmonar, esencial para la función pulmonar y homeostasis después del nacimiento. Las mutaciones identificadas de este gen se relacionan con proteinosis alveolar secundaria a deficiencia de esta proteína, que se asocia a enfermedad intersticial pulmonar en niños y adultos. Tras realizar una exhaustiva búsqueda en PubMed, no se ha observado relación con cáncer a través de su nombre, sin embargo, a través de su localización en el cromosoma, se ha puesto de manifiesto que se halla en una localización específica de lo que se denomina un gen supresor. De esta forma, se ha podido relacionar con distintos tipos de neoplasias. Las alteraciones en este gen, tales como pérdidas o deleciones se han relacionado con patología específica. Deleciones en dicha región se asocian a resistencia a taxanos en carcinomas ductales de mama (Han S et al, 2010). Y pérdidas en ella se han asociado a carcinomas serosos de ovario de alto grado (Engler DA et al, 2012). En cáncer de próstata familiar, la deleción de secuencias del cromosoma 8p es la deleción más frecuente en el genoma de los tumores prostáticos, planteándose que la deleción de 8p21.3 ocurra hasta en 1/3 de los mismos (considerablemente más alta que la segunda deleción en frecuencia (6q15, 22,4%) (Chang BL et al, 2007). En cáncer de próstata esporádico también se ha observado una significativa reducción en la expresión de 2 genes para las subunidades proteínicas fosfatasa (PPP2CB, PPP3CC) y dos receptores relacionados con TRAIL (TNFRSF10C/DcR1, TNFRSF10D/DcR2). Se observó una baja expresión de PPP3CC y TNFRSF10C que se localizan en 8p21.3, lo que se asoció con recurrencia de la enfermedad. Estas alteraciones también han planteado la relación con un gen supresor de tumores en esta localización crucial en cáncer de próstata (Hornstein M et al, 2008). Alteraciones, pérdida de heterocigosidad y pérdidas en determinadas regiones como 8p21.3 han sido relacionadas con cáncer de mama (Ching HC et al, 2011), además, en carcinoma escamoso de cabeza y cuello la pérdida de heterocigosidad ha sido implicada en la oncogénesis y se ha observado que la región genómica que más frecuentemente exhibe esta pérdida de heterocigosidad es 8p21.3~p22 (87.9%), lo que la relaciona con un gen supresor de tumores (Ye H et al, 2007).

El factor de necrosis tumoral relacionado con el ligando inductor de apoptosis (TRAIL) ha mostrado la inducción selectiva de apoptosis en varias

células tumorales de distintos tumores a través de unir sus receptores inductores de muerte (TRAIL-R1 y TRAIL-R2) (Dai X et al, 2015). Los receptores de TRAIL son fuertes candidatos a genes supresores de tumores en cánceres humanos que exhibe pérdida de material cromosómico en 8p21.3 (Wolf S et al, 2008). Las deleciones del cromosoma 8p son un evento recurrente en los linfomas no Hodgkin B, relacionándose con este evento en 8p21.3. La resistencia a la apoptosis en las líneas celulares con deleción 8p21.3 fue revertida con el reestablecimiento de la expresión de TRAIL-R1 o TRAIL-R2 por transfección génica, lo que refuerza la base de ser considerado gen supresor de tumores cuya deleción monoalélica puede perjudicar a la apoptosis inducida por TRAIL en linfomas de célula B (Rubio-Moscardo F et al, 2005). Esto también ha sido relacionado con la patogenia del Mieloma Múltiple (Gmidène A et al, 2013).

En nuestro trabajo el polimorfismo rs2070684 gen SFTPC se asocian a un mayor riesgo de tener cáncer.

En 8q23.1 se encuentra localizado también el gen **RSPO2** (R-spondin 2). Este gen codifica un miembro de la familia de las proteínas R-spondinas. Estas proteínas son ligandos secretados de receptores ricos en leucina que contienen parejas de proteínas G que mejoran la señal Wnt a través de la inhibición de ligasas de Ubiquitina 3. La translocación cromosómica incluyendo esta localización da resultado en la formación de un gen de fusión que ha sido identificado en múltiples cánceres humanos. La cascada de señales Wnt es integral en numerosos procesos biológicos incluyendo el desarrollo embrionario, la regulación del ciclo celular, la inflamación y cáncer (Li SJ et al, 2009; Tai D et al, 2015; Wu C et al, 2013; Nayak L et al, 2016). La hiperactivación secundaria de la señalización de esta vía ha sido vista en múltiples tipos de tumores. Estas alteraciones convergen en una tumorigenicidad aumentada, proliferación sostenida y mejora del potencial metastásico (Tai D et al, 2015). El estudio y la caracterización molecular de los tumores ha revelado que la actividad de múltiples vías de señales puede ser simultánea y, aunque las vías de señalización sean conceptualizadas como entidades independientes, la realidad biológica es mucho más compleja (Anastas J. N, 2015).

La familia de R-espondinas es una familia de proteínas secretadas implicadas en la activación de la vía de señalización Wnt. Está compuesta por 4 proteínas, siendo la homología estructural alta entre ellas pero el estudio en ratones ha demostrado cambios en el patrón de expresión y fenotipo. Aunque las 4 proteínas pueden activar la vía de señalización Wnt, RSPO 2 y 3 son más potentes que RSPO1 y RSPO4 es prácticamente inactiva (Kim K et al, 2008). Las 4 R-espondinas (RSPO1-4) y sus 3 receptores (LGR4-6) han emergido como un sistema mayor entre ligando-receptor con papeles críticos en el desarrollo y supervivencia de células madre o stem cells a través de la modificación de la señal Wnt (Gong X et al, 2015). RSPO está también implicado en procesos de las células

gastrointestinales (Pheesse TJ y Sansom OJ, 2013; MacDonald BT et al, 2009; Kim K. A et al, 2006), siendo RSPO1 el primer reportado como promotor de la proliferación de las células epiteliales intestinales del ratón (Zhao J et al, 2007) y considerado un potencial factor de crecimiento para las stem cell intestinales (Ootani A et al, 2009; Bhanja P et al, 2009, Zhang S et al, 2016); entonces se reveló como potente mitógeno para las células intestinales epiteliales (Ohkawara B et al, 2011) y también relacionado con la invasividad y propiedades tumorigénicas en cáncer de mama y páncreas (Kluzinska M et al, 2012; Ilmer M et al, 2015), aunque se debe discutir todavía su papel de probable función como conductor o inhibidor en el cáncer de colon (Wu C et al, 2013). En cánceres colorrectales su expresión es regulada a la baja debido a la hipermetilación del promotor y a que la reducción de RSPO2 se correlaciona con la diferenciación tumoral, tamaño y metástasis. La sobreexpresión de RSPO suprime la proliferación de las células de cáncer colorrectal y su tumorigenicidad, mientras que la depleción aumenta el crecimiento tumoral. RSPO2 tiene un efecto inhibitorio en la vía Wnt/ β -catenina en las células colorrectales neoplásicas que inhibe su proliferación. En humanos, la inhibición inducida sobre la vía Wnt depende del receptor LGR5 con el que RSPO2 interactúa para estabilizar la membrana celular, lo que sería un efecto supresor sobre las células neoplásicas colorrectales (Wu C et al, 2013).

Las células madre neoplásicas o stem cells poseen características que les dan la oportunidad de escapar de las intervenciones terapéuticas y sembrar tumores a través de procesos no completamente entendidos (Ilmer M et al, 2015). Las células madre del cáncer de colon promueven su progresión y metástasis. Se considera que RSPO2 desarrolla un papel importante a este nivel, cuya función específica no está clara del todo aunque se ha visto recientemente que puede promover la invasión al mejorar la transición epitelio-mesénquima (Zhang S et al, 2016).

Se ha analizado la fusión de genes relacionando a RSPO2 y 3, señalándose que el porcentaje de fusiones que atañe a la familia RSPO ocurre en el 10% cánceres de colon. Este estudio de fusiones señalaba que era mutuamente excluyente con el gen APC e indicando un potencial papel de las proteínas de fusión sobre la vía Wnt (Seshagiri S et al, 2012), que en un principio se pensó podría plantear diferentes resultados en distintas áreas geográficas pero que se ha descrito también en algunas de ellas, como en aumento en población japonesa (Shinmura K et al, 2014). También ha sido relacionado con metilación y en otras localizaciones del tracto digestivo distintas al colon, eso sí, en cáncer gástrico pero con el subtipo intestinal, e incluso con lesiones premalignas con posible progresión a cáncer, ya que los cambios por metilación ocurren en lesiones gástricas premalignas y en la mucosa aparentemente normal adyacente al cáncer gástrico, con niveles de metilación en AMPH, PCDH10, RSPO2, SORCS3, y ZNF610, lo que podría contribuir a la identificación de personas con lesiones con riesgo de progresión (Schneider BG et al, 2015).

En esta tesis este el polimorfismo rs10505116 de este gen se asocia a un mayor riesgo de cáncer.

El gen **MECOM** (MDS1 and EVI1 complex locus) localizado en 3q26.2, codifica una proteína que es un regulador transcripcional y oncoproteína que puede estar implicada en hematopoyesis, apoptosis, desarrollo, diferenciación y proliferación celular. Esta proteína puede interactuar con CTBP1, SMAD3, CREBBP, KAT2B, MAPK8, y MAPK9. En hematología ejerce funciones de oncogen, pero en tumores sólidos puede ejercer tanto de oncogen como de tumor supresor (Gao JS et al, 2011). La sobreexpresión del gen MECOM (previamente conocido como EVI1) se ha señalado como predisponente a neoplasias de estirpe mielóide (Tapper W et al, 2015) y presentándose en aproximadamente 10% de las leucemias mieloides agudas (LMA) como un marcador pronóstico sólido para la respuesta al tratamiento y supervivencia (Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S et al, 2003; Groschel et al, 2010). Generalmente se asocia a peor pronóstico (Yuan X et al, 2015). La sobreexpresión puede ocurrir por reordenamientos que afectan a 3q26 y son hallazgos recurrentes en las neoplasias mieloides. Se han descrito otras anomalías en la región 3q, incluyendo reordenamientos complejos (Baldazzi C et al, 2016). No sólo actúa en neoplasias hematológicas, en tumores sólidos se asocia a la maquinaria de transcripción celular, moduladores, componentes de Wnt, TGF- β , la vía RAS y proteínas reguladoras de la reparación del ADN, recombinación y mitosis e interacciona con largas y complejas redes de proteínas que integran señales de diversas vías de señalización importantes para la oncogénesis (Bard-Chapeau EA et al, 2013). En el tejido del glioblastoma multiforme, el porcentaje de alta expresión de MECOM es 41.9%. El RNAm de MECOM en tejido tumoral es remarcablemente más alto que en tejidos adyacentes, indicando el papel oncogénico del mismo. También se correlaciona con peor supervivencia y puede ser identificado como un factor pronóstico independiente (Hou A et al, 2016). La depleción de esta proteína causa una marcada inhibición del crecimiento tumoral y la migración en las neoplasias pancreáticas, indicándole un papel oncogénico. Se ha señalado su implicación en la regulación de la expresión de Kras, suprimiendo un potente supresor de Kras (miR-96), en las células tumorales pancreáticas, lo que sugiere que converja en una activación de la vía de Kras en fases tempranas de la carcinogénesis pancreática (Tanaka M et al, 2014). También puede actuar influyendo sobre la vía de Kras de otra forma en neoplasias de colon, a través de la expresión de miRNA-143, siendo la proteína EVI1 un supresor del gen, realizando una acción indirecta entre la expresión de EVI1 y miRNA 143, en células tumorales de cáncer de colon (Gao JS et al, 2011). También ha sido asociado con cáncer de colon, en especial células neoplásicas que no expresan p53, actuando en relación a p21 (Nayak K.B et al, 2013). Las mutaciones somáticas poco frecuentes se han detectado en muchos cánceres incluyendo el colorrectal, habiendo sido relacionado en este con la

inestabilidad de microsatélites (Choi EJ et al, 2017). En cáncer colorrectal, las células son resistentes al efecto antiproliferativo del factor transformador de crecimiento β (TGF- β), sugiriendo una disrupción en la señalización que juega un papel importante en la carcinogénesis. Se ha identificado la sobreexpresión de la proteína EVII como un mecanismo por el cual las células tumorales pueden escapar de esta regulación (Deng X et al, 2013). En neoplasias hepáticas también se ha descrito que la amplificación en 3q26, y la proteína EVII interactúan antagonizando el efecto mediado por TGF- β en las células neoplásicas (Yasui K et al, 2015). Se ha observado en cáncer de ovario una frecuente y aberrante EVII que se ha relacionado con la patofisiología del cáncer de ovario (Dutta P et al, 2013). En cáncer de mama se ha descrito un polimorfismo dirigido por un micro RNA que puede contribuir a la patogénesis del cáncer (Wang TY et al, 2014). También se ha descrito una expresión elevada de EVII que se observa en el subtipo basal y ha sido relacionada con peor pronóstico en tumores triple negativo, señalándose un mecanismo aumentado de proteínas de señalización a través de microRNA (Patel J. B, 2011). También se ha señalado la sobreexpresión de EVII en carcinomas mamarios tanto con expresión de receptor estrogénico (RE+) como no (RE-). A través de análisis de microarrays se ha visto un mecanismo efector de EVII en cáncer de mama, que junto a otros factores se encuentra implicado en la regulación de la migración celular. Estos datos en conjunto hacen que se valore a la proteína EVII como a una oncoproteína reguladora de la proliferación celular, apoptosis, resistencia y migración y, señalando que actúa por mecanismos independientes de la señalización estrogénica y por mecanismos que parecen activar la vía de MAPK (Wang H et al, 2017).

En este trabajo, se ha visto una asociación con el polimorfismo rs7613029 del gen y el riesgo de cáncer.

NKAIN2 (sodium/potassium transporting ATPase interacting 2) es otro gen que parece más asociado a los cánceres en nuestra muestra. Se encuentra localizado en 6q22.31. Codifica a una proteína transmembrana que interactúa con la subunidad beta de una ATPasa transportadora de Na/K (NKAIN2: Na⁺/K⁺ transporting ATPase interacting 2). Se ha descrito una translocación que provoca linfoma. Alteraciones en este gen se han relacionado con cáncer de páncreas (Zhang G et al, 2017), pero también se ha relacionado con otros tumores como meduloblastoma, implicando a dicho gen en un papel potencial de control del crecimiento y diferenciación (Romania P et al, 2013). 6q22 se ha relacionado con cáncer de tiroides (Suh I et al, 2009), 6q22.31 se ha descrito como loci de riesgo para cáncer de endometrio (Cheng TH et al, 2016) y en la proximidad también se han hecho asociaciones interesantes: 6q22.1 se ha asociado con colitis ulcerosa (Julià A et al, 2014), 6q22.32 se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras asiáticas (Lan Q et al, 2012; Hosgood HD et al, 2015), 6q22.33 se ha asociado a cáncer de mama, en especial a cáncer con expresión de receptor

estrogénico (RE+) (Kirchhoff T et al, 2009), aunque también ha sido vinculado a cáncer de mama BRCA (Kirchhoff T et al, 2012).

En este trabajo, su polimorfismo rs4478425 se asocia a mayor riesgo de desarrollar cáncer.

OVOL2 (ovo like zinc finger 2) es otro gen asociado a los cánceres de nuestra muestra. Se encuentra localizado en 20p11.23. Este gen codifica un miembro de la familia de proteínas conservada evolutivamente ovo-like. Miembros de esta familia están implicados en el desarrollo epitelial y diferenciación. En humanos, las variantes alélicas de este gen se han asociado con posterior distrofia corneal. Hematológicamente actúa de forma reguladora de las stem cells (SC) embrionarias (Kim JY et al, 2014). A nivel cutáneo, OVOL2 se expresa en la capa basal de la epidermis, en la que se encuentran las stem cells. Está relacionado con la regulación a la baja de Wnt / TGF- β y se le ha supuesto una actividad supresora directamente sobre *c-myc* y Notch1, lo que suprime la transigente proliferación de los queratinocitos y la diferenciación terminal (Wells J et al, 2009).

Cuando los cánceres se someten a la transición epitelio-mesénquima adquieren la habilidad de disociarse del tumor primario y entrar en la circulación. La transición epitelio-mesénquima está unida a alteraciones en la expresión génica y morfológica y está asociada con la regulación a la baja de las proteínas de adhesión celular como la E-cadherina. Este proceso permite a las células disociarse de sus vecinas aumentando su motilidad. El estudio de modelos in vivo con células de cáncer de mama y próstata ha mostrado la implicación de OVOL 1 y OVOL 2 (Roca H et al, 2013). La regulación a la baja en la expresión de OVOL2 está relacionada con la invasión y metástasis de cáncer de mama (Fu H et al, 2016). OVOL2 inhibe a TGF- β durante la metástasis tumoral en mama y es un candidato a gen supresor en tumores mamarios (Wu RS et al, 2017). En hepatocarcinoma la baja expresión de OVOL2 se ha detectado en tejido tumoral poco diferenciado, con invasión microvascular y cirrosis. Se ha establecido una relación entre OVOL y los marcadores de expresión de la transición epitelio-mesénquima, observándose a través de un análisis de Kaplan-Meyer que la supervivencia global era significativamente peor en los pacientes con hepatocarcinoma con baja expresión de OVOL2, indicando que su ausencia era un predictor independiente de pronóstico desfavorable; por el contrario, la expresión elevada de OVOL2 puede suprimir la invasión y metástasis de las células de hepatocarcinoma restringiendo la transición epitelio-mesénquima (Fu H et al, 2016). En cáncer colorrectal OVOL2 es un supresor que también bloquea la vía de señalización Wnt (Ye G.D et al, 2016). Se ha postulado la necesidad de aumentar los niveles de OVOL2, orientado hacia la necesidad de disminuir la progresión tumoral y la metástasis (Ye G.D et al, 2016). En cáncer de pulmón, un reciente estudio ha realizado esto (Wang ZH et al, 2017). En este estudio se señala que tras aumentar la expresión de OVOL2 se apreció un aumento de los niveles de E-cadherina con disminución de vimentina y

Twist1, siendo esta inhibición de Twist1 la que inhibió la transición epitelio-mesénquima (Wang ZH et al, 2017).

En esta tesis el polimorfismo rs1976 de ese gen se ha asociado a mayor riesgo de presentar cáncer.

EL gen **SNX5** (sorting nexin 5) codifica a una proteína implicada en el tráfico intracelular que tiene funciones de clasificación del endosoma, vía de señalización de fosfoinositol y macropinocitosis. Se ha descrito que puede tener papel en tumorigénesis del carcinoma papilar de tiroides. En este trabajo ha sido relacionado su polimorfismo rs1884709 con el riesgo de desarrollar cáncer.

5.3.3.2 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer de mama

El gen **CDH4** (cadherin 4) se encuentra localizado en 20q13.33. Este gen es una cadherina clásica de la superfamilia de cadherinas. Codifica una proteína que es una glicoproteína de adhesión célula-célula calcio dependiente que comprende 5 repeticiones de cadherinas, una región transmembrana y una altamente conservada cola citoplásmica. Los miembros de la familia clásica de cadherinas incluyen la cadherina epitelial (E-cadherin), cadherina neuronal (N-cadherin), cadherin placentaria (P-cadherin), cadherina retiniana (R-cadherin), cadherin vasculo-endotelial(VE-cadherin) y la cadherina 11 (Bonacci TM et al, 2012). El gen CDH4 [cadherin-4 gene (CDH4)] de la familia de las cadherinas codifica a la R-cadherina (Xie J et al, 2016). Existen estudios que indican que la R-cadherina es un regulador del fenotipo epitelial (Bonacci TM et al, 2012). El gen contiene una isla CpG localizada en 5' del primer exón, con función promotora y que se afecta frecuentemente por metilación en cáncer, asociándose esta metilación en un elevado porcentaje de tumores gástricos y colorrectales (Miotto E et al, 2004).

El epitelio mamario se piensa que está estabilizado célula a célula por la E-cadherina. R-cadherina es crítica en el mantenimiento del fenotipo epitelial. R-cadherina se expresa en el epitelio mamario no transformado pero está ausente en líneas celulares tumorales. En cáncer de mama, está regulada a la baja con la progresión tumoral, con alta expresión en carcinoma in situ y reducida en carcinoma ductal invasivo. Como comparativa, E-cadherina persiste en tumores invasivos y líneas celulares en las que R-cadherina se ha perdido. Al contrario, la sobreexpresión de líneas celulares agresivas indujo la morfogénesis celular e inhibió la invasividad, formación de tumor y colonización del pulmón. R-cadherina también ha suprimido a las metaloproteinasas 1 y 2 (MMP1 y MMP2 respectivamente) y a la ciclooxigenasa 2, que se asocian con metástasis pulmonares. Por todo esto se ha atribuido un perfil a la pérdida de R-cadherina de

contribución a la supresión epitelial y progresión metastásica (Agiostatidou G et al, 2009).

Existen algunos cánceres como ovario y los leiomiomas en los que a CDH4 se le atribuye un papel de protooncogen, con una regulación al alza (Kucharczak J et al, 2008). En algunos cánceres como el carcinoma nasofaríngeo, cáncer gástrico y colorrectal, actúa como antioncogen, con una expresión regulada a la baja (Du C et al, 2011). En cáncer de pulmón se ha sugerido que actúe como gen supresor (Li Z et al, 2017), aunque se necesitan realizar más estudios ya que el papel de la función de este gen sigue siendo controvertido (Xie J et al, 2016).

En este trabajo la presencia de los polimorfismos rs13044209 y rs8118581 de este gen se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de mama.

RARB (retinoic acid receptor beta). Este gen se encuentra localizado en 3p24.2. Codifica al receptor β del ácido retinoico, un miembro de la superfamilia de receptores hormonales esteroideos tiroideos, reguladores transcripcionales nucleares. Este receptor se localiza en el citoplasma y en compartimentos subnucleares. Une el ácido retinoico, la forma activa de la vitamina A que media las señales celulares en la morfogénesis embrionaria, crecimiento celular y diferenciación. Se piensa que esta proteína limita el crecimiento de muchos tipos celulares al regular la expresión génica. Este gen fue identificado primero en hepatocarcinoma celular, en que flanquea un sitio de integración del virus de la hepatitis B. El receptor del ácido retinoico ha sido propuesto como gen supresor en cáncer de mama. En contraste, algunos datos sugieren que promueve la tumorigénesis mamaria inducida por ERBB2 a través de remodelar el compartimento estromal y la activación de los fibroblastos asociados al cáncer (Liu X y Giguère V, 2014). Se ha investigado también la participación de RARB en modelos celulares in vivo, en cánceres de mama basal-like y su relación con Wnt1, resultando en un amplio retraso en la tumorigénesis mamaria inducida por Wnt-1 y, en una significativa menor tasa de crecimiento. La supresión de RARb alteró la composición del estroma, reprimió la activación de los fibroblastos asociados a cáncer, redujo el reclutamiento de células inflamatorias y la angiogénesis (Liu X y Giguère V, 2014). Se sabe que la expresión reducida de IGF-1 y la regulación a la baja de su vía de señalización contribuye a atenuar la transición epitelio-mesénquima en los tumores RARB nulos; en la ausencia de la señalización de la vía RARB, la reducción de la señalización IGF-1 resultó en la supresión de la transición epitelio-mesénquima y retrasó la tumorigénesis inducida por el oncogen Wnt1 (Liu X y Giguère V, 2014). Se ha explorado esta posibilidad con el gen RARB, BRCA1 y RASSF1A en mujeres iraníes con cáncer de mama, sugiriendo que la ingesta de folato y cobalamina se asocia inversamente con la metilación de RARB y BRCA1, la ingesta elevada de rivoftabina y piridoxina se asocia con un aumento de metilación en el promotor de RARB y, se señala la influencia de la edad en el proceso de metilación (Pirouspanah S et al, 2015).

Se ha propuesto el estudio de algunos genes localizados en el cromosoma 3p y que frecuentemente se encuentran implicados en procesos tumorales que implican apoptosis, angiogénesis, adhesión celular y migración (Dreijerink K et al, 2001; Zabarovsky ER et al, 2011; Loginov VI et al, 2015). El estudio de estos genes entre los que se encuentra RARB, ha puesto de manifiesto la metilación con la expresión RNAm, relacionando dicho proceso con líneas celulares de cáncer de ovario y mama (Pronina IV et al, 2016). Se ha realizado un estudio que revisa los cambios por metilación en la progresión de las lesiones mamarias, desde lesiones pre invasoras como la hiperplasia ductal atípica, el carcinoma ductal in situ y el carcinoma ductal infiltrante. El número de genes metilados aumenta desde el tejido mamario normal a la hiperplasia ductal atípica y al carcinoma in situ, sin embargo la metilación del carcinoma in situ no difiere del carcinoma ductal infiltrante, lo que sugiere que el proceso de metilación en los genes relacionados con el tumor es un proceso temprano en la progresión a cáncer de mama (Park SY et al, 2011). En cáncer de mama se ha relacionado la metilación de las stem cells con la relación entre el subtipo tumoral de cáncer de mama y el fenotipo de las stem cells, sugiriendo que los cánceres de mama tienen distintos patrones de metilación y que se asocian con diferentes fenotipos de stem cells del tumor (Park SY et al, 2012). La presencia de metilación celular es menor en las stem cells y en el fenotipo basal, frente a los cánceres luminales-Her2 con altos niveles de metilación. Esta diferencia puede ser importante en el desarrollo de estrategias terapéuticas (Park SY et al, 2012). Se ha descrito asociación entre metilación en secuencias intergénicas repetitivas en algunos genes incluyendo RARB, con resultados significativos, con mayor metilación en tejidos neoplásicos en tumores de mama frente los controles correlacionándose con la edad de las pacientes pero no de los controles, lo que sugiere una posible asociación con un fenotipo relacionado con la edad (Flanagan JM et al, 2009). En tumores BRCA 1 la hipermetilación del promotor del gen RARB también se ha descrito asociada a la edad, al receptor estrogénico y al gen p16 (INK4A) (Bean GR et al, 2007). Un estudio en tumores invasivos de mama ha descrito que la metilación de RARB se asocia con la presencia de metástasis ganglionares, la metilación concurrente de RARB con TP73 se asocia a alto grado histológico, alta tasa de proliferación, aumento del tamaño tumoral, y metástasis ganglionares. Ante esto, se ha propuesto que la metilación de estos dos genes sea relacionada con pronóstico desfavorable en pacientes con carcinoma ductal infiltrante de mama, proponiéndose además la realización de estudios que puedan ayudar a validar estos marcadores para poder mejorar el manejo del cáncer de mama (Marzese DM et al, 2012). Tras asumir que la metilación de los genes supresores de tumores es un evento temprano en la carcinogénesis, un estudio ha señalado el interés y la necesidad de realizar un diagnóstico precoz a las mujeres de alto riesgo, para lo que se plantearon si se podría evidenciar la presencia de metilación no sólo en el tejido mamario, sino también en las células del fluido obtenido tras realizar un lavado ductal. Se mostró

que la sensibilidad de la metilación del ADN en el líquido comparada con la del tejido neoplásico era más alta para RARB (83 %). Este hallazgo plantea la posibilidad de realizar ensayos clínicos para valorar biomarcadores en cáncer de mama (Twelves D et al, 2013)

En esta tesis el polimorfismo del gen RARB rs17525900 ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia mamaria.

En la localización 11q23.3 se encuentra **TMPRSS4** (transmembrane protease, serine 4). Este gen codifica a un miembro de la familia de las serinas proteasas; éstas son conocidas por estar implicadas en una variedad de procesos biológicos cuya mala función a menudo lleva a enfermedades y desórdenes. Este gen fue identificado como un gen sobreexpresado en cáncer de páncreas.

TMPRSS4 (proteína transmembrana serina 4) es una proteína transmembrana que además de estar sobreexpresada en algunos tipos de cánceres, tiene una importante función en la progresión del mismo. Ha sido descrita la sobreexpresión en tejidos de cáncer de mama; comparativamente la expresión de TMPRSS4 es mayor en tejido neoplásico que en tejido normal (Liang B et al, 2013). Sus niveles de expresión se correlacionan con el tamaño tumoral, grado histológico, metástasis ganglionar, estadio clínico y pobre supervivencia y, podría ser reconocido como un factor pronóstico independiente en cáncer de mama (Liang B et al, 2013; Cheng D et al, 2013; Li XM et al, 2017). La sobreexpresión de TMPRSS4 promovió la proliferación, migración e invasión de las células de cáncer de mama in vitro, además su bloqueo mejoró la expresión de E-cadherina y claudina-1 e inhibió la expresión de vimentina, sugiriendo la inhibición de la transición epitelio-mesénquima. Este TMPRSS4 juega un papel crucial en la progresión del cáncer de mama (Li XM et al, 2017). El análisis de los tumores triple negativos de mama (no expresan receptores hormonales ni Her2), la tasa de expresión de TMPRSS4 fue significativamente mayor que en tumores no triple negativo. En estos estudios en cáncer de mama, sólo la presencia de metástasis ganglionares y la expresión de TMPRSS4 se han mostrado como factores pronósticos independientes para supervivencia e intervalo libre de enfermedad (Liang B et al, 2013; Cheng D et al, 2013).

En esta tesis el polimorfismo del gen TMPRSS4 rs10431040 se ha asociado significativamente con el desarrollo de cáncer de mama.

De los genes **LOC101929507** y su polimorfismo rs16931137 y de **LOC102724036** y su polimorfismo rs10868171 no se ha encontrado asociación con tumores ni se han descrito otras asociaciones, por lo que habría que realizar más estudios para tratar de dilucidar su papel. En esta tesis sí aparecen relacionados significativamente con cáncer de mama.

5.3.3.3 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer de mama, ovario y endometrio (prevalentes e incidentes).

NRXN3 (neurexin 3) se encuentra localizado en 14q24.3. Este gen codifica a un miembro de proteínas familiares que funcionan en el sistema nervioso como receptores y moléculas de adhesión celular. Este gen también se ha asociado a dependencia a nicotina y tabaco (Docampo E et al, 2012; Wolock SL et al, 2013; Yang J et al, 2015) y con dependencia a alcohol (Hishimoto A et al, 2007).

El gen NRXN3 ha sido implicado previamente en adicción y comportamientos de recompensa, dejando en evidencia que algunas formas de obesidad pueden ser un desorden mediado por el SNC (Heard-Costa NL et al, 2009). Se han descrito variantes comunes de dicho gen asociadas a perímetro abdominal, IMC y obesidad (Heard-Costa NL et al, 2009) y relacionado con la obesidad en niños y adolescentes (Den Hoed M et al, 2010), aunque otro estudio no encontró relación entre SNPs de algunos genes incluyendo a NRXN3 y el IMC, grasa subcutánea abdominal o volumen de grasa abdominal (Hotta K et al, 2010) aunque dentro del propio estudio se plantea la posibilidad de que el resultado negativo sea debido a la poca potencia del mismo.

En este trabajo el polimorfismo rs1950267 del gen se ha asociado con riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio.

El gen **NCALD** (neurocalcin delta) que se localiza en 8q22.3, ha presentado relación con los casos de nuestra muestra. Es un gen que codifica a un miembro de un sensor neuronal de calcio, de la familia de proteínas de unión mediadas por calcio. La proteína es citosólica con calcio en niveles normales, la elevación intracelular induce un cambio conformacional que expone el grupo miristol resultando en una asociación proteica con membranas y parcial co-localización con la red perinuclear trans Golgi. Se cree que la proteína es un regulador del receptor acoplado en la señal de transducción de la proteína G.

En esta tesis el polimorfismo rs17414701 se ha asociado con el riesgo de cáncer en mama, ovario y útero.

IL1R2 (interleukin 1 receptor type 2) se localiza en 2q11.2. La proteína codificada por este gen es un receptor de citoquina que pertenece a la familia de receptores de interleuquina 1 (IL-1). Esta proteína une a la Interleuquina 1 alfa (IL1A), Interleuquina 1 beta (IL1B), y al receptor de interleuquina, tipo (IL1R1/IL1RA) e interactúa como un receptor que inhibe la acción con su ligando. Se piensa que Interleuquina 4 (IL-4) antagoniza la actividad de IL-1 al inducir la expresión y liberación de esta citoquina. Este gen y otros tres forman un receptor de citoquinas en racimo en el cromosoma 2q12.

Los cánceres de ovario epiteliales se clasifican en serosos, mucinosos, endometrioides y de células claras. El carcinoma endometrioide de ovario es el tercer tipo más frecuente de cáncer de ovario. Las células endometrioides del ovario se parecen a las células endometriales que se caracterizan por la presencia de elementos epiteliales, estromales o una combinación de ambos, mimetizando la estructura del endometrio. Esto evoca otra enfermedad, la endometriosis. La endometriosis ha sido relacionada con el carcinoma de ovario de tipo endometrioide en 30-40% de los pacientes (Oral E et al, 2003). La inflamación es parte de la fisiología y también un proceso patológico en el remodelado del ovario y endometrio (Kharfi A y Akoum A, 2001; Coussens LM y Werb Z, 2002; Vakkila J y Lotze MT, 2004; Pollard JW, 2004; Balkwill F et al, 2005; Apte RN et al, 2006). IL-1 es un mediador pro-inflamatorio envuelto en la modulación de una variedad de funciones en el ovario y el endometrio. El ovario que es un sitio de ovulación cíclica contiene un sistema completo de IL-1, pareciendo IL-1 un mediador clave en la inflamación asociada al proceso de inflamación (Kokia E et al, 1993; Townson DH, Pate JL, 1994; Hurwitz A et al, 1994; Ben-Shlomo I et al, 1994; Gerard N et al, 2004). IL-1 también se produce localmente en el endometrio, sugiriendo un potencial papel en la implantación (Sheth KV et al, 1991; Simon C et al, 1998) y en procesos parecidos a la inflamación (Simon C et al, 1993; Akoum A et al, 2001). IL-1 también tiene un papel en el carcinoma epitelial ovárico (Naylor MS et al, 1993; Burke F et al, 1996; Punnonen R et al, 1998; Toutirais O et al, 2003; Li B. Y et al, 1992) y en tumores endometriales. IL-1 tiene dos receptores IL-1 de tipo receptor I (IL-1RI) que en concierto con la proteína accesoria IL-1R (IL-1RAP) es capaz de transducir la señal de activación (Dinarello CA, 2004), mientras IL-1RII no tiene propiedades señalizadoras y aparece como un potente y específico inhibidor natural de IL-1. Algunos estudios han observado un descenso significativo de IL-1RII con un aumento concomitante de la expresión de IL-RI en el tejido endometrial ectópico y eutópico de mujeres con endometriosis comparado con mujeres sanas (Kharfi A et al, 2001; Akoum A et al, 2001; Kharfi A et al, 2002; Kharfi A et al, 2007; Lawson C et al, 2007); estos hallazgos sugieren la hipótesis entre la posible relación de la endometriosis con el cáncer endometrioide de ovario (Keitia M, 2011).

En esta tesis se ha visto que el polimorfismo rs6726713 de este gen se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer en mama, ovario y útero.

El gen **NDOR1** (NADPH dependent diflavin oxidoreductase 1) localizado en 9q34.3 se ha relacionado con procesos de catalización con transferencia de electrones y metabolismo mitocondrial (Xu X et al, 2015). No se ha encontrado literatura que lo relacione con cáncer de mama, ovario o endometrio, si se ha visto relación con patología tiroidea e alteración en su regulación en líneas celulares de carcinoma de vejiga.

En esta tesis, su polimorfismo rs34499319 se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio, por lo que serían necesarios más estudios para validar esta asociación.

5.3.3.4 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer de colon, páncreas y gástrico (prevalentes e incidentes)

LINGO 2. El gen LINGO2 (leucine rich repeat and Ig domain containing 2) se encuentra localizado en 9p21.2-p21.1. La familia de genes LINGO (también denominados LERN o LRRIG) son 4 genes, los cuales codifican proteínas transmembrana que contiene 12 repeticiones de leucina extracelulares, un dominio C2 de inmunoglobulina y una cola intracelular corta. El miembro de la familia LINGO2/LERN3 que está ligado a la obesidad en GWAS se expresa exclusivamente en el cerebro. Durante la embriogénesis en el ratón, LINGO2/LERN3 se expresa en una población de células que recubren el epitelio respiratorio, pero en el cerebro del ratón adulto se expresa exclusivamente en tejido neuronal. Existen variantes de LINGO relacionadas con la enfermedad de Parkinson y se ha relacionado con la obesidad, aunque parece que más allá de la contribución como parte del sistema de señalización del apetito, SNPs cercanos a este gen pueden contribuir a la regulación del peso y obesidad a través de influenciar el desarrollo de circuitos regulatorios del balance energético en el cerebro (Speakman JR, 2013). Otro estudio ha señalado el papel y la importancia del desarrollo neuronal y balance energético en los niños (Vuillaume ML et al, 2014). En esta región se han asociado variantes genéticas de riesgo asociadas al riesgo de cáncer en diversos sitios, habiéndose asociado variantes germinales en 9p21 con el riesgo de algunos cánceres y mutaciones somáticas y delecciones en dicha región se han observado en varios tumores, señalando a esta región en la etiología del cáncer (Li WQ et al, 2014). Esta región 9p21 alberga un grupo de genes de interferón, algunos genes supresores de tumores que incluyen a CDKN2A, CDKN2B, CDKN2B-AS1 y MTAP y otros genes con un papel menos bien establecido en cáncer que incluyen a ELAVL2, TUSC1, MOB3B, C9orf72, LINGO2 y ACO1(Li WQ et al, 2014).

En esta tesis, el polimorfismo rs16913686 del gen se asocia con la existencia de neoplasias de colon, páncreas y carcinoma gástrico.

En otros genes como **GRIK4** (glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 4) y su polimorfismo rs7128690 no se ha descrito asociación con tumores, habiéndose descrito su relación con procesos neuropsiquiátricos como depresión, retraso y esquizofrenia.

Sobre el gen **LOC105375914** y su polimorfismo rs17506603 no se ha descrito nada ni en procesos oncológicos ni otras patologías, por lo que serían necesarios nuevos estudios para dilucidar su función.

5.3.3.5 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer de próstata (incidentes)

CRADD (CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain) se localiza en 12q22. Codifica una proteína que contiene un dominio de muerte. Esta proteína recluta caspasa 2/ ICH1 hacia el complejo de señal de transducción de muerte de la célula que incluye al receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1A) y a la quinasa RIPK1/RIP y actúa promoviendo la apoptosis. Una mutación en este gen se ha relacionado con retraso mental. A CRADD también se le conoce como RAIDD, es un adaptador proteico que puede interactuar tanto con la caspasa 2 como RIP que puede promover la apoptosis una vez que ha sido activado.

En cáncer gástrico se ha observado una regulación a la baja de CRADD, y la restauración de su expresión suprimió la viabilidad de las células neoplásicas (Shen Q et al, 2014). La caspasa 2 puede inducir apoptosis en respuesta a señales intrínsecas y extrínsecas. De forma diferente a otras caspasas esta proteína no se expresa solamente en compartimentos no nucleados, una subpoblación es constitutiva, localizada en el núcleo. Como una de las caspasas más evolutivamente conservadas, caspasa 2 puede tener papeles en múltiples procesos celulares. De cualquier modo su contribución a procesos no apoptóticos sigue siendo un misterio. Se ha mostrado que la actividad de caspasa 2 es importante para la proliferación de las células de la línea celular de cáncer de próstata andrógeno dependientes. El hecho de que las células neoplásicas dependan de andrógeno indica que caspasa 2 regula la actividad (Taghiyev AF et al, 2011).

En esta tesis el polimorfismo rs7971507 se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de próstata.

DSCAM (DS cell adhesion molecule) se encuentra localizado en 21q22.2. Es un gen miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas de las moléculas de adhesión celular (Ig-CAMs), y está implicado en el desarrollo del sistema nervioso central y periférico humano. El gen DSCAM-AS1 se localiza en el mismo locus y se ha relacionado con cáncer de mama y adenocarcinoma de pulmón. Se ha podido demostrar que DSCAM-AS1 media en la progresión tumoral y en la resistencia a tamoxifeno (Niknafs YS et al, 2016).

En este trabajo se ha visto que el polimorfismo rs13053013 de este gen se ha asociado a mayor riesgo de cáncer de próstata. Deberían realizarse más estudios para poder validar esta aseveración.

El análisis de expresión de **GALNT13** (polypeptide N-acetyl galactosaminyl transferase 13) en cáncer de pulmón se ha relacionado con cáncer de pulmón y la reducción del intervalo libre de recurrencia en el grupo de alta expresión de ARNm, asociándose a peor pronóstico (Nogimori K et al, 2016). No se han encontrado publicaciones que lo relacionen con cáncer de próstata, aunque en esta tesis sus polimorfismos rs10931862, rs16835732 y rs7558032 si se han visto relacionados con la misma. Habría que completar y realizar más estudios para valorar correctamente esta implicación.

5.3.3.6 Genes relacionados con los polimorfismos más significativos en los casos de cáncer de pulmón (incidentes)

El gen **TNS3** (tensin 3) se encuentra localizado en 7p12.3. Los mamíferos poseen 4 genes tensina: tensina 1-3 y cten (tensina2 también es denominada C1-ten; cten por proteína tensina C-terminal, una proteína cten truncada también es denominada c4 (Hafizi S et al, 2005; Lo SH, 2014). Las proteínas codificadas por las formas de tensina 1-3 forman una unión entre en citoesqueleto de actina y la porción intracelular de algunas integrinas- β , que se cree participan en la regulación de la migración celular. En líneas celulares de cáncer de pulmón avanzado, mama y melanoma, la tensina 3 endógena contribuye a la migración celular, crecimiento independiente de anclaje y tumorigénesis (Qian X et al, 2009). El papel de las proteínas de adhesión focal en cáncer se entiende pobremente. Aquí la tensina 3 se ha encontrado que favorece la tumorigénesis en líneas de cáncer celular en modelos de cáncer en ratón. Además las tirosinas en el dominio SH2 de la tensina 3 contribuyen a su actividad transformadora. Se ha identificado a tensina 3 como una potencial e importante reguladora a la baja de Src (proto-oncogen), lo que podría tener implicaciones terapéuticas ya que se ha investigado el papel de éste tanto en las células del tumor como del estroma (Giaccone G y Zucali PA, 2008; Johnson FM y Gallick PE, 2007), y se ha sugerido que algunos de los efectos de la inhibición de Src pueden ser atribuidos al menos en parte la inhibición de tensina 3 (Qian X et al, 2009).

Se ha realizado un estudio que ha detectado a algunos genes con niveles expresión más altos en tejido tiroideo normal que en tejido tiroideo tumoral, y tras realizar el estudio de éstos, se reveló que uno era tensina 3. La determinación con PCR cuantitativa en tiempo real fue más deprimida en tejido tumoral neoplásico que en tejido tiroideo normal, esta disminución fue más evidente en carcinomas anaplásicos. Se encontraron niveles altos y moderados de RNAm de tensina 3 en tiroides y placenta respectivamente. El RNAm de tensina 3 fue expresado sólo en bajos niveles en otros tejidos como el cerebro, corazón, pulmón, hígado, páncreas, riñón, músculo-esquelético, células blancas sanguíneas y próstata (Maeda I et al,

2006). Los altos niveles de expresión de mRNA de tensina 3 en tejido tiroideo normal sugieren algunos papeles fundamentales en las funciones tiroideas. De hecho se encontró que la expresión de mRNA en adenomas foliculares funcionantes fue abundante, casi al mismo nivel que en tejido tiroideo normal, mientras que se detectó una expresión baja en carcinomas tiroideos y adenomas foliculares no funcionantes, los que no producen hormonas tiroideas (Maeda I et al, 2009). En esta tesis el polimorfismo rs9639979 de este gen se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Otro gen **XKR9** (XK related 9) se relaciona en ratones con apoptosis (Suzuki J et al, 2014), sin embargo no se ha encontrado evidencia de su implicación en cáncer de pulmón en humanos.

De la familia del gen **SLC2A10** (SLC2A10 solute carrier family 2 member 10) se ha descrito un papel en el transportador de solutos de metal en el desarrollo y progresión de cáncer en humanos así como transporte de fármacos que contienen metales como arsénico, cobre, hierro, gadolinio, platino y zinc; pueden mediar en el control de la angiogénesis, proliferación celular y la transición epitelio-mesénquima así como en la señal aberrante de MAPK y STAT en procesos de transducción. En esta tesis el polimorfismo rs7267790 de este gen se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de pulmón.

5.3.4 Puntuación de riesgo genético (Genetic Risk Scores)

La puntuación de riesgo genético (GRS del inglés Genetic Risk Scores) es el estudio combinado de varios polimorfismos de diferentes genes, que permite combinar el efecto concreto de cada uno de ellos. De esta manera se mejora la identificación de los individuos con mayor susceptibilidad y riesgo genético. Esta herramienta útil para el estudio de las enfermedades complejas, correlaciona polimorfismos y fenotipos, integrando el escaso efecto de cada variante. Este método se ha aplicado para el estudio de múltiples enfermedades complejas como en el estudio genético de la enfermedad cardiovascular o en la diabetes (Fritz J et al, 2017; Läll K et al, 2017), y también se ha aplicado para estudiar diferentes tipos de cáncer como el de boca, el de próstata o el de pulmón (Chung CM et al, 2017; Oh JJ et al, 2017; Cheng Y et al, 2017).

En nuestro trabajo hemos obtenido un GRS con tres niveles de puntuación a través de 5 variantes de diferentes genes que obtiene un valor pronóstico para desarrollar cáncer en global. Esta determinación podría ser una herramienta útil para pronosticar el riesgo de cada individuo y aplicarlo en la prevención primaria de esta enfermedad, identificando a los individuos con mayor riesgo a desarrollar el cáncer e interviniendo más insistentemente en ellos, en los factores del estilo de

vida para contrarrestar su susceptibilidad. Esta herramienta ya se utiliza y se comercializa para algunas patologías como la obesidad, el Alzheimer o la cardiopatía isquémica, pero aún no hay la suficiente evidencia científica para dar unas recomendaciones individualizadas según el genotipo observado, pero estos datos aportados son pequeños pasos para el avance de la prevención primaria en el cáncer.

Además identificamos un GRS de 2 variantes para el cáncer de pulmón que identifican un gran riesgo de padecer esta enfermedad. Desde el punto de vista de la Medicina Preventiva, el poder identificar a estos sujetos de alto riesgo, permitiría intensificar en ellos medidas sobre los factores del estilo de vida implicados en el cáncer de pulmón como es el tabaquismo, pero también podría plantear el clasificar a unos individuos de alto riesgo para pautar pruebas de cribado como el TAC, al igual que se realiza en otras patologías como la colonoscopia para el cáncer de colon o la mamografía para el cáncer de mama.

Sin embargo, para el cáncer de mama y el de colon no hemos obtenido un GRS, seguramente porque hay más factores genéticos y ambientales implicados en su desarrollo de mayor peso en el desarrollo de estos tipos de cáncer. También hay que tener en cuenta la limitación del tamaño muestral de casos en nuestro estudio, que al dividir en grados de puntuaciones en un cáncer concreto, nos impide realizar análisis más complejos y dificulta el análisis multivariante.

6

CONCLUSIONES

1- En nuestra muestra el cáncer más frecuente en la población es el cáncer de colon. Por sexos el más frecuente en hombres ha sido el de próstata y en mujeres el de mama.

2- En relación al consumo de tóxicos se ha observado que el consumo de tabaco se asocia tanto en hombres como mujeres con el desarrollo de cáncer, fundamentalmente en cáncer de pulmón. Referente al consumo de alcohol se ha asociado a un mayor riesgo de padecer cáncer, sobre todo mujeres.

3- Las profesiones con mayor exposición solar se asocian al desarrollo de neoplasias cutáneas malignas

4- En lo referente a la intervención con Dieta Mediterránea respecto a la dieta baja en grasas, la DMed no ha presentado un descenso de la incidencia de cáncer en nuestra población, pero se ha visto que una mayor adherencia a la misma disminuye el riesgo de cáncer en los varones.

5- En relación al aporte específico de alimentos, la ingesta de más de 3 piezas de fruta al día y la ingesta de menos de una ración de carne roja al día son factores protectores frente al cáncer. A destacar que para una mayor ingesta de cualquier tipo de carne se ha observado un mayor riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer, principalmente cáncer de mama en la mujer. La ingesta de vino presenta un efecto protector. La ingesta de pescado, frutos secos y frutas son un factor protector de cáncer de colon. La proporción de grasas saturadas ingeridas es un factor de riesgo para cualquier tipo de cáncer, sobre todo cáncer de colon.

6- Respecto a las medidas antropométricas, el IMC no se asoció con mayor riesgo de cáncer mientras que a mayor perímetro de cintura se ha observado mayor riesgo de desarrollar cáncer.

7- La glucemia elevada y la diabetes fueron un factor de riesgo para tener cáncer así como los niveles bajos de HDL. Los niveles de ácidos grasos libres se asociaron con el cáncer de mama en la mujer.

8- Sobre el cáncer global se ha visto que el polimorfismo rs1801282 del gen PPARG se asoció con la existencia de un efecto protector frente al desarrollo del cáncer en los individuos no diabéticos, pero no en los diabéticos. La variante rs8192678 del gen PPARGC1A se asoció con mayor riesgo de cáncer global, igual que rs7561317 del gen TMEM18 y el rs1058046 del gen PYY se asociaron con mayor riesgo de cáncer global, siendo este con efecto recesivo para el gen PYY.

9- Para el cáncer de próstata se ha visto que el polimorfismo rs7799039 del gen LEP ha sido relacionado con mayor riesgo igual que el polimorfismo rs699173 del gen SOD3 que también se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de próstata. Los polimorfismos rs1476413, rs1801131, rs4846052 y rs6541003 del gen MTHFR fueron protectoras frente al desarrollo de cáncer de próstata.

10- Para el cáncer de colon se ha visto que el polimorfismo rs8192678 del gen PPARGC1A se asoció con mayor riesgo, también rs7561317 del gen TMEM18 y la variante rs2066844 del gen NOD2 se asoció con mayor riesgo de cáncer de colon también.

11- Para el conjunto de cánceres digestivos se ha apreciado que los polimorfismos rs10158279, rs1137101, rs2154380 se asociaron con un mayor riesgo de cáncer digestivo mientras que las variantes rs2025803 y rs12145690, todos del gen RLEP, se asociaron con menor riesgo de este tipo de cáncer. Se ha observado también mayor riesgo para el polimorfismo rs6591256 del gen GSTP1.

12- Referente al cáncer de mama se ha evidenciado que las variantes rs9562605 y rs9567552 del gen BRCA2 se asociaron con cáncer de mama, siendo de estas dos, la primera variante protectora y la segunda de riesgo. Para las variantes rs4709363, rs1048021 y rs4709364 del gen SOD2 se observó un efecto protector frente al cáncer de mama.

13- En lo referente a los cánceres ginecológicos (mama, ovario y endometrio) se ha visto que la variante rs7561317 del gen TMEM18 también se asoció con mayor riesgo y el rs2470893 del gen CYP1A1 se asoció con mayor riesgo de cáncer de ovario y endometrio.

14- Para el cáncer de pulmón, los polimorfismos rs7795794 del gen LEP y el rs2184226 del gen MTHFR se asociaron con mayor riesgo.

15- El rs10521133 del gen OGG1 se asoció con mayor mortalidad global y de causa cardiovascular, y los niveles de 8-oxo-dG con mortalidad por cáncer.

16- Se detectó una interacción gen-ambiente entre el rs625456 del gen GSTM2 y el consumo de alcohol, asociándose un mayor riesgo de desarrollar cáncer sólo en los consumidores de alcohol.

17- También se observaron interacciones gen ambiente entre las variantes rs4709364 y rs 6925350 del gen SOD2 y el consumo de alcohol, observándose en ambos polimorfismos un efecto protector frente al desarrollo de cualquier cáncer sólo en los individuos que no consumen alcohol.

18- El GWAS es una técnica que ha permitido identificar nuevos polimorfismos que podrían estar vinculados con la aparición de cáncer, como por ejemplo las variantes rs13044209 y rs8118581 del gen CDH4 que se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de mama, o el polimorfismo rs7267790 del gen TNS3 que se relaciona con un mayor riesgo de cáncer de pulmón.

Abadi A, Peralta-Romero J, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-Garcia AI, Cruz M, Meyre D. Assessing the effects of 35 European-derived BMI-associated SNPs in Mexican children. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1989-95

Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*. 2017;2:88-93

Abdullah NM, Rosania GR, Shedden K. Selective targeting of tumorigenic cancer cell lines by microtubule inhibitors. *PLoS One* 2009;4:e4470

Abe M, Xie W, Regan MM, King IB, Stampfer MJ, Kantoff PW, Oh WK, Chan JM. Single-nucleotide polymorphisms within the antioxidant defence system and associations with aggressive prostate cancer. *BJU Int*. 2011;107(1):126-34

Abeloff MD, Armitage J. O, Niederhuber J. E, Kastan M. B, McKenna W. G. *Oncología Clínica*. Vol. I. Capítulo 10. Factores Ambientales. 3ª Ed, 2005

Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen F. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. *Curr Obes Rep*. 2017;6(2):195-203

Adya R, Tan BK, Randeve HS. Differential Effects of Leptin and Adiponectin in Endothelial Angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015;2015:648239

Akhtar S, Mahjabeen I, Akram Z, Kayani MA. CYP1A1 and GSTP1 gene variations in breast cancer: a systematic review and case-control study. *Fam Cancer*. 2016;15(2):201-14

Akoum A, Jolicoeur C, Kharfi A, Aube M. Decreased expression of the decoy interleukin-1 receptor type II in human endometriosis. *Am J Pathol* 2001;158:481-9

Agiostratidou G, Li M, Suyama K, Badano I, Keren R, Chung S, Anzovino A, Hult J, Qian B, Bouzahzah B, Eugenin E, Loudig O, Phillips GR, Locker J, Hazan RB. Loss of retinal cadherin facilitates mammary tumor progression and metastasis. *Cancer Res*. 2009;69(12):5030-8

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention.; National Heart, Lung, and Blood Institute.; American Heart Association.; World Heart Federation.; International Atherosclerosis Society.; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5

Alix-Panabières C, Cayrefourcq L, Mazard T, Maudelonde T, Assenat E, Assou S. Molecular Portrait of Metastasis-Competent Circulating Tumor Cells in Colon Cancer Reveals the Crucial Role of Genes Regulating Energy Metabolism and DNA Repair. *Clin Chem*. 2017;63(3):700-13

Anastas JN. Functional Crosstalk Between WNT Signaling and Tyrosine Kinase Signaling in Cancer. *Semin Oncol*. 2015;42(6):820-31

Apte RN, Dotan S, Elkabets M, White MR, Reich E, Carmi Y, Song X, Dvozkin T, Krelin Y, Voronov E. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumorhost interactions. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:387-408

Arcand SL, Provencher D, Mes-Masson AM, Tonin PN. OGG1 Cys326 variant, allelic imbalance of chromosome band 3p25.3 and TP53 mutations in ovarian cancer. *Int J Oncol*. 2005;27:1315-20

Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:147-56

Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*. 2009;9:187

Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015;11:276-88

Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, Soerjomataram I. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiology* 2016;41:8-15

Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens AG, Ezzati M, Ferlay J, Miranda J, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:36-46

Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759-81

Artero A, Artero A, Tarín JJ, Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*. 2015;80(1):3-13

Ashmore JH, Lesko SM, Muscat JE, Gallagher CJ, Berg AS, Miller PE, Hartman TJ, Lazarus P. Association of dietary and supplemental folate intake and polymorphisms in three FOCM pathway genes with colorectal cancer in a population-based case-control study. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(10):945-53

Atha WF. Heat-related illness. *Emerg Med Clin North Am*. 2013;31(4):1097-108

Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1394-402

Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017 (En prensa)

Babic A, Bao Y, Qian ZR, Yuan C, Giovannucci EL, Aschard H, Kraft P, Amundadottir LT, Stolzenberg-Solomon R, Morales-Oyarvide V, Ng K, Stampfer MJ, Ogino S, Buring JE, Sesso HD, Gaziano JM, Rifai N, Pollak MN, Anderson ML, Cochrane BB, Luo J, Manson JE, Fuchs CS, Wolpin BM. Pancreatic Cancer Risk Associated with Prediagnostic Plasma Levels of Leptin and Leptin Receptor Genetic Polymorphisms. *Cancer Res*. 2016;76(24):7160-7

Bag A, Jyala NS, Bag N. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms as cancer biomarkers. *Indian J Cancer*. 2015;52(4):479-89

Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Rehm J, Boffetta P, La Vecchia C. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301-8

Baldazzi C, Luatti S, Zuffa E, Papayannidis C, Ottaviani E, Marzocchi G, Ameli G, Bardi MA, Bonaldi L, Paolini R, Gurrieri C, Rigolin GM, Cuneo A, Martinelli G, Cavo M, Testoni N. Complex chromosomal rearrangements leading to MECOM overexpression are recurrent in myeloid malignancies with various 3q abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):375-88

Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet*. 2006;7(10):781-91

Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cells* 2005;7:211-7

Bandera EV, Fay SH, Giovannucci E, Leitzmann MF, Marklew R, McTiernan A, Mullee A, Romieu I, Thune I, Uauy R, Wiseman MJ. The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: A perspective from the world cancer research fund international continuous update project. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2391-7

Bard-Chapeau EA, Gunaratne J, Kumar P, Chua BQ, Muller J, Bard FA, Blackstock W, Copeland NG, Jenkins NA. EVI1 oncoprotein interacts with a large and complex network of proteins and integrates signals through protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(31):E2885-94

Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, van Putten WL, Valk PJ, van der Poel-van de Luytgaarde S, Hack R, Slater R, Smit EM, Beverloo HB, Verhoef G, Verdonck LF, Ossenkoppele GJ, Sonneveld P, de Greef GE, Lowenberg B, Delwel R. 2003. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: A study of 319 de novo AML patients. *Blood*. 2003;101(3):837-45

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-5

Bauer SR, Richman EL, Sosa E, Weinberg V, Song X, Witte JS, Carroll PR, Chan JM. Antioxidant and vitamin E transport genes and risk of high-grade prostate cancer and prostate cancer recurrence. *Prostate*. 2013;73(16):1786-95

Bean GR, Ibarra Drendall C, Goldenberg VK, Baker JC Jr, Troch MM, Paisie C, Wilke LG, Yee L, Marcom PK, Kimler BF, Fabian CJ, Zalles CM, Broadwater G, Scott V, Seewaldt VL. Hypermethylation of the breast cancer-associated gene 1 promoter does not predict cytologic atypia or correlate with surrogate end points of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):50-6

Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, Lee CH, Smith AB, Breslin PA. Phytochemistry: Ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005;437:45-6

Becerra-Tomás N, Babio N, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Serra-Majem L, Salaverria I, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Gómez-Gracia E, Fiol M, Toledo E, Sorlí JV, Pedret-Llaberia MR, Salas-Salvador J. Replacing red meat and processed red meat for white meat, fish, legumes or eggs is associated with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1442-9

Becuwe P, Ennen M, Klotz R, Barbieux C, Grandemange S. Manganese superoxide dismutase in breast cancer: from molecular mechanisms of gene regulation to biological and clinical significance. *Free Radic Biol Med*. 2014;77:139-51

Beebe-Dimmer JL, Iyer PT, Nriagu JO, Keele GR, Mehta S, Meliker JR, Lange EM, Schwartz AG, Zuhlke KA, Schottenfeld D, Cooney KA. Genetic variation in glutathione S-transferase omega-1, arsenic methyltransferase and methylene-tetrahydrofolate reductase, arsenic exposure and bladder cancer: a case-control study. *Environ Health*. 2012;11:43

Belcheva A1, Irrazabal T, Martin A. Gut microbial metabolism and colon cancer: can manipulations of the microbiota be useful in the management of gastrointestinal health? *Bioessays*. 2015;37(4):403-12

Ben-Shlomo I, Adashi EY, Payne DW. The morphogenic/cytotoxic and prostaglandin-stimulating activities of interleukin-1 beta in the rat ovary are nitric oxide independent. *J Clin Invest* 1994;94:1463-9

Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26157

Benitez-Buelga C, Vaclová T1, Ferreira S, Urioste M, Inglada-Perez L, Soberón N, Blasco MA, Osorio A, Benitez J. Molecular insights into the OGG1 gene, a cancer risk modifier in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Oncotarget*. 2016;7:25815-25

Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):946-56

Bergmann MM, Rehm J, Klipstein-Grobusch K, Boeing H, Schütze M, Drogan D, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Teucher B, Kaaks R, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Tumino R, Vineis P, Beulens JW, Redondo ML, Duell EJ, Molina-Montes E, Navarro C, Barricarte A, Arriola L, Allen NE, Crowe FL, Khaw KT, Wareham N, Romaguera D, Wark PA, Romieu I, Nunes L, Riboli E, Ferrari P. The association of pattern of lifetime alcohol use and cause of death in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int. J. Epidemiol*. 2013;42:1772-90

Bérubé S, Lemieux J, Moore L, Maunsell E, Brisson J. Smoking at time of diagnosis and breast cancer-specific survival: new findings and systematic review with meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R42

Bhanja P, Saha S, Kabarriti R, Liu L, Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J, Sellers RS, Alfieri AA, Guha C. Protective role of R-spondin1, an intestinal stem cell growth factor, against radiation-induced gastrointestinal syndrome in mice. *PLoS One* 2009;4:e8014

Bhattacharjee P, Paul S, Banerjee M, Patra D, Banerjee P, Ghoshal N, Bandyopadhyay A, Giri AK. Functional compensation of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null by another GST superfamily member, GSTM2. *Sci Rep.* 2013;3:2704

Bhattacharyya S, Sul K, Krukovets I, Nestor C, Li J, Adognravi OS. Novel tissue-specific mechanism of regulation of angiogenesis and cancer growth in response to hyperglycemia. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(6):e005967

Bhatti P, Stewart PA, Hutchinson A, Rothman N, Linet MS, Inskip PD, Rajaraman P. Lead exposure, polymorphisms in genes related to oxidative stress, and risk of adult brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1841-8

Bigley AB, Simpson RJ. NK cells and exercise: implications for cancer immunotherapy and survivorship. *Discov Med.* 2015;19(107):433-45

Bishayee A, Haskell Y, Do C, Siveen KS, Mohandas N, Sethi G, Stoner GD. Potential Benefits of Edible Berries in the Management of Aerodigestive and Gastrointestinal Tract Cancers: Preclinical and Clinical Evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(10):1753-75

Bjerkaas E, Parajuli R, Engeland A, Maskarinec G, Weiderpass E, Gram IT. The association between lifetime smoking exposure and breast cancer mortality-results from a Norwegian cohort. *Cancer Med.* 2014;3(5):1448-57

Bjørge MD, Hildrestrand GA, Scheffler K, Suganthan R, Rolseth V, Kuśnierczyk A, Rowe AD, Vågbo CB, Vetlesen S, Eide L, Slupphaug G, Nakabeppu Y, Bredy TW, Klungland A, Bjørås M. Synergistic Actions of Ogg1 and Mutyh DNA Glycosylases Modulate Anxiety-like Behavior in Mice. *Cell Rep.* 2015;13:2671-8

Boada LD, Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP. The impact of red and processed meat consumption on cancer and other health outcomes: Epidemiological evidences. *Food Chem Toxicol.* 2016;92:236-44

Boiteux S, Coste F, Castaing B. Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: Properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic Biol Med.* 2017;107:179-201

Boiteux S, Radicella JP. The human OGG1 gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis. *Arch BiochemBiophys.* 2000;377:1-8

Bonacci TM, Hirsch DS, Shen Y, Dokmanovic M, Wu WJ. Small GTPase Rho regulates R-cadherin through Dia1/profilin-1. *Cell Signal.* 2012;24(11):2102-10

Boss A, Bishop KS, Marlow G, Barnett MP, Ferguson LR. Evidence to Support the Anti-Cancer Effect of Olive Leaf Extract and Future Directions. *Nutrients.* 2016;8(8):pii: E513

Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scan J Clin Lab Invest* 1968;21:77-89

Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl 1:394S-8S

Branquinho D, Freire P, Sofia C. NOD2 mutations and colorectal cancer - Where do we stand?. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(4):284-93

Bravard A, Vacher M, Moritz E, Vaslin L, Hall J, Epe B, Radicella JP. Oxidation status of human OGG1-S326C polymorphic variant determines cellular DNA repair capacity. *Cancer Res*. 2009;69:3642-9

Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-45

Brevik A, Joshi AD, Corral R, Onland-Moret NC, Siegmund KD, Le Marchand L, Baron JA, Martinez ME, Haile RW, Ahnen DJ, Sandler RS, Lance P, Stern MC. Polymorphisms in base excision repair genes as colorectal cancer risk factors and modifiers of the effect of diets high in red meat. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:3167-73

Buil-Cosiales P, Zazpe I, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Diez-Espino J, Ros E, Fernandez-Creuet Navajas J, Santos-Lozano JM, Arós F, Fiol M, Castañer O, Serra-Majem L, Pintó X, Lamuela-Raventós RM, Martí A, Basterra-Gortari FJ, Sorlí JV, Verdú-Rotellar JM, Basora J, Ruiz-Gutierrez V, Estruch R, Martínez-González MÁ. Fiber intake and all-cause mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1498-507

Burke F, Relf M, Negus R, Balkwill F. A cytokine profile of normal and malignant ovary. *Cytokine* 1996; 8: 578-85

Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine* 2015;48(2):371-93

Canto P, Granados JB, Feria-Bernal G, Coral-Vázquez RM, García-García E, Tejeda ME, Tapia A, Rojano-Mejía D, Méndez JP. PPARGC1A and ADIPOQ polymorphisms are associated with aggressive prostate cancer in Mexican-Mestizo men with overweight or obesity. *Cancer Biomark*. 2017 (en prensa)

Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2016;138(8):1894-904

Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie*. 2012;94:2082-8

Cedermabum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):667-85

Chang BL, Liu W, Sun J, Dimitrov L, Li T, Turner AR, Zheng SL, Isaacs WB, Xu J. Integration of somatic deletion analysis of prostate cancers and germline linkage analysis of prostate cancer families reveals two small consensus regions for prostate cancer genes at 8p. *Cancer Res.* 2007;67(9):4098-103

Chen C, Huang YB, Liu XO, Gao Y, Dai HJ, Song FJ, Li WQ, Wang J, Yan Y, Wang PS, Wang YG, Chen KX. Active and passive smoking with breast cancer risk for Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Chin J Cancer.* 2014;33(6):306-16

Chen X, Xiang YB, Long JR, Cai H, Cai Q, Cheng J, Wen W, Gao YT, Zheng W, Shu XO. Genetic polymorphisms in obesity-related genes and endometrial cancer risk. *Cancer.* 2012;118(13):3356-64

Chen ZH, Xian JF, Luo LP. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and gastric cancer risk, and their interactions with environmental factors. *Genet Mol Res.* 2017;16(1)

Cheng D, Kong H, Li Y. Tmprss4 as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14659-68

Cheng TH, Thompson DJ, O'Mara TA, Painter JN, Glubb DM, Flach S, Lewis A, French JD, Freeman-Mills L, Church D, Gorman M, Martin L; National Study of Endometrial Cancer Genetics Group (NSECG)., Hodgson S, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS)., Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Henders AK, Martin NG, Montgomery GW, Nyholt DR, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Dennis J, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Hall P, Czene K, Darabi H, Li J, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum I, Amant F, Schrauwen S, Zhao H, Lambrechts D, Depreeuw J, Dowdy SC, Goode EL, Fridley BL, Winham SJ, Njølstad TS, Salvesen HB, Trovik J, Werner HM, Ashton K, Otton G, Proietto T, Liu T, Mints M, Tham E; RENDOCAS.; CHIBCHA Consortium., Li MJ, Yip SH, Wang J, Bolla MK, Michailidou K, Wang Q, Tyrer JP, Dunlop M, Houlston R, Palles C, Hopper JL; AOCs Group., Peto J, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Chang-Claude J, Couch FJ, Giles GG, Kristensen VN, Cox A, Cunningham JM, Pharoah PD, Dunning AM, Edwards SL, Easton DF, Tomlinson I, Spurdle AB. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet.* 2016;48(6):667-74

Cheng Y, Jiang T, Zhu M, Li Z, Zhang J, Wang Y, Geng L, Liu J, Shen W, Wang C, Hu Z, Jin G, Ma H, Shen H, Dai J. Risk assessment models for genetic risk predictors of lung cancer using two-stage replication for Asian and European populations. *Oncotarget.* 2016 (En prensa)

Ching HC, Naidu R, Seong MK, Har YC, Taib NA. Integrated analysis of copy number and loss of heterozygosity in primary breast carcinomas using high-density SNP array. *Int J Oncol*. 2011;39(3):621-33

Cho YA, Lee J, Oh JH, Chang HJ, Sohn DK, Shin A, Kim J. Genetic variation in PPARGC1A may affect the role of diet-associated inflammation in colorectal carcinogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(5):8550-8

Choi EJ, Kim MS, Song SY, Yoo NJ, Lee SH. Intratumoral Heterogeneity of Frameshift Mutations in MECOM Gene is Frequent in Colorectal Cancers with High Microsatellite Instability. *Pathol Oncol Res*. 2017;23(1):145-9

Choi CHJ, Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. *Experimental Cell Research* 2017 (En prensa)

Chuang SC, Norat T, Murphy N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Perquier F, Dartois L, Kaaks L, Teucher B, Bergmann MM, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Grioni S, Sacerdote C, Panico S, Palli D, Tumino R, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Ros MM, Brustad M, Åsli LA, Skeie G, Quirós JR, González CA, Sánchez MJ, Navarro C, Ardanaz Aicua E, Dorronsoro M, Drake I, Sonestedt E, Johansson I, Hallmans G, Key T, Crowe F, Khaw KT, Wareham N, Ferrari P, Slimani N, Romieu I, Gallo V, Riboli E, Vineis P. Fiber intake and total and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr* 2012;96:164-74

Chung CM, Lee CH, Chen MK, Lee KW, Lan CE, Kwan AL, Tsai MH, Ko YC. Combined Genetic Biomarkers and Betel Quid Chewing for Identifying High-Risk Group for Oral Cancer Occurrence. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(6):355-62

Cilla A, Alegría A, Attanzio A, Garcia-Llatas G, Tesoriere L, Livrea MA. Dietary phytochemicals in the protection against oxysterol-induced damage. *Chem Phys Lipids*. 2017 (En prensa)

Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):567-79

Collin SM, Metcalfe C, Zuccolo L, Lewis SJ, Chen L, Cox A, Davis M, Lane JA, Donovan J, Smith GD, Neal DE, Hamdy FC, Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eeles RA, Guy M, Kote-Jarai Z; UK Genetic Prostate Cancer Study Group., Morrison J, Al Olama AA, Stefansson K, Easton DF, Martin RM. Association of folate-pathway gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a population-based nested case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(9):2528-39

Corella D, Ordovás JM. How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the

genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *Bioessays*. 2014;36:526-37

Corella D, Tucker K, Lahoz C, Coltell O, Cupples LA, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Alcohol drinking determines the effect of the APOE locus on LDL-cholesterol concentrations in men: The Framingham Offspring Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;73:736-45

Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, Joshi AD, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Cortessis VK, Pike MC, Conti DV, Thomas DC, Edlund CK, Gao YT, Xiang YB, Zhang W, Su YC, Stern MC. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer*. 2014;135:335-47

Costa EF, Santos ES, Liutti VT, Leal F, Santos VC, Rinck-Junior JA, Mariano FV, Coutinho-Camillo CM, Altemani A, Lima CS, Lourenço GJ. Association between polymorphisms in genes related to DNA base-excision repair with risk and prognosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res ClinOncol*. 2016;142:1917-26

Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420: 860-7

Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):338-51

Curtis BJ, Zahs A, Kovacs EJ. Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure. *Alcohol Res*. 2013;35(1):97-113

Dai X, Zhang J, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, Alharbi SA, Kumar AP, Ahn KS, Sethi G. Targeting TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor by natural products as a potential therapeutic approach for cancer therapy. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):760-73

Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros C. S. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocrine Reviews*. 2012;33(4):547-94

D'Alessandro A, De Pergola G, Silvestris F. Mediterranean Diet and cancer risk: an open issue. *Int J Food Sci Nutr*. 2016;67(6):593-605

Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *J Exp Biol*. 2015;218(Pt 1):59-70

Das S, Nath S, Bhowmik A, Ghosh SK, Choudhury Y. Association between OGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of upper aero-digestive tract and gastrointestinal cancers: a meta-analysis. *Springerplus* 2016;5:227

Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53

Delahanty RJ, Beeghly-Fadiel A, Xiang YB, Long J, Cai Q, Wen W, Xu WH, Cai H, He J, Gao YT, Zheng W, Shu XO. Association of obesity-related genetic variants with endometrial cancer risk: a report from the Shanghai Endometrial Cancer Genetics Study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(10):1115-26

D'Elia L, Galletti F, Strazzullo P. Dietary salt intake and risk of gastric cancer. *Cancer Treat Res*. 2014;159:83-95

D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012;31(4):489-98

Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schäfer H. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:1164-72

Deng X, Cao Y, Liu Y, Li F, Sambandam K, Rajaraman S, Perkins AS, Fields AP, Hellmich MR, Townsend CM Jr, Thompson EA, Ko TC. Overexpression of Evi-1 oncoprotein represses TGF- β signaling in colorectal cancer. *Mol Carcinog*. 2013;52(4):255-64

Den Hoed M, Ekelund U, Brage S, Grontved A, Zhao JH, Sharp SJ, Ong KK, Wareham NJ, Loos RJ. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes*. 2010;59(11):2980-8

D'Errico M, Parlanti E, Pascucci B, Fortini P, Baccarini S, Simonelli V, Dogliotti E. Single nucleotide polymorphisms in DNA glycosylases: From function to disease. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:278-91

Dherin C, Radicella JP, Dizdaroglu M, Boiteux S. Excision of oxidatively damaged DNA bases by the human alpha-hOgg1 protein and the polymorphic alpha-hOgg1(Ser326Cys) protein which is frequently found in human populations. *Nucleic Acids Res*. 1999;27:4001-7

Diaz-Vivancos P, de Simone A, Kiddle G, Foyer CH. Glutathione--linking cell proliferation to oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:1154-64

Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4: 378-85

Di Francesco A, Falconi A, Di Germanio C, Micioni Di Bonaventura MV, Costa A, Caramuta S, Del Carlo M, Compagnone D, Dainese E, Cifani C, Maccarrone M, D'Addario C. Extravirgin olive oil up-regulates CB₁ tumor suppressor gene in human colon cancer cells and in rat colon via epigenetic mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2015;26(3):250-8

Didenko VV. DNA probes using fluorescence resonance energy transfer (FRET): designs and applications. *Biotechniques*. 2001;31(5):1106-16, 1118, 1120-1

Docampo E, Ribasés M, Gratacòs M, Bruguera E, Cabezas C, Sánchez-Mora C, Nieva G, Puente D, Argimon-Pallàs JM, Casas M, Rabionet R, Estivill X. Association of neurexin 3 polymorphisms with smoking behavior. *Genes Brain Behav*. 2012;11(6):704-11

Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol*. 2017;105:256-61

Douglas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr*. 2013;110(6):1151-6

Drejjerink K, Braga E, Kuzmin I, Geil L, Duh FM, Angeloni D, Zbar B, Lerman MI, Stanbridge EJ, Minna JD, Protopopov A, Li J, Kashuba V, Klein G, Zabarovsky ER. The candidate tumor suppressor gene, RASSF1A, from human chromosome 3p21.3 is involved in kidney tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;98: 7504-9

Du C, Huang T, Sun D, Mo Y, Feng H, Zhou X, Xiao X, Yu N, Hou B, Huang G, Ernberg I, Zhang Z. CDH4 as a novel putative tumor suppressor gene epigenetically silenced by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*. 2011;309(1):54-61

Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast*. 2017;33:117-24

Dutta P, Bui T, Bauckman KA, Keyomarsi K, Mills GB, Nanjundan M. EVI1 splice variants modulate functional responses in ovarian cancer cells. *Mol Oncol*. 2013;7(3):647-68

Dyck MC1, Ma DW, Meckling KA. The anticancer effects of Vitamin D and omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: one plus one may equal more than two. *Med Hypotheses*. 2011;77(3):326-32

Ebert MN, Klinder A, Peters WH, Schäferhenrich A, Sendt W, Scheele J, Pool-Zobel BL. Expression of glutathione S-transferases (GSTs) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate. *Carcinogenesis*. 2003;24(10):1637-44

Ekoue DN, He C, Diamond AM, Bonini MG. Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2017 (En prensa)

Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol*. 1994;139(12):1197-209

El-Serag HB, Hampel H, Javadi F, The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin.Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4 (3):369-80

Engler DA, Gupta S, Growdon WB, Drapkin RI, Nitta M, Sergent PA, Allred SF, Gross J, Deavers MT, Kuo WL, Karlan BY, Rueda BR, Orsulic S, Gershenson DM, Birrer MJ, Gray JW, Mohapatra G. Genome wide DNA copy number analysis of serous type ovarian carcinomas identifies genetic markers predictive of clinical outcome. *PLoS One.* 2012;7(2):e30996

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90

EUCAN [Internet]. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>

EUROSTAT.http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/es

Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740-57

Fandos M, Corella D, Guillén M, Portolés O, Carrasco P, Iradi A, Martínez-González MA, Estruch R, Covas MI, Lamuela-Raventós RM, Michavilla MT, Cerdá C, Torregrosa R, Redón J, Chaves FF, Tormos MC, Ocete D, Sáez GT. Impact of cardiovascular risk factors on oxidative stress and DNA damage in a high risk Mediterranean population. *Free Radic Res.* 2009;43:1179-86

Fantuzzi G. Three questions about leptin and immunity. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2009;23:405-10

Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010;23:65-134

Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Adolescent meat intake and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2015;136(8):1909-20

Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(43):715-20

Faust D, Nikolova T, Wätjen W, Kaina B, Dietrich C. The Brassica-derived phytochemical indolo[3,2-b]carbazole protects against oxidative DNA damage by aryl hydrocarbon receptor activation. *Arch Toxicol.* 2017;91:967-82

Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(5):342-57

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-403

Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr.* 2010;103:1808-16

Fernández JM, Rosado-Álvarez D, Da Silva Grigoletto ME, Rangel-Zúñiga OA, Landaeta-Díaz LL, Caballero-Villarraso J, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Fuentes-Jiménez F. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(6):361-73

Fesinmeyer MD, Stanford JL, Brentnall TA, Mandelson MT, Farin FM, Srinouanprachanh S, Afsharinejad Z, Goodman GE, Barnett MJ, Austin MA. Association between the peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala variant and haplotype and pancreatic cancer in a high-risk cohort of smokers: a pilot study. *Pancreas.* 2009;38(6):631-7

Flanagan JM, Munoz-Alegre M, Henderson S, Tang T, Sun P, Johnson N, Fletcher O, Dos Santos Silva I, Peto J, Boshoff C, Narod S, Petronis A. Gene-body hypermethylation of ATM in peripheral blood DNA of bilateral breast cancer patients. *Hum Mol Genet.* 2009;18(7):1332-42

Franks PW, Mesa JL, Harding AH, Wareham NJ. Gene-lifestyle interaction on risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(2):104-24

Freisling H, Arnold M, Soerjomataram I, O'Doherty MG, Ordóñez-Mena JM, Bamia C, Kampman E, Leitzmann M, Romieu I, Kee F, Tsilidis K, Tjønneland A, Trichopoulou A, Boffetta P, Benetou V, Bueno-de-Mesquita HBA, Huerta JM, Brenner H, Wilsgaard T, Jenab M. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe. *Br J Cancer.* 2017;116(11):1486-97

Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-74

Friedlander Y, Li G, Fornage M, Williams OD, Lewis CE, Schreiner P, Pletcher MJ, Enquobahrie D, Williams M, Siscovick DS. Candidate molecular pathway genes related to appetite regulatory neural network, adipocyte homeostasis and obesity: results from the CARDIA Study. *Ann Hum Genet*. 2010;74(5):387-98

Fritz J, Shiffman D, Melander O, Tada H, Ulmer H. Metabolic Mediators of the Effects of Family History and Genetic Risk Score on Coronary Heart Disease-Findings From the Malmö Diet and Cancer Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005254

Fu H, Qi L, Chen L, He Y, Zhang N, Guo H. Expression of *Ovol2* is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:5963-73

Fukushima K, Takahashi K, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T. Different effects of GPR120 and GPR40 on cellular functions stimulated by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;475(1):25-30

Fukushima K, Yamasaki E, Ishii S, Tomimatsu A, Takahashi K, Hirane M, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T. Different roles of GPR120 and GPR40 in the acquisition of malignant properties in pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;465(3):512-5

Furue H, Matsuo K, Kumimoto H, Hiraki A, Suzuki T, Yatabe Y, Komori K, Kanemitsu Y, Hirai T, Kato T, Ueda M, Ishizaki K, Tajima K. Decreased risk of colorectal cancer with the high natural killer cell activity NKG2D genotype in Japanese. *Carcinogenesis*. 2008;29(2):316-20

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, Rojas D, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Ramos M, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Peris Bonet R. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014

Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Bonet RP; REDECAN Working Group. Cancer Incidence in Spain 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825

Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi CR, Vecchiato A, Corradin MT, De Giorgi V, Queirolo P, Zannetti G, Giudice G, Borroni G, Forcignanò R, Peris K, Tosti G, Testori A, Trevisan G, Spagnolo F, Ascierto PA. Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncol Lett*. 2016;11(4):2706-14

Gao JS, Zhang Y, Tang X, Tucker LD, Tarwater PM, Quesenberry PJ, Rigoutsos I, Ramratnam B. The Evil, microRNA-143, K-Ras axis in colon cancer. *FEBS Lett.* 2011;585(4):693-9

George VC, Dellaire G, Rupasinghe HP. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. *J NutrBiochem.* 2016;45:1-14

Gerard N, Caillaud M, Martoriati A, Goudet G, Lalmanach AC. The interleukin-1 system and female reproduction. *J Endocrinol* 2004;180:203-12

Ghaly S, Lawrance I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(8):909-23

Giaccone G, Zucali PA. Src as a potential therapeutic target in non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2008;19:1219-23

Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J, Johnston B, Kas K, La Vecchia C, Mainguet P, Morazzoni P, Negri E, Pelucchi C, Pezzotti M, Rondanelli M. Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev.* 2013;22(1):90-5

Gibson TM, Brennan P, Han S, Karami S, Zaridze D, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Slamova A, Pfeiffer RM, Stolzenberg-Solomon RZ, Mayne ST, Yeager M, Chanock S, Rothman N, Chow WH, Rosenberg PS, Boffetta P, Moore LE. Comprehensive evaluation of one-carbon metabolism pathway gene variants and renal cell cancer risk. *PLoS One.* 2011;6(10):e26165

Girnun GD. The diverse role of the PPAR γ coactivator 1 family of transcriptional coactivators in cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(4):381-8

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

Gmidène A, Saad A, Avet-Loiseau H. 8p21.3 deletion suggesting a probable role of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 as candidate tumorsuppressor genes in the pathogenesis of multiple myeloma. *Med Oncol.* 2013;30(2):489

Gokkusu C, Cakmakoglu B, Dasedemir S, Tulubas F, Elitok A, Tamer S, Seckin S, Umman B. Association between genetic variants of DNA repair genes and coronary artery disease. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17:307-13

Golledge J, Moxon JV, Jones RE, Hankey GJ, Yeap BB, Flicker L, Norman PE. Reported Amount of Salt Added to Food Is Associated with Increased All-Cause and Cancer-Related Mortality in Older Men in a Prospective Cohort Study. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(8):805-11

Goforth C, Lisman P, Deuster P. The physiological impact of body armor cooling devices in hot environments: a systematic review. *Mil Med.* 2014;179(7):724-34

Gomez CR. Disorders of body temperature. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:947-5

Gong X, Yi J, Carmon KS, Crumbley CA, Xiong W, Thomas A, Fan X, Guo S, An Z, Chang JT, Liu QJ, Aberrant RSPO3-LGR4 signaling in Keap1-deficient lung adenocarcinomas promotes tumor aggressiveness. *Oncogene.* 2015;34(36):4692-701

Goode EL, Maurer MJ, Sellers TA, Phelan CM, Kalli KR, Fridley BL, Vierkant RA, Armasu SM, White KL, Keeney GL, Cliby WA, Rider DN, Kelemen LE, Jones MB, Peethambaram PP, Lancaster JM, Olson JE, Schildkraut JM, Cunningham JM, Hartmann LC. Inherited determinants of ovarian cancer survival. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):995-1007

Goode EL, White KL, Vierkant RA, Phelan CM, Cunningham JM, Schildkraut JM, Berchuck A, Larson MC, Fridley BL, Olson JE, Webb PM, Chen X, Beesley J, Chenevix-Trench G, Sellers TA. Xenobiotic-Metabolizing gene polymorphisms and ovarian cancer risk. *Mol Carcinog.* 2011;50(5):397-402

Goodwin p.J, Stambolic V. Impact of the Obesity Epidemic on Cancer. *Annu. Rev. Med.* 2015;66:281-96

Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010;171(6):645-55

Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, Schüz J. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S75-83

Groschel S, Lugthart S, Schlenk RF, Valk PJ, Eiwen K, Goudswaard C, van Putten WJ, Kayser S, Verdonck LF, Lubbert M, Ossenkoppele GJ, Germing U, Schmidt-Wolf I, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Lowenberg B, Dohner K, Delwel R. 2010. High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities. *J Clin Oncol* 28:2101-7

Gu Z, Suburu J, Chen H, Chen YQ. Mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prostate cancer prevention. *Biomed Res Int* 2013;2013:1-10

Gu F, Kraft P, Rice M, Michels KB. Leptin and leptin receptor genes in relation to premenopausal breast cancer incidence and grade in Caucasian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1):17-25

Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, Fitó M, Arós F, Wärnberg J, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutiérrez V, Basora J, Salas-Salvadó J; PREDIMED study group. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med.* 2013;11:164

Hafizi S, Ibraimi F, Dahlbäck B. C1-TEN is a negative regulator of the Akt/PKB signal transduction pathway and inhibits cell survival, proliferation, and migration. *FASEB J.* 2005;19(8):971-3

Hagiwara A, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Allelic loss of the DNA repair gene OGG1 against oxidative damage in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2005;13:1009-16

Hair BY, Troester MA, Edmiston SN, Parrish EA, Robinson WR, Wu MC, Olshan AF, Swift-Scanlan T, Conway K. Body mass index is associated with gene methylation in estrogen receptor-positive breast tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(3):580-6

Han S, Park K, Shin E, Kim HJ, Kim JY, Kim JY, Gwak G. Genomic change of chromosome 8 predicts the response to taxane-based neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer. *Oncol Rep.* 2010;24(1):121-8

Harris HR, Willett WC, Vaidya RL, Michels KB. An Adolescent and Early Adulthood Dietary Pattern Associated with Inflammation and the Incidence of Breast Cancer. *Cancer Res.* 2017;77(5):1179-87

He H, Zhao Y, Wang N, Zhang L, Wang C. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts outcome of esophageal cancer. *Ann Diagn Pathol.* 2014;18(6):326-8

He J, Wang S, Zhou M, Yu W, Zhang Y, He X. Phytoestrogens and risk of prostate cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J. Surg. Oncol.* 2015;13:231

He J, Xi B, Ruitter R, Shi TY, Zhu ML, Wang MY, Li QX, Zhou XY, Qiu LX, Wei QY. Association of LEP G2548A and LEPR Q223R polymorphisms with cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e75135

Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, Johansson A, Harris TB, Fu M, Haritunians T, Feitosa MF, Aspelund T, Eiriksdottir G, Garcia M, Launer LJ, Smith AV, Mitchell BD, McArdle PF, Shuldiner AR, Bielinski SJ, Boerwinkle E, Brancati F, Demerath EW, Pankow JS, Arnold AM, Chen YD, Glazer NL, McKnight B, Psaty BM, Rotter JJ, Amin N, Campbell H, Gyllensten U, Pattaro C, Pramstaller PP, Rudan I, Struchalin M, Vitart V, Gao X, Kraja A, Province MA, Zhang Q, Atwood LD, Dupuis J, Hirschhorn JN, Jaquish CE, O'Donnell CJ, Vasani RS, White CC, Aulchenko YS, Estrada K, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Witteman JC, Oostra BA, Kaplan RC, Gudnason V, O'Connell JR, Borecki IB, van Duijn CM, Cupples LA, Fox CS, North KE.

NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539

Hidayat K, Du X, Chen G, Shi M, Shi B. Abdominal Obesity and Lung Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients.* 2016;8(12). pii: E810

Higurashi T, Endo H, Uchiyama T, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Takahashi H, Maeda S, Wada K, Natsumeda Y, Hippo Y, Nakajima A, Nakagama H. Conditional knockout of the leptin receptor in the colonic epithelium revealed the local effects of leptin receptor signaling in the progression of colonic tumors in mice. *Carcinogenesis.* 2014;35(9):2134-41

Hishimoto A, Liu QR, Drgon T, Pletnikova O, Walther D, Zhu XG, Troncoso JC, Uhl GR. Neurexin 3 polymorphisms are associated with alcohol dependence and altered expression of specific isoforms. *Hum Mol Genet.* 2007;16(23):2880-91

Hoel DG, Berwick M, de Grujil FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol.* 2016;8(1):e1248325

Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res.* 2002;34(7):355-9

Hollman AL, Tchounwou PB, Huang HC. The Association between Gene-Environment Interactions and Diseases Involving the Human GST Superfamily with SNP Variants. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(4):379

Hong MY, Turner ND, Murphy ME, Carroll RJ, Chapkin RS, Lupton JR. In vivo regulation of colonic cell proliferation, differentiation, apoptosis, and P27Kip1 by dietary fish oil and butyrate in rats. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(11):1076-83

Hopkins MM, Zhang Z, Liu Z, and Meier KE. Eicosapentanoic acid and other free fatty acid receptor agonists inhibit lysophosphatidic acid- and epidermal growth factor-induced proliferation of human breast cancer cells. *J Clin Med.* 2016;5:E16

Hornstein M, Hoffmann MJ, Alexa A, Yamanaka M, Müller M, Jung V, Rahnenführer J, Schulz WA. Protein phosphatase and TRAIL receptor genes as new candidate tumor genes on chromosome 8p in prostate cancer. *Cancer Genomics Proteomics.* 2008;5(2):123-36

Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiology.* 1992;3:452-6

Hou R, Wu QJ, Gong TT, Jiang L. Dietary fat and fatty acid intake and epithelial ovarian cancer risk: evidence from epidemiological studies. *Oncotarget*. 2015;6(40):43099-119

Houthuijzen JM. For Better or Worse: FFAR1 and FFAR4 Signaling in Cancer and Diabetes. *Mol Pharmacol*. 2016;90(6):738-43

Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Ahrens M, Heits N, Bell JT, Tsai PC, Spector TD, Deloukas P, Siebert R, Sipos B, Becker T, Röcken C, Schafmayer C, Hampe J. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;28;111(43):15538-43

Hosgood HD, Song M, Hsiung CA, Yin Z, Shu XO, Wang Z, Chatterjee N, Zheng W, Caporaso N, Burdette L, Yeager M, Berndt SI, Landi MT, Chen CJ, Chang GC, Hsiao CF, Tsai YH, Chien LH, Chen KY, Huang MS, Su WC, Chen YM, Chen CH, Yang TY, Wang CL, Hung JY, Lin CC, Perng RP, Chen CY, Chen KC, Li YJ, Yu CJ, Chen YS, Chen YH, Tsai FY, Kim C, Seow WJ, Bassig BA, Wu W, Guan P, He Q, Gao YT, Cai Q, Chow WH, Xiang YB, Lin D, Wu C, Wu YL, Shin MH, Hong YC, Matsuo K, Chen K, Wong MP, Lu D, Jin L, Wang JC, Seow A, Wu T, Shen H, Fraumeni JF Jr, Yang PC, Chang IS, Zhou B, Chanock SJ, Rothman N, Lan Q. Interactions between household air pollution and GWAS-identified lung cancer susceptibility markers in the Female Lung Cancer Consortium in Asia (FLCCA). *Hum Genet*. 2015;134(3):333-41

Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakamura Y, Kamatani N. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet*. 2010;55(11):738-42

Hou A, Zhao L, Zhao F, Wang W, Niu J, Li B, Zhou Z, Zhu D. Expression of MECOM is associated with unfavorable prognosis in glioblastoma multiforme. *Oncotargets Ther*. 2016;9:315-20

Hubackova M, Vaclavikova R, Ehrlichova M, Mrhalova M, Kodet R, Kubackova K, Vrána D, Gut I, Soucek P. Association of superoxide dismutases and NAD(P)H quinone oxidoreductases with prognosis of patients with breast carcinomas. *Int J Cancer*. 2012;130(2):338-48

Hung CC, Pirie F, Luan J, Lank E, Motala A, Yeo GS, Keogh JM, Wareham NJ, O'Rahilly S, Farooqi IS. Studies of the peptide YY and neuropeptide Y2 receptor genes in relation to human obesity and obesity-related traits. *Diabetes*. 2004;53(9):2461-6

Hung RJ, Hall J, Brennan P, Boffetta P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005;162:925-42

Hurwitz A1, Finci-Yeheskel Z, Dushnik M, Milwidsky A, Ben-Chetrit A, Yagel S, Adashi EY, Mayer M. Cytokine mediated regulation of rat ovarian function: Interleukin-1 inhibits plasminogen activator activity through the induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Mol Cell Endocrinol* 1994;101:307-14

Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, Barzi, F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer* 2005;92(11):2076-83

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100 (Pt E):1-538

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438

Ilmer M, Boiles AR, Regel I, Yokoi K, Michalski CW, Wistuba, II, Rodriguez J, Alt E, Vykoukal J. RSP02 Enhances Canonical Wnt Signaling to Confer Stemness-Associated Traits to Susceptible Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res* 2015;75: 1883-96

Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit.* 2005;19(4):333-41

Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology.* 2008;19:640-8

Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfel AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:535-45

Isohookana J, Haapasaari KM, Soini Y, Karihtala P. Keap1 expression has independent prognostic value in pancreatic adenocarcinomas. *Diagn Pathol.* 2015;10:28

Iyengar NM, Clifford A, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and Cancer: Local and Systemic Mechanisms. *Annu. Rev. Med.* 2015;66:297-309

Izzotti A, Piana A, Minniti G, Vercelli M, Perrone L, De Flora S. Survival of atherosclerotic patients as related to oxidative stress and gene polymorphisms. *Mutat Res.* 2007;621:119-28

Jacob KD, Noren Hooten N, Tadokoro T, Lohani A, Barnes J, Evans MK. Alzheimer's disease-associated polymorphisms in human OGG1 alter catalytic activity and sensitize cells to DNA damage. *Free Radic Biol Med.* 2013;63:115-25

Jaganathan SK, Vellayappan MV, Narasimhan G, Supriyanto E, Octorina Dewi DE, Narayanan AL, Balaji A, Subramanian AP, Yusof M1. Chemopreventive effect of apple and berry fruits against colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):17029-36

Jansen EC, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E. Higher Childhood Red Meat Intake Frequency Is Associated with Earlier Age at Menarche. *J Nutr*. 2016;pii:jn226456

Jing L, Su L, Ring BZ. Ethnic background and genetic variation in the evaluation of cancer risk: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(6):e97522

Johnson, F.M., and Gallick, G.E. SRC family nonreceptor tyrosine kinases as molecular targets for cancer therapy. *Anticancer. Agents Med.Chem*. 2007;7:651-9

Jong NN, McKeage MJ. Emerging roles of metal solute carriers in cancer mechanisms and treatment. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(8):450-62

Julià A, Domènech E, Chaparro M, García-Sánchez V, Gomollón F, Panés J, Mañosa M, Barreiro-De Acosta M, Gutiérrez A, Garcia-Planella E, Aguas M, Muñoz F, Esteve M, Mendoza JL, Vera M, Márquez L, Tortosa R, López-Lasanta M, Alonso A, Gelpí JL, García-Montero AC, Bertranpetit J, Absher D, Myers RM, Gisbert JP, Marsal S. A genome-wide association study identifies a novel locus at 6q22.1 associated with ulcerative colitis. *Hum Mol Genet*. 2014;23(25):6927-34

Kang SW. Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):14647-55

Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Vaughan TL, White E. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66(4):716-27

Karahalil B, Orhan G, Ak F. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms and the levels of serum ROS in the susceptibility to multiple sclerosis. *ClinNeurolNeurosurg*. 2015;139:288-94

Kasdagly M, Radhakrishnan S, Reddivari L, Veeramachaneni DN, Vanamala J. Colon carcinogenesis: influence of Western diet-induced obesity and targeting stem cells using dietary bioactive compounds. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1242-56

Kashuba VI. Tumor suppressor function of the SEMA3B gene in human lung and renal cancers. *PLoS One* 10, 2015:e0123369

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-313

Keku TO, Dulal S, Deveaux A, Jovov B, Han X. The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(5):G351-63

Kelemen LE, Sellers TA, Schildkraut JM, Cunningham JM, Vierkant RA, Pankratz VS, Fredericksen ZS, Gadre MK, Rider DN, Liebow M, Goode EL. Genetic variation in the one-carbon transfer pathway and ovarian cancer risk. *Cancer Res.* 2008;68(7):2498-506

Kelemen LE, Wang SS, Lim U, Cozen W, Schenk M, Hartge P, Li Y, Rothman N, Davis S, Chanock SJ, Ward MH, Cerhan JR. Vegetables- and antioxidant-related nutrients, genetic susceptibility, and non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Causes Control.* 2008;19:491-503

Kershaw RM, Hodges NJ. Repair of oxidative DNA damage is delayed in the Ser326Cys polymorphic variant of the base excision repair protein OGG1. *Mutagenesis.* 2012;27:501-10

Kharfi A, Akoum A. Correlation between decreased type-II interleukin-1 receptor and increased monocyte chemotactic protein-1 expression in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2001;5:193-99

Kharfi A, Boucher A, Akoum A. Abnormal interleukin-1 receptor type II gene expression in the endometrium of women with endometriosis. *Biol Reprod* 2002;66:401-6

Kim AE, Lundgreen A, Wolff RK, Fejerman L, John EM, Torres-Mejía G, Ingles SA, Boone SD, Connor AE, Hines LM, Baumgartner KB, Giuliano A, Joshi AD, Slattery ML, Stern MC. Red meat, poultry, and fish intake and breast cancer risk among Hispanic and Non-Hispanic white women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Causes Control.* 2016;27(4):527-43

Kim JY, Lee RH, Kim TM, Kim DW, Jeon YJ, Huh SH, Oh SY, Kyba M, Kataoka H, Choi K, Ornitz DM, Chae JI, Park C. OVOL2 is a critical regulator of ER71/ETV2 in generating FLK1+, hematopoietic, and endothelial cells from embryonic stem cells. *Blood.* 2014;124(19):2948-52

Kim KA, Wagle M, Tran K, Zhan X, Dixon MA, Liu S, Gros D, Korver W, Yonkovich S, Tomasevic N, Binnerts M, Abo A. R-Spondin family members regulate the Wnt pathway by a common mechanism. *Mol Biol Cell.* 2008;19(6):2588-96

Kim KA, Zhao J, Andarmani S, Kakitani M, Oshima T, Binnerts ME, Abo A, Tomizuka K, Funk WD. R-Spondin proteins: a novel link to beta-catenin activation. *Cell Cycle* 2006;5:23-6

Kirchhoff T, Chen ZQ, Gold B, Pal P, Gaudet MM, Kosarin K, Levine DA, Gregersen P, Spencer S, Harlan M, Robson M, Klein RJ, Hudis CA, Norton L, Dean M, Offit K. The 6q22.33 locus and breast cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(9):2468-75

Kirchhoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Dork

T, Schürmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Couch FJ, Olson J, Vachon C, Wang X, Cox A, Brock I, Elliott G, Reed MW, Burwinkel B, Meindl A, Brauch H, Hamann U, Ko YD; GENICA Network, Broeks A, Schmidt MK, Van 't Veer LJ, Braaf LM, Johnson N, Fletcher O, Gibson L, Peto J, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Rahman N, Wu PE, Yu JC, Hsiung CN, Shen CY, Southey MC, Hopper JL, Hammet F, Van Dorpe T, Dieudonne AS, Hatse S, Lambrechts D, Andrulis IL, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov JI, Prokofieva D, Bermisheva M, Khusnutdinova E, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Hooning MJ, Devilee P, Margolin S, Lindblom A, Milne RL, Arias JI, Zamora MP, Benítez J, Severi G, Baglietto L, Giles GG; kConFab; AOCs Study Group, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Holland H, Healey S, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Agnarsson BA, Caligo MA, Godwin AK, Nevanlinna H, Heikkinen T, Fredericksen Z, Lindor N, Nathanson KL, Domchek SM; SWE-BRCA, Loman N, Karlsson P, Stenmark Askmalm M, Melin B, von Wachenfeldt A; HEBON, Hogervorst FB, Verheus M, Rookus MA, Seynaeve C, Oldenburg RA, Ligtenberg MJ, Ausems MG, Aalfs CM, Gille HJ, Wijnen JT, Gómez García EB; EMBRACE, Peock S, Cook M, Oliver CT, Frost D, Luccarini C, Pichert G, Davidson R, Chu C, Eccles D, Ong KR, Cook J, Douglas F, Hodgson S, Evans DG, Eeles R, Gold B, Pharoah PD, Offit K, Chenevix-Trench G, Easton DF; BCAC/CIMBA. Breast cancer risk and 6q22.33: combined results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS One*. 2012;7(6):e35706

Kiseljaković E, Jadrić R, Hasić S, Skenderi F, Resić H, Winterhalter-Jadrić M. Pymorphism in methylenetetra-hydrofolate reductase gene: important role in diseases. *Bosn J Basic Med Sci*. 2008;8(2):165-9

Kita T, Kadochi Y, Takahashi K, Fukushima K, Yamasaki E, Uemoto T, Hirane M, Fukushima N, Honoki K, Tsujiuchi T. Diverse effects of G-protein-coupled free fatty acid receptors on the regulation of cellular functions in lung cancer cells. *Exp Cell Res*. 2016;342(2):193-9

Klauzinska M, Baljinnyam B, Raafat A, Rodriguez-Canales J, Strizzi L, Greer YE, Rubin JS, Callahan R. Rspo2/Int7 regulates invasiveness and tumorigenic properties of mammary epithelial cells. *J Cell Physiol* 2012; 227:1960-71

Knol MJ, van der Tweel I, Grobbee DE, Numans ME, Geerlings MI. Estimating interaction on an additive scale between continuous determinants in a logistic regression model. *Int J Epidemiol*. 2007;36:1111-8

Koch OR, Pani G, Borrello S, Colavitti R, Cravero A, Farrè S, Galeotti T. Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. *Mol Aspects Med*. 2004;25(1-2):191-8

Koch TC, Briviba K, Watzl B, Fähndrich C, Bub A, Rechkemmer G, Barth SW. Prevention of colon carcinogenesis by apple juice in vivo: impact of juice constituents and obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(10):1289-302

Koh WP, Nelson HH, Yuan JM, Van den Berg D, Jin A, Wang R, Yu MC. Glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms, cigarette smoking and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore. *Carcinogenesis*. 2011;32(10):1507-11

Kokia E, Hurwitz A, Ben-Shlomo I, Adashi EY, Yanagishita M. Receptor-mediated stimulatory effect of IL-1 beta on hyaluronic acid and proteoglycan biosynthesis by cultured rat ovarian cells: Role for heterologous cell-cell interactions. *Endocrinology* 1993;133: 2391-4

Kokila G, Smitha T Cancer and physical activity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(1):4-7

Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Nakayama T, Sadakane A, Tanaka K, Tamakoshi A, Sugawara Y, Mizoue T, Sawada N, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S, Sasazuki S, Tsugane S, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Tsuji I, Tsubono Y, Nishino Y, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Nakayama T, Sadakane A. Cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the Japanese population: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Jun;46(6):580-95

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99

Kresty LA, Frankel WL, Hammond CD, Baird ME, Mele JM, Stoner GD, Fromkes JJ. Transitioning from preclinical to clinical chemopreventive assessments of lyophilized black raspberries: interim results show berries modulate markers of oxidative stress in Barrett's esophagus patients. *Nutr Cancer*. 2006;54(1):148-56

Kruijssen-Jaarsma M, Révész D, Bierings MB, Buffart LM, Takken T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*. 2013;19:120-43

Krycer JR, Brown AJ. Cholesterol accumulation in prostate cancer: a classic observation from a modern perspective. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1835(2):219-29

Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011;711:193-201

Kuang JJ, Jiang ZM, Chen YX, Ye WP, Yang Q, Wang HZ, Xie DR. Smoking Exposure and Survival of Patients with Esophagus Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:7682387

Kucharczak J, Charrasse S, Comunale F, Zappulla J, Robert B, Teulon-Navarro I, Pèlerin A, Gauthier-Rouvière C. R-cadherin expression inhibits myogenesis and induces myoblast transformation via Rac1 GTPase. *Cancer Res.* 2008;68(16):6559-68

Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM1, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):881-90

Kuo CY, Zupkó I, Chang FR, Hunyadi A, Wu CC, Weng TS, Wang HC. Dietary flavonoid derivatives enhance chemotherapeutic effect by inhibiting the DNA damage response pathway. *ToxicolApplPharmacol.* 2016;311:99-105

Kutikhin AG. Role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 gene polymorphisms in cancer etiology. *Hum Immunol.* 2011;72(10):955-68

Kuzu OF, Noory MA, Robertson GP. The Role of Cholesterol in Cancer. *Cancer Res.* 2016;76(8):2063-70

Kyu HH , Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K , Veerman JL, Delwiche K, Iannarone ML, Moyer ML, Cercy K, Vos T, Murray CJ, Forouzanfar MH. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events:systematic review and dose-response meta-analysis for the GlobalBurden of Disease Study 2013. *BMJ.* 2016;354:i3857

Kyrø C, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, Skeie G, Loft S, Åman P, Leenders M, Dik VK, Siersema PD, Pischon T, Christensen J, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Cottet V, Kühn T, Chang-Claude J, Boeing H, Trichopoulou A, Naska A, Oikonomidou D, Masala G, Pala V, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Peeters PH, Bakken T, Weiderpass E, Asli LA, Sánchez S, Jakszyn P, Sánchez MJ, Amiano P, Huerta JM, Barricarte A23, Ljuslinder I24, Palmqvist R25, Khaw KT26, Wareham N, Key TJ, Travis RC, Slimani N, Freisling H, Ferrari P, Gunter MJ, Murphy N, Riboli E, Tjønneland A, Landberg R. Plasma alkylresorcinol concentrations, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Br J Nutr.* 2014;111:1881-90

Laganà AS, Vitale SG, Nigro A, Sofo V, Salmeri FM, Rossetti P, Rapisarda AM, La Vignera S, Condorelli RA, Rizzo G, Buscema M. Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Dysregulated Metabolic Homeostasis, Inflammation and Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):pii E999

Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol.* 2015;54(5):635-54

Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. *Genet Med*. 2017;19(3):322-9

Lam TK, Gallicchio L, Lindsley K, Shiels M, Hammond E, Tao XG, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(1):184-95

Lan Q, Hsiung CA, Matsuo K, Hong YC, Seow A, Wang Z, Hosgood HD, Chen K, Wang JC, Chatterjee N, Hu W, Wong MP, Zheng W, Caporaso N, Park JY, Chen CJ, Kim YH, Kim YT, Landi MT, Shen H, Lawrence C, Burdett L, Yeager M, Yuenger J, Jacobs KB, Chang IS, Mitsudomi T, Kim HN, Chang GC, Bassig BA, Tucker M, Wei F, Yin Z, Wu C, An SJ, Qian B, Lee VH, Lu D, Liu J, Jeon HS, Hsiao CF, Sung JS, Kim JH, Gao YT, Tsai YH, Jung YJ, Guo H, Hu Z, Hutchinson A, Wang WC, Klein R, Chung CC, Oh IJ, Chen KY, Berndt SI, He X, Wu W, Chang J, Zhang XC, Huang MS, Zheng H, Wang J, Zhao X, Li Y, Choi JE, Su WC, Park KH, Sung SW, Shu XO, Chen YM, Liu L, Kang CH, Hu L, Chen CH, Pao W, Kim YC, Yang TY, Xu J, Guan P, Tan W, Su J, Wang CL, Li H, Sihoe AD, Zhao Z, Chen Y, Choi YY, Hung JY, Kim JS, Yoon HI, Cai Q, Lin CC, Park IK, Xu P, Dong J, Kim C, He Q, Peng RP, Kohno T, Kweon SS, Chen CY, Vermeulen R, Wu J, Lim WY, Chen KC, Chow WH, Ji BT, Chan JK, Chu M, Li YJ, Yokota J, Li J, Chen H, Xiang YB, Yu CJ, Kunitoh H, Wu G, Jin L, Lo YL, Shiraishi K, Chen YH, Lin HC, Wu T, Wu YL, Yang PC, Zhou B, Shin MH, Fraumeni JF Jr, Lin D, Chanock SJ, Rothman N. Genome-wide association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci in never-smoking women in Asia. *Nat Genet*. 2012;44(12):1330-5

Landete JM. Dietary intake of natural antioxidants: vitamins and polyphenols. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53:706-21

Langevin SM, Ioannidis JP, Vineis P, Taioli E; Genetic Susceptibility to Environmental Carcinogens group (GSEC). Assessment of cumulative evidence for the association between glutathione S-transferase polymorphisms and lung cancer: application of the Venice interim guidelines. *Pharmacogenomics*. 2010;20(10):586-97

Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to risk of colorectal cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2007;165(3), 256-61

Latino-Martel P, Cottet V, Druesne-Pecollo N, Pierre FH, Touillaud M, Touvier M, Vasson MP, Deschasaux M, Le Merdy J, Barrandon E, Ancellin R. Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: A review of the evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:308-23

Laukkanen MO. Extracellular Superoxide Dismutase: Growth Promoter or Tumor Suppressor? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3612589

Lavebratt C, Alpman A, Persson B, Arner P, Hoffstedt J. Common neuropeptide Y2 receptor gene variant is protective against obesity among Swedish men. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(3):453-9

Lawson C, Al-Akoum M, Maheux R, Akoum A. Increased expression of interleukin-1 receptor type 1 in active endometriotic lesions. *Reproduction* 2007;133:265-74

Lawson C, Bourcier N, Al-Akoum M, Maheux R, Naud F, Akoum A. Abnormal interleukin 1 receptor types I and II gene expression in eutopic and ectopic endometrial tissues of women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 2007;2008 77:75-84

Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2013;419:87-94

Leandro GS, Sykora P, Bohr VA. The impact of base excision DNA repair in age-related neurodegenerative diseases. *Mutat Res*. 2015;776:31-9

Lecarpentier Y, Claes V, Vallée A, Hébert JL. Interactions between PPAR Gamma and the Canonical Wnt/Beta-Catenin Pathway in Type 2 Diabetes and Colon Cancer. *PPAR Res*. 2017;2017:5879090

Lee BH, Taylor MG, Robinet P, Smith JD, Schweitzer J, Sehayek E, Falzarano SM, Magi-Galluzzi C, Klein EA, Ting AH. Dysregulation of cholesterol homeostasis in human prostate cancer through loss of ABCA1. *Cancer Res*. 2013;73(3):1211-8

Lee KM, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS, Shin HY, Koo HH, Seo JJ, Choi JE, Ahn YO, Kang D. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res*. 2009;33(2):250-8

Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:385

Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;80:134-63

Lee SA, Fowke JH, Lu W, Ye C, Zheng Y, Cai Q, Gu K, Gao YT, Shu XO, Zheng W. Cruciferous vegetables, the GSTP1Ile105Val genetic polymorphism, and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):753-60

Lee YC, Hashibe M. Tobacco, alcohol, and cancer in low and high income countries. *Ann Glob Health*. 2014.;80(5):378-83

Lee YL, Obiako B, Gorodnya OM, Ruchko MV, Kuck JL, Pastukh VM, Wilson GL, Simmons JD, Gillespie MN. Mitochondrial DNA Damage Initiates Acute Lung Injury and

Multi-Organ System Failure Evoked in Rats by Intra-Tracheal *Pseudomonas Aeruginosa*. *Shock*. 2017;48(1):54-60

Lee CH, Woo YC, Wang Y, Yeung CY, Xu A, Lam KSL. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clinical Endocrinology*. 2015;83:147-56

Levine AJ, Figueiredo JC, Lee W, Poynter JN, Conti D, Duggan DJ, Campbell PT, Newcomb P, Martinez ME, Hopper JL, Le Marchand L, Baron JA, Limburg PJ, Ulrich CM, Haile RW. Genetic variability in the MTHFR gene and colorectal cancer risk using the colorectal cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):89-100

Li BY, Mohanraj D, Olson MC, Moradi M, Twigg L, Carson LF, Ramakrishnan S. Human ovarian epithelial cancer cells cultures in vitro express both interleukin 1 alpha and beta genes. *Cancer Res* 1992;52(8):2248-52

Li SJ, Yen TY, Endo Y, Klauzinska M, Baljinnyam B, Macher B, Callahan R, Rubin JS. Loss-of-function point mutations and two-furin domain derivatives provide insights about R-spondin2 structure and function. *Cell Signal*. 2009;21(6):916-25

Li WQ, Pfeiffer RM, Hyland PL, Shi J, Gu F, Wang Z, Bhattacharjee S, Luo J, Xiong X, Yeager M, Deng X, Hu N, Taylor PR, Albanes D, Caporaso NE, Gapstur SM, Amundadottir L, Chanock SJ, Chatterjee N, Landi MT, Tucker MA, Goldstein AM, Yang XR. Genetic polymorphisms in the 9p21 region associated with risk of multiple cancers. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2698-705

Li XM, Liu WL, Chen X, Wang YW, Shi DB, Zhang H, Ma RR, Liu HT, Guo XY, Hou F, Li M, Gao P. Overexpression of TMPRSS4 promotes tumor proliferation and aggressiveness in breast cancer. *Int J Mol Med*. 2017;39(4):927-35

Li XM, Yu XW, Yuan Y, Pu MZ, Zhang HX, Wang KJ, Han XD. Glutathione S-transferase P1, gene-gene interaction, and lung cancer susceptibility in the Chinese population: An updated meta-analysis and review. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(3):565-70

Li Y, Tollefsbol TO. p16(INK4a) suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS ONE*. 2011;6:e17421

Li Z, Su D, Ying L, Yu G, Mao W. Study on expression of CDH4 in lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):26

Liang B, Wu M, Bu Y, Zhao A, Xie F. Prognostic value of TMPRSS4 expression in patients with breast cancer. *Med Oncol*. 2013;30(2):497

Liao L.M, Schwartz K, Pollak M, Graubard B. I, Li Z, Ruterbusch J, Rothman N, Davis F, Wacholder S, Colt J, Chow W.H, Purduel MP. Serum leptin and adiponectin levels and risk of renal cell carcinoma. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(7):1478-85

Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1-10

Lin HY, Shi H, Li CY, Chen QC, Huang TB, Liu PC, Lou LM. LEP and LEPR polymorphisms in non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and pooled analysis. *J BUON.* 2015;20(1):261-8

Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergström A, Wolk A, Gridley G, McLaughlin JK, Nyrén O, Adami HO. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia.* 1999;42 (1), 107–12

Lipsey CC, Harbuzariu A, Daley-Brown D, Gonzalez-Perez RR. Oncogenic role of leptin and Notch interleukin-1 leptin crosstalk outcome in cancer. *World J Methodol.* 2016;6(1):43-55

Liu X, Giguère V. Inactivation of RAR β inhibits Wnt1-induced mammary tumorigenesis by suppressing epithelial-mesenchymal transitions. *Nucl Recept Signal.* 2014;12:e004

Liu R, Zhang H, Zhang Y, Li S, Wang X, Wang X, Wang C, Liu B, Zen K, Zhang CY, Zhang C, Ba Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha acts as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2017;39(4):1010428317695031

Lo SH. C-terminal tensin-like (CTEN): a promising biomarker and target for cancer. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;51:150-4

Locke AE, Dooley KJ, Tinker SW, Cheong SY, Feingold E, Allen EG, Freeman SB, Torfs CP, Cua CL, Epstein MP, Wu MC, Lin X, Capone G, Sherman SL, Bean LJ. Variation in folate pathway genes contributes to risk of congenital heart defects among individuals with Down syndrome. *Genet Epidemiol.* 2010;34(6):613-23

Loginov VI, Dmitriev AA, Senchenko VN, Pronina IV, Khodyrev DS, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Gerashchenko GV, Chashchina LI, Kazubskaya TP, Kondratieva TT, Lerman MI, Angeloni D, Braga EA, López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014;18(1):37-45

López-Cima MF, Alvarez-Avellón SM, Pascual T, Fernández-Somoano A, Tardón A. Genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 metabolic genes and risk of lung cancer in Asturias. *BMC Cancer.* 2012;12:433

Luceri C, Caderni G, Sanna A, Dolara P. Red wine and black tea polyphenols modulate the expression of cyclooxygenase-2, inducible nitric oxide synthase and

glutathione-related enzymes in azoxymethane-induced f344 rat colon tumors. *J Nutr.* 2002;132(6):1376-9

Lund EK, Belshaw NJ, Elliott GO, Johnson IT. Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(2):194-204

Lunetta KL, D'Agostino RB Sr, Karasik D, Benjamin EJ, Guo CY, Govindaraju R, Kiel DP, Kelly-Hayes M, Massaro JM, Pencina MJ, Seshadri S, Murabito JM. Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study. *BMC Med Genet.* 2007;8 Suppl 1:S13

Lv X, Zhang L, Sun J, Cai Z, Gu Q, Zhang R, Shan A. Interaction between peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphism and obesity on type 2 diabetes in a Chinese Han population. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:7

Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical Activity and Breast Cancer Prevention. In: Courneya KS, Friedenreich CM, editors. *Physical Activity and Cancer.* Springer-Verlag; Berlin Heidelberg: 2011

Ma H, Xu X, Clague J, Lu Y, Togawa K, Wang SS, Clarke CA, Lee E, Park HL, Sullivan-Halley J, Neuhausen SL, Bernstein L. Recreational physical activity and risk of triple negative breast cancer in the California Teachers Study. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):62

Ma Q, Lu AY. CYP1A induction and human risk assessment: an evolving tale of in vitro and in vivo studies. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1009-16

Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213-24

MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/betacatenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009;17: 9-26

Maeda I, Takano T, Yoshida H, Matsuzuka F, Amino N, Miyauchi A. Tensin3 is a novel thyroid-specific gene. *J Mol Endocrinol.* 2006;36(1):R1-8

Maeda I, Yamada H, Takano T, Nishihara E, Ito Y, Matsuzuka F, Miya A, Kobayashi K, Yoshida H, Miyauchi A, Hidaka Y. Increased expression levels of tensin3 mRNA in thyroid functional adenomas as compared to non-functioning adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(4):191-3

Mahmoudi T, Farahani H, Nobakht H, Dabiri R, Zali MR. Genetic Variations in Leptin and Leptin Receptor and Susceptibility to Colorectal Cancer and Obesity. *Iran J Cancer Prev.* 2016;9(3):e7013

Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol.* 2015;44(1):186-98

Mallery SR, Budendorf DE, Larson MP, Ping P, Meng T, Holpuch AS, Larsen PE, Stoner GD, Fields HW, Chan KK, Yonghua L, Liu Z. Effects of human oral mucosal tissue, saliva and oral microflora on intraoral metabolism and bioactivation of black raspberry anthocyanins. *Cancer Prev. Res.* 2011;4:1209-21

Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, Colas-Linhart N and Fumeron F. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes* 1998; 47: 487-9

Mansoori A, Amini M, Kolahdooz F, Seyedrezazadeh E. Obesity and Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Gene in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(2):104-18

Mao Q, Guo H, Gao L, Wang H, Ma X. Peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *Mol Med Rep.* 2013;8(6):1773-8

Marengo B, Nitti M, Furfaro AL, Colla R, Ciucis CD, Marinari UM, Pronzato MA, Traverso N, Domenicotti C. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6235641

Martin-Moreno JM. Adjustment for total caloric intake in nutritional studies: an epidemiological perspective. *Eur J Clin Nutr.* 1993;47 Suppl 2:S51-2

Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, Wärnberg J, Arós F, Ruíz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Lapetra J, Muñoz MÁ, Martínez JA, Sáez G, Serra-Majem L, Pintó X, Mitjavila MT, Tur JA, Portillo MP, Estruch R; PREDIMED Study Investigators. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2012;41:377-85

Marzese M, Hoon DS, Chong KK, Gago FE, Orozco JI, Tello OM, Vargas-Roig LM, Roqué M. DNA methylation index and methylation profile of invasive ductal breast tumors. *J Mol Diagn.* 2012;14(6):613-22

Masi LN, Serdan TD, Levada-Pires AC, Hatanaka E, Silveira LD, Cury-Boaventura MF, Pithon-Curi TC, Curi R, Gorjão R, Hirabara SM. Regulation of Gene Expression by Exercise-Related MicRNAs. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(6):2381-97

Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med.* 2010;16(6):247-56

Matosevic P, Klepac-Pulanic T, Kinda E, Augustin G, Brcic I, Jakic-Razumovic J. Immunohistochemical expression of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in cytoplasm of

tumour and adjacent normal mucosa cells in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2015;13:241

Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res.* 2015;37(2):311-22

Meeran SM, Patel SN, Tollefsbol TO. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines. *PLoS ONE.* 2010;5:e11457

Meeker S, Seamons A, Maggio-Price L, Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):933-48

Mei H, Chen W, Jiang F, He J, Srinivasan S, Smith EN, Schork N, Murray S, Berenson GS. Longitudinal replication studies of GWAS risk SNPs influencing body mass index over the course of childhood and adulthood. *PLoS One.* 2012;7(2):e31470

Mercken EM, Crosby SD, Lamming DW, JeBailey L, Krzysik-Walker S, Villareal DT, Capri M, Franceschi C, Zhang Y, Becker K, Sabatini DM, de Cabo R, Fontana L. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell.* 2013;12:645-51

Metayer C, Scélo G, Chokkalingam AP, Barcellos LF, Aldrich MC, Chang JS, Guha N, Urayama KY, Hansen HM, Block G, Kiley V, Wiencke JK, Wiemels JL, Buffler PA. Genetic variants in the folate pathway and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes Control.* 2011;22(9):1243-58

Meyers TJ, Chang SC, Chang PY, Morgenstern H, Tashkin DP, Rao JY, Cozen W, Mack TM, Zhang ZF. Case-control study of cumulative cigarette tar exposure and lung and upper aerodigestive tract cancers. *Int J Cancer.* 2017;140(9):2040-50

Mikkelsen L, Bialkowski K, Risom L, Løhr M, Loft S, Møller P. Aging and defense against generation of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in DNA. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:608-15

Milligan G, Alvarez-Curto E, Watterson KR, Ulven T, and Hudson BD. Characterizing pharmacological ligands to study the long-chain fatty acid receptors GPR40/FFA1 and GPR120/FFA4. *Br J Pharmacol* 2015;172:3254-65

Mills SD, Tanner LM, Adams J. Systematic literature review of the effects of food and drink advertising on food and drink-related behaviour, attitudes and beliefs in adult populations. *Obes Rev.* 2013;14(4):303-14

Miotto E, Sabbioni S, Veronese A, Calin GA, Gullini S, Liboni A, Gramantieri L, Bolondi L, Ferrazzi E, Gafà R, Lanza G, Negrini M. Frequent aberrant methylation of the CDH4 gene promoter in human colorectal and gastric cancer. *Cancer Res.* 2004;64(22):8156-9

Mittal RD, Mandal RK, Gangwar R. Base excision repair pathway genes polymorphism in prostate and bladder cancer risk in North Indian population. *MechAgeingDev.* 2012;133:127-32

Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2391-97

Miyamoto J, Hasegawa S, Kasubuchi M, Ichimura A, Nakajima A, Kimura I. Nutritional signaling via free fatty acid receptors. *Int J Mol Sci* 2016;17:450

Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J.* 2014;13:61

Moller DE, Berger JP. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27:S17-21

Moore SC, Leitzmann MF, Albanes D, Weinstein SJ, Snyder K, Virtamo J, Ahn J, Mayne ST, Yu H, Peters U, Gunter MJ. Adipokine genes and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 2009;124(4):869-76

Müller S. DNA damage-inducing compounds: unraveling their pleiotropic effects using high throughput sequencing. *Curr Med Chem.* 2017 (En prensa)

Murai T. Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment. *Biol Chem* 2015;396:1-11

Murata A, Fujino Y, Pham TM, Kubo T, Mizoue T, Tokui N, Matsuda S, Yoshimura T. Prospective cohort study evaluating the relationship between salted food intake and gastrointestinal tract cancer mortality in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(4):564-71

Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(5):412-24

Naushad SM, Hussain T, Al-Attas OS, Prayaga A, Digumarti RR, Gottumukkala SR, Kutala VK. Molecular insights into the association of obesity with breast cancer risk: relevance to xenobiotic metabolism and CpG island methylation of tumor suppressor genes. *Mol Cell Biochem* 2014;392(1-2):273-80

Nayak KB, Kuila N, Das Mohapatra A, Panda AK, Chakraborty S. EVI1 targets $\Delta Np63$ and upregulates the cyclin dependent kinase inhibitor p21 independent of p53 to delay cell cycle progression and cell proliferation in colon cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(8):1568-76

Naylor MS, Stamp GW, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. Potential role in disease progression. *J Clin Invest* 1993;91:2194-206

Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C; American College of Sports Medicine.; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1094-105

Nguyen B, Ding D, Mihrshahi S. Fruit and vegetable consumption and psychological distress: cross-sectional and longitudinal analyses based on a large Australian sample. *BMJ Open*. 2017;7:e014201

Niehoff NM, White AJ, Sandler DP. Childhood and teenage physical activity and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 (En prensa)

Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF, Laforge RG, Prochaska JO. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *Gerontologist*. 1999;39(4):473-82

Niknafs YS, Han S, Ma T, Speers C, Zhang C, Wilder-Romans K, Iyer MK, Pitchiaya S, Malik R, Hosono Y, Prensner JR, Poliakov A, Singhal U, Xiao L, Kregel S, Siebenaler RF, Zhao SG, Uhl M, Gawronski A, Hayes DF, Pierce LJ, Cao X, Collins C, Backofen R, Sahinalp CS, Rae JM, Chinnaiyan AM, Feng FY. The lncRNA landscape of breast cancer reveals a role for DSCAM-AS1 in breast cancer progression. *Nat Commun*. 2016;7:12791

No authors. Report links smoking to poor cancer outcomes. *Cancer Discov*. 2014;4(3):263-4

Nogimori K, Hori T, Kawaguchi K, Fukui T, Mii S, Nakada H, Matsumoto Y, Yamauchi Y, Takahashi M, Furukawa K, Tetsuya O, Yokoi K, Hasegawa Y, Furukawa K. Increased expression levels of ppGalNAc-T13 in lung cancers: Significance in the prognostic diagnosis. *Int J Oncol*. 2016;49(4):1369-76

Nordström T, Van Blarigan EL, Ngo V, Roy R, Weinberg V, Song X, Simko J, Carroll PR, Chan JM, Paris PL. Associations between circulating carotenoids, genomic instability and the risk of high-grade prostate cancer. *Prostate*. 2016;76:339-48

Northwood EL, Elliott F, Forman D, Barrett JH, Wilkie MJ, Carey FA, Steele RJ, Wolf R, Bishop T, Smith G. Polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes and diet influence colorectal adenoma risk. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):315-26

Nyante SJ, Gammon MD, Kaufman JS, Bensen JT, Lin DY, Barnholtz-Sloan JS, Hu Y, He Q, Luo J, Millikan RC. Common genetic variation in adiponectin, leptin, and leptin

receptor and association with breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):593-606

O'Flanagan CH, Bowers LW, Hursting SD. A weighty problem: metabolic perturbations and the obesity-cancer link. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;23(2):47-57

Oh JJ, Lee SJ, Hwang JY, Kim D, Lee SE, Hong SK, Ho JN, Yoon S, Sung J, Kim WJ, Byun SS. Exome-based genome-wide association study and risk assessment using genetic risk score to prostate cancer in the Korean population. *Oncotarget.* 2017 (En prensa)

Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012;94:2137-42

Ohkawara B, Glinka A, Niehrs C. Rspo3 binds syndecan 4 and induces Wnt/PCP signaling via clathrin-mediated endocytosis to promote morphogenesis. *Dev Cell* 2011;20:303-14

Okazaki I, Ishikawa S, Ando W, Sohara Y. Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention from Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens. *Anticancer Res.* 2016;36(12):6207-24

Oktay MH, Jones JG. TMEM: a novel breast cancer dissemination marker for the assessment of metastatic risk. *Biomark Med.* 2015;9(2):81-4

OMS. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS, 2010

Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, Arvas M, Kosebay D. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109: 97-101

Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, O'Doherty MG, Scott A, Kee F, Stricker BH, Hofman A, de Keyser CE, Ruiter R, Söderberg S, Jousilahti P, Kuulasmaa K, Freedman ND, Wilsgaard T, de Groot LC, Kampman E, Håkansson N, Orsini N, Wolk A, Nilsson LM, Tjønneland A, Pajak A, Malyutina S, Kubínová R, Tamosiunas A, Bobak M, Katsoulis M, Orfanos P, Boffetta P, Trichopoulos A, Brenner H; Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES). Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med.* 2016;14:62

Ordovas JM, Litwack-Klein L, Wilson PW, Schaefer MM, Schaefer EJ. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J Lipid Res.* 1987;28(4):371-80

Orhan G, Elkama A, Mungan SÖ, Erucar E, Karahalil B. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms on oxidative stress in ischemic stroke. *NeuroSci*. 2016;37:955-61

Ootani A, Li X, Sangiorgi E, Ho QT, Ueno H, Toda S, Sugihara H, Fujimoto K, Weissman IL, Capecchi MR, Kuo CJ. Sustained in vitro intestinal epithelial culture within a Wnt- dependent stem cell niche. *Nat Med* 2009;15: 701-6

Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalter B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer*. 2000;36:1235-47

Ozbayer C, Kurt H, Bayramoglu A, Gunes HV, Metintas M, Degirmenci İ, Oner KS. The role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genetic variations in lung cancer risk. *Inflamm Res*. 2015;64(10):775-9

Pampaloni B, Mavilia C, Fabbri S, Romani A, Ieri F, Tanini A, Tonelli F, Brandi ML. In vitro effects of extracts of extra virgin olive oil on human colon cancer cells. *Nutr Cancer*. 2014;66(7):1228-36

Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong, J, Barnard RJ, Seeram N, Liker H, Wang H, Elashoff R, Heber D, Aviram M, Ignarro L, Belldegrun A. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4018-26

Papa L, Manfredi G, Germain D. SOD1, an unexpected novel target for cancer therapy. *Genes Cancer*. 2014;5(1-2):15-21

Papadopoulos A, Guida F, Leffondré K, Cénée S, Cyr D, Schmaus A, Radoï L, Paget-Bailly S, Carton M, Menvielle G, Woronoff AS, Tretarre B, Luce D, Stücker I. Heavy smoking and lung cancer: are women at higher risk? Result of the ICARE study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1385-91

Pappas E, Schaich K. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2009;49:741-81

Parekh N, Lin Y, Vadiveloo M, Hayes RB, Lu-Yao GL. Metabolic dysregulation of the insulin-glucose axis and risk of obesity-related cancers in the Framingham heart study-offspring cohort (1971-2008). *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2013;22:1825-36

Park S, Jee SH, Shin HR, Park EH, Shin A, Jung KW, Hwang SS, Cha ES, Yun YH, Park SK, Boniol M, Boffetta P. Attributable fraction of tobacco smoking on cancer using population-based nationwide cancer incidence and mortality data in Korea. *BMC Cancer*. 2014;14:406

Park JM, Kwon SH, Han YM, Hahm KB, Kim EH. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids as Potential Chemopreventive Agent for Gastrointestinal Cancer. *J Cancer Prev* 2013;18:201-8

Park SY, Kwon HJ, Lee HE, Ryu HS, Kim SW, Kim JH, Kim IA, Jung N, Cho NY, Kang GH. Promoter CpG island hypermethylation during breast cancer progression. *Virchows Arch*. 2011;458(1):73-84

Park SY, Kwon HJ, Choi Y, Lee HE, Kim SW, Kim JH, Kim IA, Jung N, Cho NY, Kang GH. Distinct patterns of promoter CpG island methylation of breast cancer subtypes are associated with stem cell phenotypes. *Mod Pathol*. 2012;25(2):185-96

Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, Baron JA, Willett WC. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1315-22

Patel JB, Appaiah HN, Burnett RM, Bhat-Nakshatri P, Wang G, Mehta R, Badve S, Thomson MJ, Hammond S, Steeg P, Liu Y, Nakshatri H. Control of EVI-1 oncogene expression in metastatic breast cancer cells through microRNA miR-22. *Oncogene*. 2011;30(11):1290-301

Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64

Patrones de mortalidad en España, 2013. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>

Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation* 1996;94:3023-5

Pechlivanis S, Bermejo JL, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, Novotny J, Hemminki K, Vodicka P, Försti A. Genetic variation in adipokine genes and risk of colorectal cancer. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(6):933-40

Peltonen M, Carlsson LMS. Body Fatness and Cancer. Letter to editor. *N Engl J Med* 2016;20:375

Peng Y, Li Z, Zhang S, Xiong Y, Cun Y, Qian C, Li M, Ren T, Xia L, Cheng Y, Wang D. Association of DNA base excision repair genes (OGG1, APE1 and XRCC1) polymorphisms with outcome to platinum-based chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer patients. *Int J Cancer*. 2014;135:2687-96

Peng Q, Lu Y, Lao X, Chen Z, Li R, Sui J, Qin X, Li S. Association between OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014;9:108

Pereira F, Larriba MJ, Muñoz A Vitamin D and colon cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(3):R51-71

Peres NP, Galbiatti-Dias AL, Castanhole-Nunes MM, da Silva RF, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM, Ruiz-Cintra MT. Polymorphisms of folate metabolism genes in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2016;8(29):1234-43

Pflaum T, Hausler T, Baumung C, Ackermann S, Kuballa T, Rehm J, Lachenmeier D. W. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Arch Toxicol* 2016; 90(10):2349-67

Phesse TJ, Sansom OJ. Responding to Rspodin: slit2 potentiates intestinal regeneration. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 512-4

Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):9-23

Pirouzpanah S, Taleban FA, Mehdipour P, Atri M. Association of folate and other one-carbon related nutrients with hypermethylation status and expression of RARB, BRCA1, and RASSF1A genes in breast cancer patients. *J Mol Med (Berl).* 2015;93(8):917-34

Poirier AE, Grundy A, Khandwala F, Tamminen S, Friedenreich CM, Brenner DR. Cancer incidence attributable to tobacco in Alberta, Canada, in 2012. *CMAJ Open.* 2016;4(4):E578-E587

Poirier JG, Faye LL, Dimitromanolakis A, Paterson AD, Sun L, Bull SB. Resampling to Address the Winner's Curse in Genetic Association Analysis of Time to Event. *Genet Epidemiol.* 2015;39:518-28

Potter J, Brown L, Williams RL, Byles J, Collins CE. Diet Quality and Cancer Outcomes in Adults: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7) pii: E1052

Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004;4: 71-8

Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Molecular Aspects of Medicine.* 2012;33:35-45

Pronina IV, Loginov VI, Burdenny AM, Fridman MV, Kazubskaya TP, Dmitriev AA, Braga EA. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p

genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. *Gene*. 2016;576(1 Pt 3):483-91

Pryor RR, Bennett BL, O'Connor FG, Young JM, Asplund CA. Medical Evaluation for Exposure Extremes: Heat. *Wilderness Environ Med*. 2015;26(4 Suppl):S69-75

Pryor RR, Bennett BL, O'Connor FG, Young JM, Asplund CA. Medical Evaluation for Exposure Extremes: Heat. *Clin J Sport Med*. 2015;25(5):437-42

Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: A systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis*. 2011;10:127

Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, Bennett B, Punnonen J. Cytokine production profiles in the peritoneal fluids of patients with malignant or benign gynecologic tumors. *Cancer* 1998;83:788-96

Puupponen-Pimiä R, Nohynek L, Alakomi HL, Oksman-Caldentey KM. Bioactive berry compounds-novel tools against human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005;67(1):8-18

Qian X, Li G, Vass WC, Papageorge A, Walker RC, Asnaghi L, Steinbach PJ, Tosato G, Hunter K, Lowy DR. The Tensin-3 protein, including its SH2 domain, is phosphorylated by Src and contributes to tumorigenesis and metastasis. *Cancer Cell*. 2009;16(3):246-58

Quan L, Hong CC, Zirpoli G, Roberts MR, Khoury T, Sucheston-Campbell LE, Bovbjerg DH, Jandorf L, Pawlish K, Ciupak G, Davis W, Bandera EV, Ambrosone CB, Yao S. Variants of estrogen-related genes and breast cancer risk in European and African American women. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(6):853-64

Raatikainen S, Aaltomaa S, Kärjä V, Soini Y. Increased nuclear factor erythroid 2-related factor 2 expression predicts worse prognosis of prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Hum Pathol*. 2014;45(11):2211-7

Ragvin A, Moro E, Fredman D, Navratilova P, Drivenes Ø, Engström PG, Alonso ME, de la Calle Mustienes E, Gómez Skarmeta JL, Tavares MJ, Casares F, Manzanares M, van Heyningen V, Molven A, Njølstad PR, Argenton F, Lenhard B, Becker TS. Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to HHEX, SOX4, and IRX3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(2):775-80

Rai V. Methylene tetrahydrofolate Reductase A1298C Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis of 33 Studies. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(6):841-51

Rani I, Sharma B, Kumar S, Kaur S, Agnihotri N. Apoptosis mediated chemosensitization of tumor cells to 5-fluorouracil on supplementation of fish oil in experimental colon carcinoma. *Tumour Biol.* 2017;39(3):101042831769501

Reddivari L, Charepalli V, Radhakrishnan S, Vadde R, Elias RJ, Lambert JD, Vanamala JK. Grape compounds suppress colon cancer stem cells in vitro and in a rodent model of colon carcinogenesis. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:278

Rehm CD, Monsivais P, Drewnowski A. Relation between diet cost and Healthy Eating Index 2010 scores among adults in the United States 2007-2010. *Prev Med.* 2015;73:70-5

Rehm J. Light or moderate drinking is linked to alcohol related cancers, including breast cancer. *BMJ.* 2015.18;351:h4400

Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(1):15-23

Ribeiro R, Vasconcelos A, Costa S, Pinto D, Morais A, Oliveira J, Lobo F, Lopes C, Medeiros R. Overexpressing leptin genetic polymorphism (-2548 G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer and risk of advanced disease. *Prostate* 2004; 59: 268-74

Roca H, Hernandez J, Weidner S, McEachin RC, Fuller D, Sud S, Schumann T, Wilkinson JE, Zaslavsky A, Li H, Maher CA, Daignault-Newton S, Healy PN, Pienta KJ. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS One.* 2013;8(10):e76773

Rodrigues P, de Marco G, Furriol J, Mansego ML, Pineda-Alonso M, Gonzalez-Neira A, Martin-Escudero JC, Benitez J, Lluch A, Chaves FJ, Eroles P. Oxidative stress in susceptibility to breast cancer: study in Spanish population. *BMC Cancer.* 2014;14:861

Romania P, Castellano A, Surace C, Citti A, De Ioris MA, Sirleto P, De Mariano M, Longo L, Boldrini R, Angioni A, Locatelli F, Fruci D. High-resolution array CGH profiling identifies Na/K transporting ATPase interacting 2 (NKAIN2) as a predisposing candidate gene in neuroblastoma. *PLoS One.* 2013;8(10):e78481

Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients.* 2010;2:652-82

Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a Risk Factor for Cancer: Existing Evidence in a Global Perspective. *J Prev Med Public Health* 2015;48:1-9

Rubio-Moscardo F, Blesa D, Mestre C, Siebert R, Balasas T, Benito A, Rosenwald A, Climent J, Martinez JI, Schilhabel M, Karran EL, Gesk S, Esteller M, deLeeuw R, Staudt LM, Fernandez-Luna JL, Pinkel D, Dyer MJ, Martinez-Climent JA. Characterization of 8p21.3 chromosomal deletions in B-cell lymphoma: TRAIL-R1 and TRAIL-R2 as candidate dosage-dependent tumor suppressor genes. *Blood.* 2005;106(9):3214-22

Rundqvist H, Augsten M, Strömberg A, Rullman E, Mijwel S, Kharaziha P, Panaretakis T, Gustafsson T, Östman A. Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth. *PLoS One*. 2013;8(7):e67579

Sabate J, Ang Y: Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1643S-1648S

Sacchi R, Paduano A, Savarese M, Vitaglione P, Fogliano V. Extra virgin olive oil: from composition to "molecular gastronomy". *Cancer Treat Res*. 2014;159:325-38

Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160(1):1-10

Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E; PREDIMED Investigators. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(5):651-9

Salopuro T, Pulkkinen L, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish diabetes prevention study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 1245-51

Sampath H. Oxidative DNA damage in disease--insights gained from base excision repair glycosylase-deficient mouse models. *Environ Mol Mutagen*. 2014;55:689-703

Saqib N, Stefanick ML, Natarajan L, Pierce JP. Mortality risk in former smokers with breast cancer: pack-years vs. smoking status. *Int J Cancer*. 2013;133(10):2493-7

Scalzo J, Mezzetti B, Battino M. Total antioxidant capacity evaluation: critical steps for assaying berry antioxidant features. *Biofactors*. 2005;23:221-7

Schneider BG, Mera R, Piazzuelo MB, Bravo JC, Zabaleta J, Delgado AG, Bravo LE5, Wilson KT, El-Rifai W, Peek RM Jr, Correa P. DNA Methylation Predicts Progression of Human Gastric Lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1607-13

Schreckinger ME, Lotton J, Lila MA, de Mejia EG. Berries from South America: a comprehensive review on chemistry, health potential, and commercialization *J Med Food*. 2010;13(2):233-46

Schermerhorn KM, Delaney S. A chemical and kinetic perspective on base excision repair of DNA. *AccChem Res*. 2014;47:1238-46

Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(5):780-800

Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015;4(12):1933-47

Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverriá I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-5

Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, Frasca F, Squatrito S, Frittitta F, Vigneri P. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2013;23:808-15

Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 Suppl 1):S16-25

Seeram NP. Berry Fruits for Cancer Prevention: Current Status and Future Prospects. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:630-5

Seeram NP. Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease. *J. Agric. Food Chem.* 2008;56:627-9

Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):35-41

Seifermann M, Epe B. Oxidatively generated base modifications in DNA: Not only carcinogenic risk factor but also regulatory mark? *Free Radic Biol Med.* 2016;S0891-5849(16)31041-3

SEOM. Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología (SEOM), 2017

Seshagiri S, Stawiski EW, Durinck S, Modrusan Z, Storm EE, Conboy CB, Chaudhuri S, Guan Y, Janakiraman V, Jaiswal BS, Guillory J, Ha C, Dijkgraaf GJ, Stinson J, Gnad F, Huntley MA, Degenhardt Sheth KV, Roca GL, al-Sedairy ST, Parhar RS, Hamilton CJ, al-Abdul Jabbar F. Prediction of successful embryo implantation by measuring interleukin-1-alpha and immunosuppressive factor(s) in preimplantation embryo culture fluid. *Fertil Steril* 1991;55:952-7

Seshagiri JD, Haverty PM, Bourgon R, Wang W, Koeppen H, Gentleman R, Starr TK, Zhang Z, Largaespada DA, Wu TD, de Sauvage FJ. Recurrent R-spondin fusions in colon cancer. *Nature*. 2012;488(7413):660-4

Shen X, Wang J, Yan X, Ren X, Wang F, Chen X, Xu Y. Predictive value of GSTP1 Ile105Val polymorphism in clinical outcomes of chemotherapy in gastric and colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(6):1285-302

Sharma G, Rani I, Bhatnagar A, Agnihotri N. Apoptosis-Mediated Chemoprevention by Different Ratios of Fish Oil in Experimental Colon Carcinogenesis. *Cancer Invest*. 2016;34(5):220-30

Shen Q, Tang W, Sun J, Feng L, Jin H, Wang X. Regulation of CRADD-caspase 2 cascade by histone deacetylase 1 in gastric cancer. *Am J Transl Res*. 2014;6(5):538-47

Shinmura K, Kahyo T, Kato H, Igarashi H, Matsuura S, Nakamura S, Kurachi K, Nakamura T, Ogawa H, Funai K, Tanahashi M, Niwa H, Sugimura H. RSPO fusion transcripts in colorectal cancer in Japanese population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(8):5375-84

Shinmura K, Yokota J. The OGG1 gene encodes a repair enzyme for oxidatively damaged DNA and is involved in human carcinogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2001;3:597-609

Shyu HY, Shieh JC, Ji-Ho L, Wang HW, Cheng CW. Polymorphisms of DNA repair pathway genes and cigarette smoking in relation to susceptibility to large artery atherosclerotic stroke among ethnic Chinese in Taiwan. *J AtherosclerThromb*. 2012;19:316-25

Simon C, Moreno C, Remohi J, Pellicer A. Cytokines and embryo implantation. *J Reprod Immunol* 1998; 39(1-2):117-31

Simon C, Piquette GN, Frances A, Polan ML. Localization of interleukin-1 type I receptor and interleukin-1 beta in human endometrium throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:549-55

Simonelli V, Camerini S, Mazzei F, Van Loon B, Allione A, D'Errico M, Barone F, Minoprio A, Ricceri F, Guarrera S, Russo A, Dalhus B, Crescenzi M, Hübscher U, Bjørås M, Matullo G, Dogliotti E. Genotype-phenotype analysis of S326C OGG1 polymorphism: a risk factor for oxidative pathologies. *Free RadicBiol Med*. 2013;63:401-9

Slattery ML, Lundgreen A, Wolff RK. Dietary influence on MAPK-signaling pathways and risk of colon and rectal cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):729-38

Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, Potter JD. Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: Gene-gene and genelifestyle interactions. *Int J Cancer*. 2008;122:1611-7

Smart DJ, Chipman JK, Hodges NJ. Activity of OGG1 variants in the repair of prooxidant-induced 8-oxo-2'-deoxyguanosine. *DNA Repair (Amst)*. 2006;5:1337-45

Song M, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Hu FB, Mozaffarian D, Ma J, Willett WC, Giovannucci EL, Wu K. Dietary intake of fish, ω -3 and ω -6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. *Int J Cancer*. 2014;135(10):2413-23

Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60

Sørensen M, Raaschou-Nielsen O, Hansen RD, Tjønneland A, Overvad K, Vogel U. Interactions between the OGG1 Ser326Cys polymorphism and intake of fruit and vegetables in relation to lung cancer. *Free Radic Res*. 2006;40:885-91

Speakman JR. Functional analysis of seven genes linked to body mass index and adiposity by genome-wide association studies: a review. *Hum Hered*. 2013;75(2-4):57-79

Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Forman D, Comber H et al. European Cancer Observatory: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in Europe. Version 1.0 (September 2012) European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://eco.iarc.fr>, último acceso el 16/01/2016

Suh I, Filetti S, Vriens MR, Guerrero MA, Tumino S, Wong M, Shen WT, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: a SNP array-based linkage analysis of 38 families. *Surgery*. 2009;146(6):1073-80

Sun SN, Jia WD, Chen H, Ma JL, Ge YS, Yu JH, Li JS. Docosahexaenoic acid (DHA) induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:281-9

Suzuki J, Imanishi E, Nagata S. Exposure of phosphatidylserine by Xk-related protein family members during apoptosis. *J Biol Chem*. 2014;289(44):30257-67

Svensson T, Yamaji T, Budhathoki S, Hidaka A, Iwasaki M, Sawada N, Inoue M, Sasazuki S, Shimazu T, Tsugane S. Alcohol consumption, genetic variants in the alcohol- and folate metabolic pathways and colorectal cancer risk: the JPHC Study. *Sci Rep*. 2016;6:36607

Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter R.J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J. Pineal Res.* 2015;59:277-91

Tabuchi T, Ozaki K, Ioka A, Miyashiro I. Joint and independent effect of alcohol and tobacco use on the risk of subsequent cancer incidence among cancer survivors: A cohort study using cancer registries. *Int J Cancer.* 2015;137(9):2114-23.

Tafari F, Ronchi D, Magri F, Comi GP, Corti S. SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:336

Taghiyev AF, Rokhlin OW, Glover RB. Caspase-2-Based Regulation of the Androgen Receptor and Cell Cycle in the Prostate Cancer Cell Line LNCaP. *Genes Cancer.* 2011;2(7):745-52

Tai D, Wells K, Arcaroli J, Vanderbilt C, Aisner DL, Messersmith WA, Lieu CH. Targeting the WNT Signaling Pathway in Cancer Therapeutics. *Oncologist.* 2015;20(10):1189-98

Takezaki T, Gao CM, Wu JZ, Li ZY, Wang JD, Ding JH, Liu YT, Hu X, Xu TL, Tajima K, Sugimura H. hOGG1 Ser(326)Cys polymorphism and modification by environmental factors of stomach cancer risk in Chinese. *Int J Cancer.* 2002;99:624-7

Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, Kunita A, Isagawa T, Yoshimi A, Kurokawa M, Miyazono K, Aburatani H, Ishikawa S, Fukayama M. EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene.* 2014;33(19):2454-63

Tang SC, Sheu GT, Wong RH, Huang CY, Weng MW, Lee LW, Hsu CP, Ko JL. Expression of glutathione S-transferase M2 in stage I/II non-small cell lung cancer and alleviation of DNA damage exposure to benzopyrene. *Toxicol Lett.* 2010;192(3):316-23

Tang SC, Wu CH, Lai CH, Sung WW, Yang WJ, Tang LC, Hsu CP, Ko JL. Glutathione S-transferase mu2 suppresses cancer cell metastasis in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Res.* 2013;11(5):518-29

Tang SC, Wu MF, Wong RH, Liu YF, Tang LC, Lai CH, Hsu CP, Ko JL. Epigenetic mechanisms for silencing glutathione S-transferase m2 expression by hypermethylated specificity protein 1 binding in lung cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3209-21

Tapper W, Jones AV, Kralovics R, Harutyunyan AS, Zoi K, Leung W, Godfrey AL, Guglielmelli P, Callaway A, Ward D, Aranaz P, White HE, Waghorn K, Lin F, Chase A, Baxter EJ, Maclean C, Nangalia J, Chen E, Evans P, Short M, Jack A, Wallis L, Oscier D, Duncombe AS, Schuh A, Mead AJ, Griffiths M, Ewing J, Gale RE, Schnittger S, Haferlach T, Stegelmann F, Döhner K, Grallert H, Strauch K, Tanaka T, Bandinelli S, Giannopoulos A, Pieri L, Mannarelli C, Gisslinger H, Barosi G, Cazzola M, Reiter A, Harrison C,

Campbell P, Green AR, Vannucchi A, Cross NC. Genetic variation at MECOM, TERT, JAK2 and HBS1L-MYB predisposes to myeloproliferative neoplasms. *Nat Commun.* 2015;6:6691

Teixeira LL, Costa GR, Dörr FA, Ong TP, Pinto E, Lajolo FM, Hassimotto NMA. Potential antiproliferative activity of polyphenol metabolites against human breast cancer cells and their urine excretion pattern in healthy subjects following acute intake of a polyphenol-rich juice of grumixama (*Eugenia brasiliensis* Lam.). *Food Funct.* 2017;8(6):2266-74

Teoh SL, Das S. Tumour biology of obesity-related cancers: understanding the molecular concept for better diagnosis and treatment. *Tumour Biol.* 2016;37(11):14363-80

Tewari R, Chhabra M, Natsu SM, Goel A, Dalela D, Goel MM, Rajender S. Significant association of metabolic indices, lipid profile, and androgen levels with prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9841-6

Tian F, Li J, Liu XW, Tong TJ, Zhang ZY. Age-dependent accumulation of mitochondrial DNA deletions in the aortic root of atherosclerosis-prone apolipoprotein E-knockout mice. *Arch GerontolGeriatr.* 2016;63:72-7

Tilg H, Moschen AR. Food, immunity, and the microbiome. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1107-19

Tong X, Ma Y, Zhou Q, He J, Peng B, Liu S, Yan Z, Yang X, Fan H. Serum and tissue leptin in lung cancer: A meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(12):19699-711

Torekov SS, Larsen LH, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Holst JJ, Madsen OD, Hansen T, Pedersen O. Evidence of an association between the Arg72 allele of the peptide YY and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(7):2261-5

Toutirais O, Chartier P, Dubois D, Bouet F, Lévêque J, Catros-Quemener V, Genetet N. Constitutive expression of TGF-beta1, interleukin-6 and interleukin-8 by tumor cells as a major component of immune escape in human ovarian carcinoma. *Eur Cytokine Netw* 2003; 14(4):246-55

Touvier M, Fassier P, His M, Norat T, Chan DS, Blacher J, Hercberg S, Galan P, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospectivestudies. *Br J Nutr.* 2015;114(3):347-57

Townson DH, Pate JL. Regulation of prostaglandin synthesis by interleukin-1 beta in cultured bovine luteal cells. *Biol Reprod* 1994;51: 480-5

Trimmer EE. Methylene tetrahydrofolate reductase: biochemical characterization and medical significance. *Curr Pharm Des.* 2013;19(14):2574-93

Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):128-39

Tseng TS, Park JY, Zabaleta J, Moody-Thomas S, Sothorn MS, Chen T, Evans DE, Lin HY. Role of nicotine dependence on the relationship between variants in the nicotinic receptor genes and risk of lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 2014;9(9):e107268

Tsujimoto T, Kajio H, Takehiro Sugiyama T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. *Int J Cancer*. 2017;141(1):102-11

Tumurkhuu G, Shimada K, Dagvadorj J, Crother TR, Zhang W, Luthringer D, Gottlieb RA, Chen S, Arditi M. Ogg1-Dependent DNA Repair Regulates NLRP3 Inflammasome and Prevents Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;119:e76-90

Twelves D, Nerurkar A, Osin P, Dexter T, Ward A, Gui GP, Isacke CM. DNA promoter hypermethylation profiles in breast duct fluid. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):341-50

Ulven T, Christiansen E. Dietary fatty acids and their potential for controlling metabolic diseases through activation of FFA4/GPR120. *Annu Rev Nutr* 2015;35:239-63

Underwood JM, Richards TB, Henley SJ, Momin B, Houston K, Rolle I, Holmes C, Stewart SL. Decreasing trend in tobacco-related cancer incidence, United States 2005-2009. *J Community Health*. 2015;40(3):414-8

Underwood JM, Rim SH, Fairley TL, Tai E, Stewart SL. Cervical cancer survivors at increased risk of subsequent tobacco-related malignancies, United States 1992-2008. *Cancer Causes Control*. 2012;23(7):1009-16

Unsal M, Kara N, Karakus N, Tural S, Elbistan M. Effects of leptin and leptin receptor gene polymorphisms on lung cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(10):10231-6

Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab* 2016;68:173-9

Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004;4: 641-8

van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics*. 2015;7:66

Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2009;16(4):1103-23

Vigneri R, Goldfine ID, Frittitta L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1365-76

Vílchez JA, Martínez-Ruiz A, Sancho-Rodríguez N, Martínez-Hernández P, Noguera-Velasco JA. The real role of prediagnostic high-density lipoprotein cholesterol and the cancer risk: a concisereview. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):103-14

Visioli F, Bellomo G, and Galli C: Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:60-4

Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:37-43

Vuillaume ML, Naudion S, Banneau G, Diene G, Cartault A, Cailley D, Bouron J, Toutain J, Bourrouillou G, Vigouroux A, Bouneau L, Nacka F, Kieffer I, Arveiler B, Knoll-Gellida A, Babin PJ, Bieth E, Jouret B, Julia S, Sarda P, Geneviève D, Faivre L, Lacombe D, Barat P, Tauber M, Delrue MA, Rooryck C. New candidate loci identified by array-CGH in a cohort of 100 children presenting with syndromic obesity. *Am J Med Genet A*.2014;164A(8):1965-75

Wall TL, Luczak SE, Hiller-Sturmhöfel S. Biology, Genetics, and Environment: Underlying Factors Influencing Alcohol Metabolism. *Alcohol Res*. 2016;38(1):59-68

Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner R. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2014;25:1517-25

Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Ulrich A, Chang-Claude J, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: population-based study from Germany. *Int J Cancer*. 2015;137(6):1433-45

Wang H, Schaefer T, Konantz M, Braun M, Varga Z, Paczulla AM, Reich S, Jacob F, Perner S, Moch H, Fehm TN, Kanz L, Schulze-Osthoff K, Lengerke C. Prominent Oncogenic Roles of EVII in Breast Carcinoma. *Cancer Res*. 2017;77(8):2148-60

Wang J, Wang Q, Watson LJ, Jones SP, Epstein PN. Cardiac overexpression of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 protects mitochondrial DNA and reduces cardiac fibrosis following transaortic constriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2073-80

Wang K, Li F, Zhang X, Li Z, Li H. Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases. *Oncotarget*. 2016;7(50):83134-47

Wang LQ, Shen W, Xu L, Chen MB, Gong T, Lu PH, Tao GQ. The association between polymorphisms in the leptin receptor gene and risk of breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):231-9

Wang TY, Huang YP, Ma P. Correlations of common polymorphism of EVI-1 gene targeted by miRNA-206/133b with the pathogenesis of breast cancer. *Tumour Biol.* 2014;35(9):9255-62

Wang Y, Yang H, Gao H, Wang H. The association between LEPR Q223R polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(1):1-6

Wang Z, Gan L, Nie W, Geng Y. The OGG1 Ser326Cys polymorphism and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17:780-5

Washio M, Mori M, Khan M, Sakauchi F, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi, K, Miki T, Nakao M, Mikami K, Ito Y, Kubo T, Wakai K, Tamakoshi A, Diabetes mellitus and kidney cancer risk: the results of Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk (JACC study). *Int. J. Urol.* 2007;14 (5), 393-7

Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* 2007;12(4):331-42

Wei B, Zhou Y, Xu Z, Xi B, Cheng H, Ruan J, Zhu M, Hu Q, Wang Q, Wang Z, Yan Z, Jin K, Zhou D, Xuan F, Huang X, Shao J, Lu P. The effect of hOGG1 Ser326Cys polymorphism on cancer risk: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e27545

Wei Z, Han G, Bai X. Effect of Proliferator-Activated Receptor- γ Pro12Ala Polymorphism on Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:1611-6

Weiss KM, Clark AG. Linkage disequilibrium and the mapping of complex human traits. *Trends Genet.* 2002;18(1):19-24

Weng MW, Hsiao YM, Chiou HL, Yang SF, Hsieh YS, Cheng YW, Yang CH, Ko JL. Alleviation of benzo[a]pyrene-diolepoxide-DNA damage in human lung carcinoma by glutathione S-transferase M2. *DNA Repair (Amst).* 2005;4(4):493-502

Whitaker AM, Schaich MA, Smith MR, Flynn TS, Freudenthal BD. Base excision repair of oxidative DNA damage: from mechanism to disease. *Front Biosci.* 2017;22:1493-522

White DL, Li D, Nurgalieva Z, El-Serag HB. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2008;167(4):377-89

WHO/IARC International agency for research on cancer (iarc) world health organization (WHO) <https://www.iarc.fr>

WHO/IARC some chemicals present In industrial and consumer Products, food And Drinking-water. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2013

WHO/IARC IARC Monographs evaluate consumption of red meat and processed meat, 2015

Wiemerslage L, Gohel PA, Maestri G, Hilmarsson TG, Mickael M, Fredriksson R, Williams MJ, Schiöth HB. The Drosophila ortholog of TMEM18 regulates insulin and glucagon-like signaling. *J Endocrinol.* 2016;229(3):233-43

Williams LA, Olshan AF, Tse CK, Bell ME, Troester MA. Alcohol intake and invasive breast cancer risk by molecular subtype and race in the Carolina Breast Cancer Study. *Cancer Causes Control.* 2016;27(2):259-69

Wolf S, Mertens D, Pscherer A, Schroeter P, Winkler D, Gröne HJ, Hofele C, Hemminki K, Kumar R, Steineck G, Döhner H, Stilgenbauer S, Lichter P. Ala228 variant of trail receptor 1 affecting the ligand binding site is associated with chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, prostate cancer, head and neck squamous cell carcinoma and bladder cancer. *Int J Cancer.* 2006;118(7):1831-5

Wolock SL, Yates A, Petrill SA, Bohland JW, Blair C, Li N, Machiraju R, Huang K, Bartlett CW. Gene smoking interactions on human brain gene expression: finding common mechanisms in adolescents and adults. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(10):1109-19

Wu H, Deng X, Shi Y, Su Y, Wei J, Duan H. PGC-1 α , glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2016;229(3):R99-R115

Wu HC, Chang CH, Tsai RY, Lin CH, Wang RF, Tsai CW, Chen KB, Yao CH, Chiu CF, Bau DT, Lin CC. Significant association of methylenetetrahydrofolate reductase single nucleotide polymorphisms with prostate cancer susceptibility in taiwan. *Anticancer Res.* 2010;30(9):3573-7

Wu JL, Zhou SX, Zhao R, Zhang X, Chang K, Gu CY, Gan HL, Dai B, Zhu Y, Zhang HL, Shi GH, Qu YY, Zhao JY, Ye DW. MTHFR c.677C>T Inhibits Cell Proliferation and Decreases Prostate Cancer Susceptibility in the Han Chinese Population in Shanghai. *Sci Rep.* 2016;6:36290

Wu RS, Hong JJ, Wu JF, Yan S, Wu D, Liu N, Liu QF, Wu QW, Xie YY, Liu YJ, Zheng ZZ, Chan EC, Zhang ZM, Li BA. OVOL2 antagonizes TGF- β signaling to regulate epithelial to mesenchymal transition during mammary tumor metastasis. *Oncotarget.* 2017;8(24):39401-16

Wu QJ, Gong TT, Wang YZ. Dietary fatty acids intake and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget*. 2015;6(34):36081-97

Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, Han S, Wang B, Wu K, Miao D, Liang J, Fan D. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012 ;125(6):551-9.e5

Wu S, Yoon S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Wan J, Petrof EO, Claud EC, Chen D, Sun J. Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(5):G341-9

Xi B, Takeuchi F, Meirhaeghe A, Kato N, Chambers JC, Morris AP, Cho YS, Zhang W, Mohlke KL, Kooner JS, Shu XO, Pan H, Tai ES, Pan H, Wu JY, Zhou D, Chandak GR. Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):702-10

Xiang L, Xiao L, Wang Y, Li H, Huang Z , He X. Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much. *Food Chem*. 2014;156:258-63

Xiao R, Boehnke M. Quantifying and correcting for the winner's curse in genetic association studies. *Genet Epidemiol*. 2009;33:453-62

Xie J, Feng Y, Lin T, Huang XY, Gan RH, Zhao Y, Su BH, Ding LC, She L, Chen J, Lin LS, Lin X, Zheng DL , Lu YG. CDH4 suppresses the progression of salivary adenoid cystic carcinoma via E-cadherin co-expression. *Oncotarget*. 2016;7(50):82961-71

Xu CH, Wang Q, Zhan P, Qian Q, Yu LK. GSTP1 Ile105Val polymorphism is associated with lung cancer risk among Asian population and smokers: An updated meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014;41(7):4199-212

Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, Jin YL, Zhang WS, Thomas GN; Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. The metabolic syndrome is associated with subclinical atherosclerosis independent of insulin resistance: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):181-8

Xu Z, Yu L, Zhang X. Association between the hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility: a meta-analysis based on 22,475 subjects. *Diagn Pathol*. 2013;8:144

Xu X, Wang X, Fu B, Meng L, Lang B. Differentially expressed genes and microRNAs in bladder carcinoma cell line 5637 and T24 detected by RNA sequencing. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):12678-87

Yadav A, Kataria M. A, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistans *Clinica Chimica Acta*. 2013;417:80-4

Yan W, Ma X, Gao X, Zhang S. Association Between Leptin (-2548G/A) Genes Polymorphism and Breast Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(4):e2566

Yang C, Wang X, Huang CH, Yuan WJ, Chen ZH. Passive Smoking and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies. *Asia Pac J Public Health*. 2016;28(5):394-403

Yang C, Tian G, Mi J, Wei X, Li X, Li X, Wang W, Wang B. Causal relevance of circulating High-density lipoprotein cholesterol with cancer: a Mendelian randomization Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:9495

Yang J, Wang S, Yang Z, Hodgkinson CA, Iarikova P, Ma JZ, Payne TJ, Goldman D, Li MD. The contribution of rare and common variants in 30 genes to risk nicotine dependence. *Mol Psychiatry*. 2015;20(11):1467-78

Yasuda MT, Sakakibara H, Shimoi K. Estrogen- and stress-induced DNA damage in breast cancer and chemoprevention with dietary flavonoid. *Genes Environ*. 2017;39:10

Yasui K, Konishi C, Gen Y, Endo M, Dohi O, Tomie A, Kitaichi T, Yamada N, Iwai N, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Arai S, Itoh Y. EVI1, a target gene for amplification at 3q26, antagonizes transforming growth factor- β -mediated growth inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2015;106(7):929-37

Ye GD, Sun GB, Jiao P, Chen C, Liu QF, Huang XL, Zhang R, Cai WY, Li SN, Wu JF, Liu YJ, Wu RS, Xie YY, Chan EC, Liou YC, Li BA. OVOL2, an Inhibitor of WNT Signaling, Reduces Invasive Activities of Human and Mouse Cancer Cells and Is Down-regulated in Human Colorectal Tumors. *Gastroenterology*. 2016;150(3):659-671.e16

Ye H, Pungpravat N, Huang BL, Muzio LL, Marigiò MA, Chen Z, Wong DT, Zhou X. Genomic assessments of the frequent loss of heterozygosity region on 8p21.3-p22 in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;176(2):100-6

Yiannakouris N, Melistas L, Yannakoulia M, Mungal K, Mantzoros CS. The -2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones (Athens)*. 2003;2(4):229-36

Yuan X, Wang X, Bi K, Jiang G. The role of EVI-1 in normal hematopoiesis and myeloid malignancies (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(6):2028-36

YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, Chen D. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(7):1086-93

Yuzefovych LV, Kahn AG, Schuler MA, Eide L, Arora R, Wilson GL, Tan M, Rachek LI. Mitochondrial DNA Repair through OGG1 Activity Attenuates Breast Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Res.* 2016;76:30-4

Yuzefovych LV, Schuler AM, Chen J, Alvarez DF, Eide L, Ledoux SP, Wilson GL, Rachek LI. Alteration of mitochondrial function and insulin sensitivity in primary mouse skeletal muscle cells isolated from transgenic and knockout mice: role of ogg1. *Endocrinology.* 2013;154:2640-9

Zabarovsky ER, Braga EA, Loginov VI, Senchenko VN, Kudryavtseva AV, Dmitriev AA, Khodyrev DS, Pavlova T, Rynditch AV, Lerman MI, Kashuba VI. Horizons in Cancer Research. Novel methylation-dependent markers/tumor suppressor genes involved in the development of renal cell cancer. Nova Science Publishers, 2011. New York, NY, USA

Zafra-Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol. Nutr. Food Res.* 2007;51:675-83

Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, Zheng W. Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):477-88

Zhang C, Yu H, Ni X, Shen S, Das UN. Growth inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on colon cancer cells via their growth inhibitory metabolites and fatty acid composition changes. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123256

Zhang G, Liu D, Long G, Shi L, Qiu H, Hu G, Hu G, Liu S. Downregulation of microRNA-181d had suppressive effect on pancreatic cancer development through inverse regulation of KNAIN2. *Tumour Biol.* 2017;39(4):1010428317698364

Zhang H, Gelernter J. DNA methylation and alcohol use disorders: Progress and challenges. *Am J Addict.* 2016;20:1-14

Zhang M, Yuan H, Li C, Li C. The Impact of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma and Its Interaction with Abdominal Obesity on Diabetic Nephropathy in Chinese Han. *Nephron.* 2017;135(3):224-30

Zhang S, Han X, Wei B, Fang J, Wei H. RSPO2 enriches LGR5(+) spheroid colon cancer stem cells and promotes its metastasis by epithelial-mesenchymal transition. *Am J Transl Res.* 2016;8(2):354-64

Zhang Y, He BS, Pan YQ, Xu YQ, Wang SK. Association of OGG1 Ser326Cys polymorphism with colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1525-30

Zhang Y, Zhang X, Wang J, Shen Y, Tang X, Yu F, Wang R. Expression and Function of PPARs in Cancer Stem Cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11(3):226-34

Zhao J, Zhi Z, Song G, Wang J, Wang C, Ma H, Yu X, Sui A, Zhang H. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism could be a risk factor for gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6):2333-40

Zhao J, de Vera J, Narushima S, Beck EX, Palencia S, Shinkawa P, Kim KA, Liu Y, Levy MD, Berg DJ, Abo A and Funk WD. R-spondin1, a novel intestinotrophic mitogen, ameliorates experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 2007;132:1331-43

Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, Kroemer G. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):271ps1

Zmorzyński S, Świdarska-Kołacz G, Koczkodaj D, Filip AA. Significance of Polymorphisms and Expression of Enzyme-Encoding Genes Related to Glutathione in Hematopoietic Cancers and Solid Tumors. *Biomed Res Int*. 2015;2015:853573

Zondervan KT, Cardon LR. The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat Rev Genet*. 2004;5(2):89-100

Zou H, Li Q, Xia W, Liu Y, Wei X, Wang D1. Association between the OGG1 Ser326Cys Polymorphism and Cancer Risk: Evidence from 152 Case-Control Studies. *J Cancer*. 2016;7:1273-80

Figura 1.1. Incidencia de cáncer en Europa para ambos sexos (tomado de EUCAN, 2012).....	22
Figura 1.2. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).....	24
Figura 1.3. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en los hombres en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).....	24
Figura 1.4. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en mujeres en España en el año 2015 (ambos sexos). (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017).	25
Figura 1.5. Mortalidad estimada por tipo de tumor (10 tumores más frecuentes) en España para el año 2014 (tomado de SEOM, 2017).....	29
Figura 1.6. Tasa de incidencia estandarizada por edad de los cánceres relacionados con IMC alto y los cánceres atribuibles a IMC alto por 100.000 habitantes en 2012 (Arnold M et al, 2015).....	40
Figura 1.7. Asociación entre obesidad, incidencia y mortalidad por cáncer (Goodwin P.J y Stambolic V, 2016).....	43
Figura 1.8. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral (Las cifras del cáncer en España 2017. SEOM, 2017).....	44
Figura 1.9. Resumen de los loci encontrados por los estudios de amplia asociación del genoma asociados con el Índice de Masa Corporal (IMC), circunferencia de la cintura (waist), índice cintura-cadera (WHR), fenotipos extremos de obesidad (extremes) o IMC ajustado al WHR (tomada de Fall T, Ingelsson E, 2014)	47
Figura 3.1. MagNa Pure Compact de Roche (A) y Maxwell® 16 Instrument de Promega (B).....	76

Figura 3.2. Funcionamiento de las sondas Taqman (modificado de Taqman SNP Genotyping Assay Protocol).....	79
Figura 3.3. iScan Microarray Scanner perteneciente a la plataforma de Infinium para la lectura de los arrays (A). HumanOmniExpress-24 Beads Chips de Illumina (B) y el esquema del formato del Illumina multi-sample array (C).....	81
Figura 4.1. Niveles de ácidos grasos libres según el IMC en el total de la población y por sexo	97
Figura 4.2. Hábito tabáquico según la adherencia a la DMed	104
Figura 4.3. Distribución del consumo de alcohol por sexo	105
Figura 4.4. Distribución del consumo de alcohol según la actividad física.....	107
Figura 4.5. Distribución del consumo de alcohol según la adherencia a la DMed	108
Figura 4.6. Actividad física según el sexo.....	109
Figura 4.7. Actividad física y adherencia a la Dieta Mediterránea	110
Figura 4.8. Distribución del diagnóstico de casos nuevos de cáncer global según el hábito tabáquico.....	124
Figura 4.9. Distribución del diagnóstico de casos de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) según el consumo de alcohol.....	129
Figura 4.10. Distribución de casos incidentes de cáncer según el grado de adherencia a la DMed.....	135
Figura 4.11. Distribución del diagnóstico de cáncer según la diabetes	149
Figura 4.12. Curva ROC del análisis entre el cáncer de mama incidente en las mujeres y los niveles de ácidos grasos libres	152
Figura 4.13. Curva ROC del análisis entre el cáncer de mama-ovario-endometrio incidente y los niveles de ácidos grasos libres	153
Figura 4.14. Distribución del cáncer dermatológico agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor.....	155
Figura 4.15. Distribución del número de cánceres agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor.....	156
Figura 4.16. Distribución del cáncer de pulmón agrupando las profesiones de riesgo de mayor exposición al sol y al calor	157
Figura 4.17. Frecuencia genotípica del rs7799039 según el cáncer de próstata	159
Figura 4.18. Distribución del genotipo Pro12Ala agrupado en relación a padecer cáncer en la población total y al segmentar en diabéticos y no diabéticos.....	160
Figura 4.19. Distribución genotípica del rs8192678 en relación a los casos nuevos de cáncer global.....	162

Figura 4.20. Distribución genotípica del rs8192678 en relación a los casos nuevos de cáncer de colon	162
Figura 4.21. Distribución genotípica del rs1058046 del gen PYY en relación a los casos nuevos de cáncer global.....	163
Figura 4.22. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama y de cáncer de mama-ovario-endometrio y el polimorfismo rs7561317	165
Figura 4.23. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama-ovario-endometrio y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención.....	166
Figura 4.24. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer de mama y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención.....	167
Figura 4.25. Curvas ROC del análisis entre los casos nuevos de cáncer global y el polimorfismo rs7561317 según el grupo de intervención.....	168
Figura 4.26. Riesgo de cáncer global según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención	170
Figura 4.27. Riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención.....	170
Figura 4.28. Riesgo de cáncer de mama según el polimorfismo rs7561317 en los tres grupos de intervención	171
Figura 4.29. Curvas de Kaplan Meier de mortalidad acumulada-supervivencia libre para la mortalidad total, cardiovascular y por cáncer según el genotipo de OGG1-rs1052133	179
Figura 4.30. Curva ROC del análisis entre muerte por cáncer y los niveles de 8-oxo-dG .	185
Figura 4.31. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen BRCA1	190
Figura 4.32. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen BRCA2	191
Figura 4.33. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen CYP1A1	193
Figura 4.34. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen NOD2	194
Figura 4.35. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen GSTP1	195
Figura 4.36. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen GSTM2.....	196
Figura 4.37. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen RLEP	197

Figura 4.38. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen LEP	199
Figura 4.39. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen MTHFR	200
Figura 4.40. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD2	201
Figura 4.41. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD1	202
Figura 4.42. Gráfico de desequilibrio de ligamiento entre los polimorfismos del gen SOD3	202
Figura 4.43. Distribución genotípica del rs9562605 (gen BRCA2) en relación al desarrollo de cáncer de mama	204
Figura 4.44. Distribución genotípica del rs9567552 (gen BRCA2) en relación al desarrollo de cáncer de mama, o de endometrio, o de ovario	205
Figura 4.45. Distribución genotípica del rs2470893 (gen CYP1A1) en relación al desarrollo de cáncer de endometrio o de ovario	206
Figura 4.46. Distribución genotípica del rs2066844 (gen NOD2) en relación al desarrollo de cáncer de colon	207
Figura 4.47. Distribución genotípica del rs6591256 (gen GSTP1) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico o páncreas).....	208
Figura 4.48. Distribución genotípica del rs625456 (gen GSTM2) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol	210
Figura 4.49. Distribución genotípica del rs7795794 (gen LEP) en relación al desarrollo de cáncer de pulmón	212
Figura 4.50. Distribución genotípica del rs10158279 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas).....	213
Figura 4.51. Distribución genotípica del rs1137101 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)	214
Figura 4.52. Distribución genotípica del rs2025803 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)	215
Figura 4.53. Distribución genotípica del rs2154380 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer digestivo (colon, gástrico y páncreas)	216
Figura 4.54. Distribución genotípica del rs12145690 (gen RLEP) en relación al desarrollo de cáncer	217
Figura 4.55. Distribución genotípica del rs2184226 (gen MTHFR) en relación al desarrollo de cáncer de pulmón	218

Figura 4.56. Distribución genotípica del rs1048021 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama	221
Figura 4.57. Distribución genotípica del rs4709363 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama	222
Figura 4.58. Distribución genotípica del rs4709364 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer de mama	223
Figura 4.59. Distribución genotípica del rs4709364 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol	224
Figura 4.60. Distribución genotípica del rs6925350 (gen SOD2) en relación al desarrollo de cáncer para el total de la población y según si consumen alcohol	226
Figura 4.61. Distribución genotípica del rs699173 (gen SOD3) en relación al desarrollo de cáncer de próstata	228
Figura 4.62. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	229
Figura 4.63. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer global (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	230
Figura 4.64. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	231
Figura 4.65. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	232
Figura 4.66. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	233
Figura 4.67. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	234
Figura 4.68. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$...	235
Figura 4.69. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$	236

Figura 4.70. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$ 237

Figura 4.71. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de colon (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$ 238

Figura 4.72. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de pulmón (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$ 239

Figura 4.73. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$ 240

Figura 4.74. Gráfico Manhattan Plot para el estudio de asociaciones de polimorfismos con cáncer de próstata (casos incidentes) en el estudio PREDIMED-Valencia. Línea indicada: $p=1 \times 10^{-5}$ 241

Tabla 1.1. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012).....	19
Tabla 1.2. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en el hombre (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)	20
Tabla 1.3. Incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en la mujer (tomado de GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012)	21
Tabla 1.4. Incidencia estimada hombres 2015 (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017)	26
Tabla 1.5. Incidencia estimada mujeres 2015 (Las cifras del cáncer en España 2017. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017)	27
Tabla 1.6. Riesgo de cáncer asociado a obesidad (Teoh SL y Das S, 2016)	42
Tabla 3.1. Nodos participantes en el estudio PREDIMED.....	62
Tabla 3.2. Condiciones para la amplificación estándar en la plataforma Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR	80
Tabla 4.1. Distribución del estado civil en la población total y por sexo	90
Tabla 4.2. Situación laboral en la población total y por sexo al inicio del estudio.....	91
Tabla 4.3. Distribución de las profesiones laborales en la población y por sexo	92
Tabla 4.4. Distribución del estado civil en la población total y por sexo al inicio del estudio	93
Tabla 4.5. Características del estilo de vida y antropométricas en la población	94
Tabla 4.6. Determinaciones bioquímicas de la población	95
Tabla 4.7. Determinaciones bioquímicas de la población	96
Tabla 4.8. Características del estilo de vida de la población	98
Tabla 4.9. Determinación plasmática de leptina	99

Tabla 4.10. Antecedentes clínicos en la población.....	100
Tabla 4.11. Media de edad en relación con el hábito tabáquico	102
Tabla 4.12. Consumo diario de cigarrillos por grupos de edad	102
Tabla 4.13. Hábito tabáquico según el sobrepeso y la obesidad	104
Tabla 4.14. Media de edad en relación con el consumo de alcohol	106
Tabla 4.15. Distribución del consumo de alcohol según el sobrepeso y obesidad	108
Tabla 4.16. Distribución de la actividad física según el sobrepeso y obesidad	111
Tabla 4.17. Cuestionario de la ADM en la población total y por sexo.....	112
Tabla 4.18. Distribución de la adherencia a la Dieta Mediterránea según el sobrepeso y con obesidad	113
Tabla 4.19. Ingesta diaria de alimentos en el total de la población y según sexo.....	114
Tabla 4.20. Ingesta diaria de macronutrientes en la población y según sexo	115
Tabla 4.21. Ingesta diaria de nutrientes en la población y según sexo	116
Tabla 4.22. Distribución de los participantes en cada grupo de intervención	117
Tabla 4.23. Casos nuevos hasta el 1º período de seguimiento (diciembre 2010)	119
Tabla 4.24. Casos nuevos hasta el 2º período de seguimiento (julio 2012).....	120
Tabla 4.25. Casos nuevos hasta el 3º período de seguimiento (noviembre 2014)	122
Tabla 4.26. Distribución del número de cánceres padecidos por sexo	123
Tabla 4.27. Distribución según el número de cánceres padecidos y el hábito tabáquico ...	125
Tabla 4.28. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico	125
Tabla 4.29. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico en el grupo de los hombres	126
Tabla 4.30. Distribución de los tipos de cáncer más frecuentes según el hábito tabáquico en el grupo de las mujeres	127
Tabla 4.31. Riesgo de padecer un cáncer según el hábito tabáquico	128
Tabla 4.32. Distribución de los participantes según el número de cánceres padecidos (prevalentes e incidentes) según el consumo de alcohol	129
Tabla 4.33. Distribución de la población según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol.....	130
Tabla 4.34. Distribución de los hombres según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol.....	131
Tabla 4.35. Distribución de las mujeres según si presenta cáncer y el tipo de cáncer padecido según el consumo de alcohol.....	132

Tabla 4.36. Distribución de los casos nuevos según el tipo de cáncer en el total de la población y por sexo según el grupo de intervención.....	134
Tabla 4.37. Distribución de las preguntas del cuestionario de ADM según el diagnóstico de cáncer en el total de la población y por sexo	136
Tabla 4.38. Ingesta de grupos de alimentos según diagnóstico de cáncer	137
Tabla 4.39. Distribución de casos según tipo de cáncer e ingesta de grasas saturadas.....	141
Tabla 4.40. Ingesta media de nutrientes según el diagnóstico de cáncer.....	142
Tabla 4.41. Media de IMC según el diagnóstico y tipo de cáncer.....	144
Tabla 4.42. Media de perímetro de cintura según el diagnóstico y tipo de cáncer	145
Tabla 4.43. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en la población	146
Tabla 4.44. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en los hombres	147
Tabla 4.45. Determinaciones bioquímicas según el diagnóstico de cáncer en las mujeres	147
Tabla 4.46. Determinación de los niveles plasmáticos de leptina según el diagnóstico y tipo de cáncer.....	150
Tabla 4.47. Determinación de los niveles de ácidos grasos libres según el diagnóstico y tipo de cáncer.....	151
Tabla 4.48. Distribución de los grupos profesionales y el cáncer dermatológico	154
Tabla 4.49. Análisis del riesgo de padecer un cáncer de la variante Pro12Ala según diabetes	161
Tabla 4.50. Frecuencia genotípica de la variante rs7561317según los tipos de cáncer	164
Tabla 4.51. Análisis del riesgo de cáncer global, de mama y de mama-ovario-endometrio según la variante rs7561317	169
Tabla 4.52. Características basales demográficas, clínicas y de estilo de vida de los participantes en el estudio en función del genotipo OGG1-rs1052133 (n = 7.170).....	172
Tabla 4.53. Características de la ingesta alimentaria de los participantes en el estudio en función del genotipo OGG1-rs1052133 (n = 7.170).....	173
Tabla 4.54. Características basales en el momento de entrada y futura causa de muerte tras 4,8 años de media de seguimiento en los participantes del estudio PREDIMED por estado vital ^a	175
Tabla 4.55. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y por causa específica (cáncer y cardiovascular) en función del polimorfismo OGG1-rs1052133 después de una media de 4,8 años de seguimiento	177

Tabla 4.56. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y por causa específica (cáncer y cardiovascular) en función del polimorfismo OGG1-rs1052133 después de una media de 4,8 años de seguimiento. Análisis estratificado por grupos de edad ^a (Grupo de edad <66,5 años (n = 3.515) y grupo ≥66,5 años (n = 3.655))	180
Tabla 4.57. Tasa de mortalidad y hazard ratios (HR) para la mortalidad total y de causa cardiovascular en relación a la variante OGG1-rs1052133, tras 4,8 años de seguimiento dependiendo de la ingesta de verduras ^a (Baja ingesta (<314 g/d) (n=3.532) y alta ingesta (≥314 g/d) (n=3.580)).....	184
Tabla 4.58. Variantes analizadas en los genes BRCA1 y BRCA2	186
Tabla 4.59. Variantes analizadas en los genes CYP1A1, NOD2, GSTP1, GSTK1 y GSTM2	187
Tabla 4.60. Variantes analizadas en los genes LEP y RLEP	188
Tabla 4.61. Variantes analizadas en los genes MTHFR, SOD1, SOD2 y SOD3	189
Tabla 4.62. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs625456 del gen GSTM2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol	211
Tabla 4.63. Análisis del riesgo de padecer cáncer de próstata en las variantes rs1476413, rs1801131, rs4846052 y rs6541003 del gen MTHFR	219
Tabla 4.64. Análisis de desequilibrio de ligamiento entre las variantes rs1476413, rs1801131, rs4846052 y rs6541003 del gen MTHFR	220
Tabla 4.65. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs4709364 del gen SOD2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol....	225
Tabla 4.66. Análisis del riesgo de padecer un cáncer según la variante rs6925350 del gen SOD2 para el total de la población y según si consumen o no alcohol....	227
Tabla 4.67. Análisis del riesgo de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	242
Tabla 4.68. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer global (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED.....	243
Tabla 4.69. Análisis del riesgo de cáncer global (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	244
Tabla 4.70. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer global (casos incidentes) en el estudio PREDIMED.....	245
Tabla 4.71. Análisis del riesgo de cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	246
Tabla 4.72. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED.....	247

Tabla 4.73. Análisis del riesgo de cáncer de mama (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	248
Tabla 4.74. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama (casos incidentes) en el estudio PREDIMED ..	249
Tabla 4.75. Análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED.....	250
Tabla 4.76. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED	251
Tabla 4.77. Análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED ..	252
Tabla 4.78. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de mama-ovario-endometrio (casos incidentes) en el estudio PREDIMED	253
Tabla 4.79. Análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED.....	254
Tabla 4.80. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED	255
Tabla 4.81. Análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED.....	256
Tabla 4.82. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer digestivo (colon-gástrico-páncreas) (casos incidentes) en el estudio PREDIMED.....	257
Tabla 4.83. Análisis del riesgo de cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	258
Tabla 4.84. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de colon (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED.....	259
Tabla 4.85. Análisis del riesgo de cáncer de colon (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	260
Tabla 4.86. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de colon (casos incidentes) en el estudio PREDIMED ..	261
Tabla 4.87. Análisis del riesgo de cáncer de pulmón (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	262

Tabla 4.88. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de pulmón (casos incidentes) en el estudio PREDIMED.....	263
Tabla 4.89. Análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	264
Tabla 4.90. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos prevalentes e incidentes) en el estudio PREDIMED	265
Tabla 4.91. Análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos incidentes) en polimorfismos identificados mediante GWAs en el estudio PREDIMED	266
Tabla 4.92. Identificación de los polimorfismos descritos mediante GWAs en el análisis del riesgo de cáncer de próstata (casos incidentes) en el estudio PREDIMED.....	267
Tabla 4.93. Análisis del riesgo de padecer un cáncer durante el estudio según la puntuación del GRS.....	269
Tabla 4.94. Análisis del riesgo de padecer un cáncer durante el estudio según la puntuación del GRS.....	271