

Variantes germinales en pacientes con cáncer gástrico esporádico del suroccidente colombiano

Germline Variants in Patients with Sporadic Gastric Cancer from Southwestern Colombia

Stephany Carolina Rosero-Rojas,¹ Edith Mariela Burbano-Rosero,² Adalberto Marino Coral-Bedoya,³ Carol Yovanna Rosero-Galindo.^{4*}

ACCESO ABIERTO

Citación:

Rosero-Rojas SC, Burbano-Rosero EM, Coral-Bedoya AM, Rosero-Galindo CY. Variantes germinales en pacientes con cáncer gástrico esporádico del suroccidente colombiano. *Revista. colomb. Gastroenterol.* 2026;41(2):168-176. <https://doi.org/10.22516/25007440.1511>

¹ Bióloga, Magíster en Ciencias Biológicas, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

² Bióloga con énfasis en Microbiología Industrial de la Universidad de Nariño, Doctorado en Ciencias-Microbiología. Docente de tiempo completo, Departamento de Biología, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

³ Médico Gastroenterólogo, especialista en Cirugía General, Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Clínica Corpsalud y Unidad Integral Ltda. Pasto, Colombia.

⁴ Doctora en Ciencias-Biología. Profesora Investigadora, Líder del Grupo de Investigación GIISE, Coordinadora de Investigaciones del programa de Medicina y Especializaciones Clínico-Quirúrgicas, Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia.

*Correspondencia: Carol Yovanna Rosero-Galindo. carol.roserog@campusucc.edu.co

Fecha recibido: 22/12/2025

Fecha aceptado: 11/03/2026



Resumen

Introducción: el cáncer gástrico (CG) es un problema de salud pública a nivel mundial, y Colombia es una de las regiones con mayor incidencia de esta enfermedad. Diversos factores explican el desarrollo del CG, entre ellos las mutaciones germinales (enfermedad hereditaria), que contribuyen al riesgo individual de padecer esta patología. **Objetivo:** identificar variantes germinales en el exoma de pacientes diagnosticados con CG esporádico procedentes de regiones de alta y baja incidencia en Colombia. **Materiales y métodos:** se recolectaron cuatro muestras de sangre de pacientes con CG del departamento de Nariño, Colombia, para secuenciación de exoma completo (WES). El análisis bioinformático incluyó el control de calidad de los datos crudos; el alineamiento de las lecturas contra el genoma humano de referencia; el llamado de variantes; la anotación, filtración y priorización de variantes; la visualización de datos, y el análisis de vías funcionales de los genes con variantes deletéreas. **Resultados:** en total se identificaron 1.800.145 variantes germinales en los pacientes analizados. Cinco de estas variantes se reportaron en ClinVar con significancia clínica de patogenicidad, y estas alteraciones genéticas no han sido previamente descritas en pacientes con CG. Las variantes se encontraron en los genes *ACADS* (rs57443665), *BRCA1* (rs55688530), *FLNC* (rs200502811), *MCCC2* (rs757052602) y *ACSS2* (rs59088485), que han sido previamente reportados y estudiados por el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA). **Conclusiones:** se reportaron variantes moleculares raras y patogénicas relacionadas con la susceptibilidad al desarrollo de CG. Se invita a la comunidad académica a realizar estudios que permitan validar estos resultados.

Palabras clave

Neoplasias, mutación de línea germinal, secuenciación del exoma, variación genética.

Abstract

Introduction: Gastric cancer (GC) is a major public health problem worldwide, and Colombia is among the regions with the highest incidence. Multiple factors contribute to its development, including germline mutations (hereditary disease), which influence individual susceptibility. **Objective:** To identify germline variants in the exome of patients diagnosed with sporadic GC from regions of high and low incidence in Colombia. **Materials and methods:** Four blood samples were collected from patients with GC in the department of Nariño, Colombia, for whole-exome sequencing (WES). Bioinformatic analysis included raw data quality control, alignment of reads to the human reference genome, variant calling, annotation, filtering and prioritization, data visualization, and functional pathway analysis of genes harboring deleterious variants. **Results:** A total of 1,800,145 germline variants were identified in the analyzed patients. Five of these variants were reported in ClinVar as pathogenic, and these genetic alterations have not been previously described in patients with GC. The variants were identified in the genes *ACADS* (rs57443665), *BRCA1* (rs55688530), *FLNC* (rs200502811), *MCCC2* (rs757052602), and *ACSS2* (rs59088485), which have been previously reported and studied by The Cancer Genome Atlas (TCGA). **Conclusions:** Rare pathogenic molecular variants associated with susceptibility to GC were identified. Further studies are encouraged to validate these findings.

Keywords

Neoplasms; germline mutation; exome sequencing; genetic variation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es el quinto tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad por cáncer, con aproximadamente 968.000 casos nuevos y más de 660.000 muertes estimadas en 2022⁽¹⁾. En Colombia, esta neoplasia representa un importante problema de salud pública, y se ubica entre las principales causas de mortalidad por cáncer, con una tasa de mortalidad estimada de 9,9 muertes por cada 100.000 habitantes. Asimismo, el CG se encuentra entre las neoplasias con mayor carga de enfermedad en el país, con una tasa de incidencia aproximada de 12,8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes⁽¹⁾. Sin embargo, el riesgo y la incidencia del CG son mayores en algunas regiones del país, como la zona andina, donde la tasa de incidencia alcanza 26,1 y 14,8 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente^(2,3).

El desarrollo de la enfermedad puede explicarse por la interacción de múltiples factores de riesgo, entre ellos factores ambientales, infección crónica por la bacteria *Helicobacter pylori*, dieta, consumo de alcohol, tabaquismo, condiciones socioeconómicas, factores genéticos, presencia de variantes moleculares y alteraciones epigenéticas, los cuales en conjunto desempeñan un papel preponderante en la fisiopatología del CG⁽⁴⁾.

En los últimos años, se ha intensificado la búsqueda de variantes moleculares en diferentes genes mediante el uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS)⁽⁴⁾. Estas tecnologías de alta eficiencia permiten detectar alteraciones genéticas asociadas con un mayor riesgo en el desarrollo de enfermedades^(5,6); sin embargo, la secuenciación puede enfocarse exclusivamente en regiones del genoma que codifican proteínas, dado que se estima que el 85% de las mutaciones responsables del cáncer se encuentran en la región codificante. La tecnología empleada para analizar alteraciones genéticas en la región codificante se conoce como *secuenciación de exoma completo* (WES)⁽⁶⁻⁸⁾.

A partir de datos de secuenciación de genoma y exoma completo, junto con análisis bioinformáticos, ha sido posible detectar variantes genéticas tanto somáticas como germinales⁽⁹⁾. Estas últimas han sido menos estudiadas y se han identificado en aproximadamente el 10% de los casos de cáncer esporádico; no obstante, este tipo de mutaciones suele pasar desapercibido⁽¹⁰⁻¹²⁾. Dichas mutaciones podrían interactuar en diferentes etapas del desarrollo del cáncer, actuando de manera conjunta para favorecer la progresión de la enfermedad^(13,14). Además, el estudio de la interacción entre variantes germinales asociadas al cáncer permite comprender con mayor profundidad vías aberrantes que podrían constituir potenciales dianas terapéuticas⁽¹⁵⁾.

Por lo anterior, el objetivo de esta investigación fue caracterizar las variantes genéticas germinales en el exoma de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico esporádico en dos regiones de alta y baja incidencia en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional y analítico con datos de secuenciación de exoma completo disponibles de pacientes con diagnóstico histopatológico de CG.

Pacientes y muestras

Se incluyeron cuatro pacientes colombianos mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de CG tipo intestinal, sin antecedentes familiares de CG, con resultado negativo para infección por *H. pylori* y sin comorbilidades asociadas a otro tipo de cáncer ni infección por VIH. Las muestras de sangre fueron obtenidas por venopunción bajo condiciones asépticas y en ayunas. La extracción de las muestras fue realizada por profesionales de la salud.

Extracción de ADN genómico

El ADN fue aislado utilizando el *kit* de extracción DNA Isolation Kit Ultra Clean Blood Spin (MOBIO, Mobio Technologies Inc., San Diego, Estados Unidos). La cantidad y calidad del ADN se determinaron de forma cuantitativa y cualitativa mediante el equipo NanoDrop-2000 y por electroforesis.

Secuenciación de exoma completo

El enriquecimiento de la biblioteca para la captura de las regiones codificantes se llevó a cabo con el *kit* Agilent SureSelect V5. La secuenciación de las regiones exónicas se realizó en el equipo Illumina HiSeq 2500 con lecturas de 100-1150 pb, modo *paired-end* y una cobertura de 100 X. Los datos crudos de lectura se obtuvieron en formato FASTQ, que incluye los puntajes de calidad de lectura según la escala Phred. La calidad de los datos crudos se evaluó con FastQC⁽¹⁶⁾.

El filtrado de secuencias de baja calidad y el recorte de adaptadores se efectuó con el paquete BMap⁽¹⁷⁾. Las lecturas se alinearon al genoma humano de referencia hg19/NCBI utilizando el *software* de alineamiento BWA (Burrows-Wheeler Aligner) versión 0.7.17, con el algoritmo BWA-MEM y parámetros predeterminados⁽¹⁸⁾. Los archivos de alineamiento se procesaron con SAMtools⁽¹⁹⁾.

Como parte del procesamiento posterior al alineamiento, los duplicados de PCR se marcaron con la herramienta Picard MarkDuplicates.jar y se eliminaron de los análisis posteriores (Broad Institute, Cambridge, Massachusetts).

La llamada de variantes se realizó con dos programas:

- El módulo “HaplotypeCaller” de GATK (Broad Institute, Cambridge, Massachusetts), que identifica simultáneamente SNPs e INDELS germinales mediante ensamblaje local *de novo* de haplotipos en regiones activas^(20,21).
- FreeBayes, un programa complementario basado en un modelo bayesiano para la detección de SNPs e INDELS. FreeBayes se basa en haplotipos empleando alineamientos de lecturas cortas y un genoma de referencia para determinar la combinación más probable de genotipos en las muestras analizadas⁽²²⁾.

Se aplicaron los *hard filters* recomendados por el Broad Institute para SNPs e INDELS con el fin de reducir falsos positivos en el conjunto inicial de variantes detectadas por HaplotypeCaller. Estos filtros emplean propiedades o estadísticas que describen, para cada variante, el contexto de secuencia alrededor del sitio de la variante, cantidad de lecturas que la cubren, cantidad de lecturas por alelo, proporción de lecturas en orientación *forward* y *reverse*, entre otras. El conjunto crudo de variantes generadas con FreeBayes fue filtrado con la herramienta vcfFilter usando un puntaje de calidad superior a 20.

Las variantes obtenidas por ambos algoritmos se unificaron en un solo archivo. La anotación de variantes se realizó con el programa ANNOVAR⁽²³⁾. Posteriormente, se empleó una cascada de filtros para priorizar variantes potencialmente involucradas en la etiología del CG:

- Variantes exónicas no sinónimas, variantes con ganancia o pérdida del codón de inicio o terminación y variantes con cambio del marco de lectura.
- Variantes raras (MAF <0,01) según la base de datos ExAC⁽²⁴⁾.
- Variantes de nucleótido único con predicción deletérea según SIFT⁽²⁵⁾ y MutationTaster⁽²⁶⁾.
- INDELS con impacto alto o moderado en la codificación de proteínas según SnpEff⁽²⁷⁾.
- Información de significancia clínica reportada en ClinVar⁽²⁸⁾ y frecuencias alélicas en distintas poblaciones según el proyecto 1000 Genomas⁽²⁹⁾.

Posteriormente, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional con los genes que contenían variantes de un solo nucleótido priorizadas mediante la base de datos de anotación DAVID 6.8⁽³⁰⁾, empleando las bases actualizadas de Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) y Gene Ontology (GO).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se procesó en SPSS Statistics v27 licenciado. Se efectuó un análisis descriptivo univariado de las variables sociodemográficas sexo y edad. Además, se estableció una distribución de frecuencias en la que se determinó la frecuencia absoluta, como la cantidad total de veces que una variante se repitió. Se generó un gráfico de barras para mostrar el número de SNPs e INDELS con funcionalidad dentro del exoma de los pacientes con CG.

Consideraciones éticas

El estudio cuenta con el aval del Subcomité de Bioética (INV 2084-I), con certificado de aprobación n.º SCBE06-17.

RESULTADOS

Se analizaron cuatro exomas de individuos sin infección por *H. pylori* diagnosticados con CG de tipo intestinal: tres hombres y una mujer, con un rango de edad entre 54 y 79 años y una media de 64 años (**Tabla 1**).

Tabla 1. Información sociodemográfica y clínica de los pacientes del estudio

n	ID	Sexo/ edad	Diagnóstico Clasificaciones de Lauren/ de Borrmann	Número de acceso
1	SP03	M/79	Tipo intestinal de cáncer gástrico / Tipo 0	SAMN20956683
2	SP05	M/54	Tipo intestinal de cáncer gástrico / Tipo 0	SAMN20956684
3	SP06	F/62	Tipo intestinal de cáncer gástrico / Tipo V	SAMN20956685
4	SP07	M/63	Tipo intestinal de cáncer gástrico / Tipo V	SAMN20956686

F: femenino; M: masculino. Tabla elaborada por los autores.

Se obtuvieron entre 42 y 69 millones de lecturas pareadas de secuenciación; la muestra SP03 presentó la mayor cantidad de lecturas, con un total de 69.534.672. Se obtuvieron altos puntajes de calidad de secuenciación y más del 99% de las lecturas de todas las muestras se mapearon al genoma de referencia humano (hg19) (**Tabla 2**).

Variantes germinales en cáncer gástrico

Se identificó un total de 1.800.141 variantes germinales en los cuatro exomas de los pacientes con CG. De estas, 101.902 correspondieron a regiones codificantes (5,7%);

40.130 a SNPs no sinónimos (39,4%), 230 a variantes de ganancia o pérdida de codón de paro (0,6%) y 1783 a INDELS (4,4%). La **Tabla 3** muestra la frecuencia de SNPs e INDELS por tipo de variante en la región exónica en las cuatro muestras estudiadas.

Tabla 2. Puntuaciones de calidad de secuenciación y estadísticas de alineamiento

n	ID	Lecturas totales	Q30 (%)	Calidad promedio por lectura	Duplicación (%)	Lecturas mapeadas (%)
1	SP03	69.534.672	93,1	Q40	8,8	99,90
2	SP05	51.400.046	95,5	Q36	9,0	99,94
3	SP06	50.193.962	95,3	Q36	8,5	99,93
4	SP07	42.933.884	95,5	Q36	8,0	99,93

Tabla elaborada por los autores.

Durante la priorización, se filtraron las variantes germinales seleccionando únicamente variantes exónicas con frecuencia menor al 1% y clasificadas como deletéreas. Los genes que presentaron estas variantes priorizadas se consideraron para el análisis de enriquecimiento funcional (**Figura 1**).

Vías biológicas involucradas en cáncer gástrico

En total, 630 genes fueron incluidos para el análisis funcional. Las vías funcionales que involucraron genes con variantes deletéreas mostraron 20 rutas biológicas significativas con $p < 0,05$ (**Figura 2**). Asimismo, se priorizaron cinco genes de relevancia biológica (*BRCA1*, *ACADS*, *FLNC*, *ACSS2* y *MCCC2*), los cuales presentaron variantes de un solo nucleótido con significancia clínica de patogenicidad según la base de datos ClinVar (**Tabla 4**).

Se identificaron mutaciones en los genes *BRCA1* (rs55688530) y *ACADS* (rs57443665) en la muestra

Tabla 3. Frecuencia de alteraciones germinales mediante la secuenciación del exoma completo en cuatro pacientes con cáncer gástrico

Muestra	Intrónicas	Intergénicas	Exónicas	SNVs*			INDELS		
				No sinónimas	Ganancia de codón de parada	Pérdida de codón de parada	Sustitución con cambio de marco de lectura	Delección con cambio de marco de lectura	Inserción con cambio de marco de lectura
SP03	194.300	162.423	28.321	10.042	87	22	9	150	186
SP05	274.587	322.622	24.337	10.076	100	12	9	144	117
SP06	262.971	300.106	24.528	10.078	101	13	5	130	80
SP07	233.732	244.789	24.716	10.116	87	14	9	126	98

*Incluye mutaciones y polimorfismos. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 4. Alteraciones patológicas reportadas y su frecuencia en diferentes regiones geográficas

Gen	Cambio nucleotídico	RefSNP	ClinVar	Frecuencia alélica-1000 genomas
<i>BRCA1</i>	C → T	rs55688530	Interpretaciones conflictivas de patogenicidad	África: T = 0,01
<i>ACADS</i>	T → C	rs57443665	Patogénica/probablemente patogénica	África: C = 0,008
<i>FLNC</i>	T → C	rs200502811	Interpretaciones conflictivas de patogenicidad	África: C = 0,009 — América: C = 0,001
<i>ACSS2</i>	T → C	rs59088485	Patogénica	América: C = 0,016
<i>MCCC2</i>	A → T	rs757052602	Patogénica/probablemente patogénica	América: T = 0,003

Tabla elaborada por los autores.

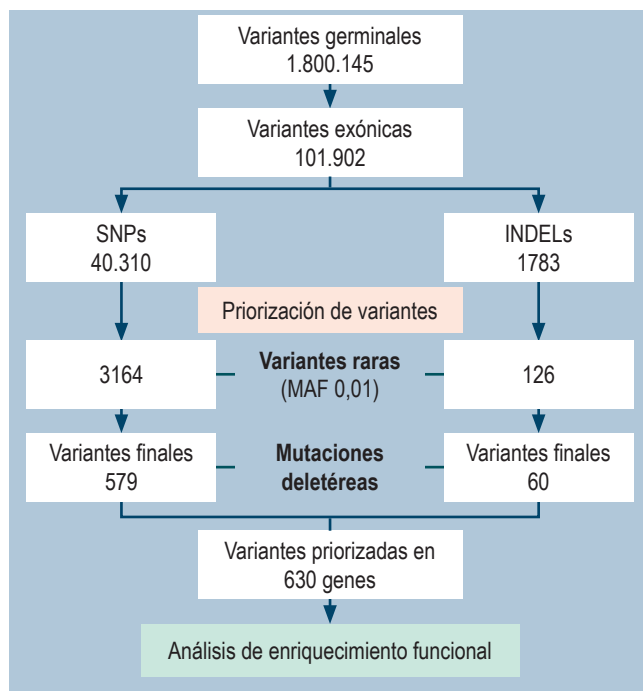


Figura 1. Flujo de trabajo para la identificación y priorización de variantes germinales a partir de los datos de secuenciación del exoma de cuatro pacientes con cáncer gástrico. Imagen propiedad de los autores.

del paciente SP03, proveniente de una región costera de Colombia. De acuerdo con la base de datos del Proyecto 1000 Genomas, estas dos variantes moleculares se han reportado previamente en la población africana, con frecuencias de 0,01 y 0,008, respectivamente.

El paciente SP07, procedente de una zona andina de Colombia, presentó tres variantes: FLNC (rs200502811), previamente reportada en la población africana (C: 0,009) y americana (C: 0,001); y ACSS2 (rs59088485) (C: 0,016) y MCCC2 (rs757052602) (T: 0,003), las cuales se han reportado exclusivamente en la población americana (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El CG es una patología compleja y heterogénea, con altas tasas de incidencia y mortalidad, lo que representa una seria amenaza para los pacientes afectados. Por ello, es fundamental identificar biomarcadores relevantes para la evaluación diagnóstica y pronóstica de la enfermedad^(31,32).

En el presente estudio, los resultados del análisis de enriquecimiento de GO mostraron que los genes estaban principalmente asociados con rutas previamente descritas en CG, tales como: proceso de oxidación-reducción,

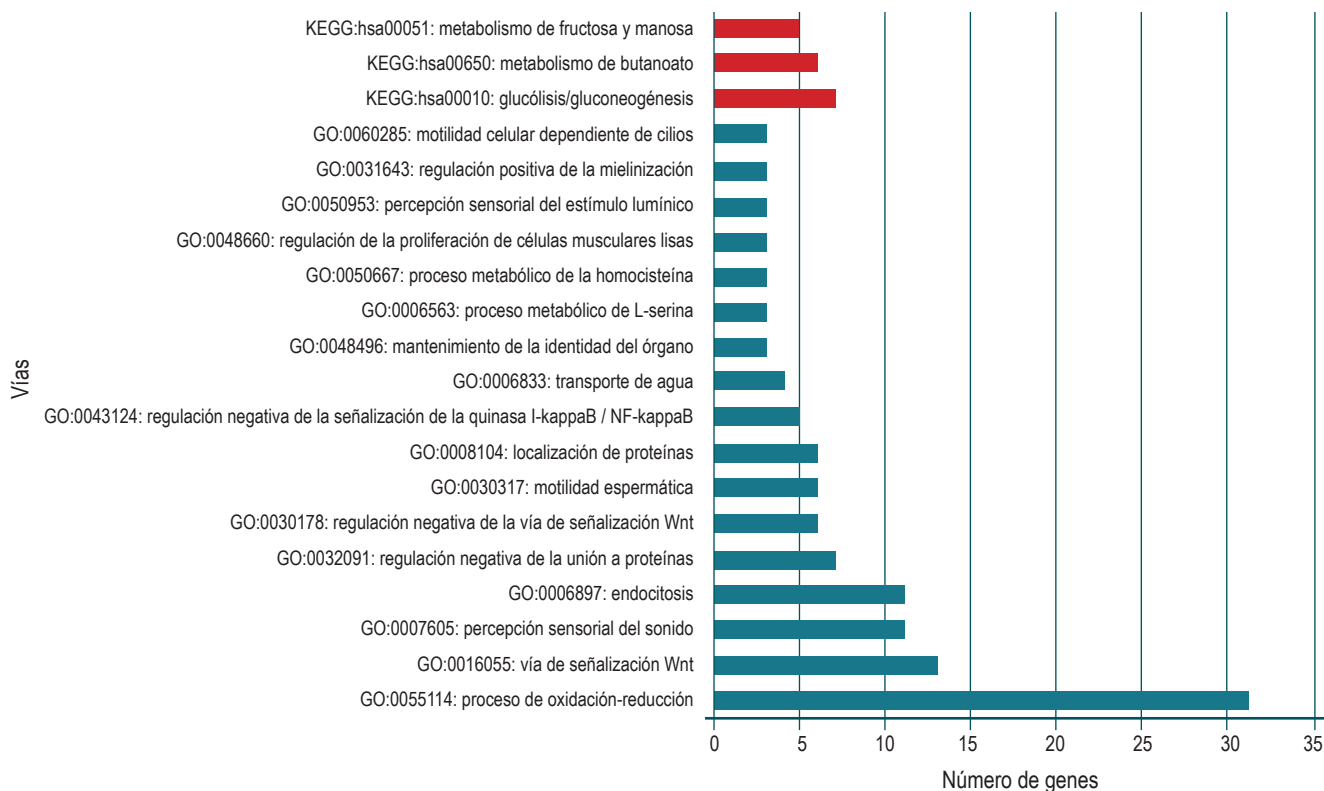


Figura 2. Procesos biológicos (GO) y vías KEGG mutadas en los pacientes con cáncer gástrico ($p < 0,05$, prueba exacta de Fisher). Imagen propiedad de los autores.

vía de señalización Wnt, percepción sensorial del sonido y endocitosis (**Figura 2**). Un desequilibrio en el proceso de oxidación-reducción puede generar niveles excesivos de especies reactivas de oxígeno (ROS), que reaccionan directamente con los ácidos nucleicos, ocasionando inestabilidad genómica tanto mitocondrial como nuclear, lo cual favorece el proceso carcinogénico⁽³³⁾. La señalización Wnt regula la proliferación, diferenciación, migración y pluripotencia celular; sin embargo, se ha evidenciado que la hipo- o hiperactivación de esta vía debido a alteraciones genéticas puede favorecer la formación de múltiples cánceres sólidos, incluido el CG⁽³⁴⁾. Por su parte, la endocitosis desempeña un papel importante en la regulación de la metástasis tumoral⁽³⁵⁾. El análisis de rutas KEGG mostró que los genes se encontraron enriquecidos principalmente en glicólisis/gluconeogénesis, metabolismo del butanoato y metabolismo de fructosa y manosa (**Figura 2**), rutas metabólicas que podrían ser cruciales en la investigación del cáncer⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Además, en este estudio se identificaron variantes germinales reportadas en ClinVar con significancia clínica de patogenicidad. Estas variantes de un solo nucleótido no habían sido previamente reportadas en pacientes con CG, y fueron identificados en los genes *BRCA1*, *ACADS*, *FLNC*, *MCCC2* y *ACSS2* (**Tabla 5**), los cuales ya se han descrito y estudiado en el marco del programa de genómica del cáncer The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁽³⁹⁾.

Tabla 5. Datos de los genes estudiados reportados en The Cancer Genome Atlas

Gen	Casos por sexo		Estado vital		SNVs
	Masculino	Femenino	Vivo	Fallecido	
<i>BRCA1</i>	40	16	27	29	16
<i>ACADS</i>	29	8	22	15	16
<i>FLNC</i>	15	13	13	14	16
<i>ACSS2</i>	21	9	18	12	16
<i>MCCC2</i>	34	13	31	16	16

SNV: variantes de un solo nucleótido. Adaptada de: Kim H, et al. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4383-92⁽³⁹⁾.

El gen del cáncer de mama 1 (*BRCA1*) desempeña un papel fundamental en la reparación del ADN como punto de control del ciclo celular y funciona como regulador del crecimiento de las células epiteliales⁽³⁸⁾. Kim y colaboradores⁽³⁹⁾ explicaron que los portadores de mutaciones germinales en *BRCA1* podrían presentar un riesgo de cuatro a

siete veces mayor de desarrollar CG en comparación con la población general.

En cuanto al gen *ACADS*, no se han presentado reportes de variantes asociadas al cáncer; sin embargo, con base en nuestros hallazgos, se recomienda profundizar en la investigación del papel de la variante rs57443665, ya que según ClinVar su significado es patológico/probablemente patológico. Además, este gen participa en la ruta metabólica del butanoato. Han y colaboradores⁽⁴⁰⁾ reportaron que dicha vía podría ser crucial en el estudio del cáncer, dado que el butirato inhibe a las histonas desacetilasas, aumentando la expresión de genes que ralentizan el ciclo celular e inducen apoptosis.

El gen *FLNC* codifica una proteína de unión a la actina y ha sido reportado por Slavin y colaboradores⁽⁴¹⁾ como un gen candidato en el estudio del CG debido a la presencia de variantes específicas en un paciente con la enfermedad. El presente estudio posiblemente respalda las conclusiones de Slavin y colaboradores⁽⁴¹⁾, ya que la variante rs200502811 fue identificada en pacientes con CG con una predicción deletérea en la codificación proteica y una significancia clínica de patogenicidad (ClinVar). Este gen hace parte de la vía de los proteoglicanos en cáncer, relacionada con proliferación celular, adhesión, angiogénesis y metástasis⁽⁴²⁾.

Con respecto al gen *MCCC2*, este es el primer reporte de una variante patológica (rs757052602) en un paciente con CG. Caltabiano y colaboradores⁽⁴³⁾ señalaron que existen pocos estudios que asocien *MCCC2* con cáncer; sin embargo, los autores identificaron que el gen se encuentra sobreexpresado en tejidos tumorales de cáncer de próstata.

El gen *ACSS2* no se ha reportado en investigaciones de CG ni en publicaciones que hayan implementado secuenciación de exoma completo (WES), y Hur y colaboradores⁽⁴⁴⁾ indicaron que su papel en la patología es desconocido. No obstante, es necesario investigar este gen con mayor profundidad, ya que en el presente estudio la variante rs59088485 fue reportada como patológica según ClinVar.

Otro aspecto interesante a considerar es el reporte de las variantes en otras poblaciones, que sugieren que el origen étnico del paciente SP03 (zona costera) es africano, mientras que el paciente SP07 (etnia mestiza) presentó variantes registradas en poblaciones africanas y americanas. La variación genética en poblaciones latinoamericanas podría explicarse por la confluencia de europeos, amerindios y, especialmente, africanos durante el proceso de colonización, lo que condujo a una amplia heterogeneidad genética⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIONES

Los resultados proporcionan nuevas variantes de estudio que podrían estar relacionadas con el desarrollo del CG y podrían explicar parte del componente genético

de esta patología. Es importante señalar que este estudio fue exploratorio con resultados preliminares, por lo que se recomienda confirmar los hallazgos mediante estudios de validación, replicación en muestras de otras poblaciones y experimentos funcionales más profundos. También se resalta la necesidad de incluir controles no afectados en estudios de secuenciación de exoma para comparar muestras y filtrar las variantes con mayor probabilidad de ser patogénicas e involucradas en el desarrollo del CG. Esto permitirá identificar con mayor precisión las variantes genéticas que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, la búsqueda activa de variantes y la determinación de su impacto clínico les permitirán a los profesionales brindar un adecuado asesoramiento genético que contribuya a la toma de decisiones oportunas en favor de la salud del paciente.

Consentimiento informado

Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito acerca de los objetivos, protocolos y características del

estudio, y solo se incluyeron a aquellos que firmaron el consentimiento informado.

Conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran que no tienen conflictos de interés.

Fuente de financiación

El presente estudio contó con financiación INV 2084-I.

Uso de inteligencia artificial

Los autores de este artículo declaran que no se incluyó el uso de tecnologías asistidas por inteligencia artificial.

Agradecimientos

Los autores les agradecen a los pacientes por su participación en el estudio.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):33-64. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Martínez T, Hernández GA, Bravo MM, Trujillo E, Pérez García J, C. Robayo J, et al. Lesiones preneoplásicas gástricas en pacientes colombianos: asociación de polimorfismos genéticos interleucinas 1B-511, 1RN, 10-819, 10-1082, factor de necrosis tumoral- α -308 y anticuerpos inmunoglobulina G hacia cagA de *Helicobacter pylori*. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(1):8-17. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(14\)70220-3](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(14)70220-3)
3. Pardo C, Cendales R. Cancer incidence estimates and mortality for the top five cancers in Colombia 2007-2011. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):16-22. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3596>
4. Rivas CI, López Y, Arredondo LJR, Castillo-Rojas G. Genetic alterations in gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:47. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00047>
5. Calabria I, Pedrola L, Berlanga P, Aparisi MJ, Sánchez-Izquierdo D, Cañete A, et al. El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:273.e1-273.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.006>
6. Meyerson M, Gabriel S, Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet*. 2010;11(10):685-96. <https://doi.org/10.1038/nrg2841>
7. Sastre L. Exome sequencing: what clinicians need to know. *Adv Genomics Genet*. 2014;4:15-27. <https://doi.org/10.2147/AGG.S39108>
8. Tetreault M, Bareke E, Nadaf J, Alirezaie N, Majewski J. Whole-exome sequencing as a diagnostic tool: current challenges and future opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(6):749-60. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1039516>
9. Hemminki K, Försti A. Clinical Genetics of Cancer 2017. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2018;16(Suppl 1):5. <https://doi.org/10.1186/s13053-018-0087-z>
10. Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, Wiseman RW, Bäckdahl M, Höög A, et al. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):E1352-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4375>
11. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>
12. Konnick EQ, Pritchard CC. Germline, hematopoietic, mosaic, and somatic variation: interplay between inherited and acquired genetic alterations in disease assessment.

- Genome Med. 2016;8(1):100.
<https://doi.org/10.1186/s13073-016-0350-8>
13. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):27-36.
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgp220>
 14. Lu Y, Ek WE, Whiteman D, Vaughan TL, Spurdle AB, Easton DF, et al. Most common 'sporadic' cancers have a significant germline genetic component. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):6112-8.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddu312>
 15. Ramroop JR, Gerber MM, Toland AE. Germline variants impact somatic events during tumorigenesis. *Trends Genet*. 2019;35(7):515-26.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.04.005>
 16. Lo CC, Chain PSG. Rapid evaluation and quality control of next generation sequencing data with FaQCs. *BMC Bioinformatics*. 2014;15(1):366.
<https://doi.org/10.1186/s12859-014-0366-2>
 17. Banović Đeri B, Nešić S, Vičić I, Samardžić J, Nikolić D. Benchmarking of five NGS mapping tools for the reference alignment of bacterial outer membrane vesicles-associated small RNAs. *Front Microbiol*. 2024;15:1401985.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1401985>
 18. Li H, Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010;26(5):589-95.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp698>
 19. Li H. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. *arXiv*. 2013.
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.963153.v1>
 20. DePristo MA, Banks E, Poplin R, Garimella KV, Maguire JR, Hartl C, et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet*. 2011;43(5):491-8.
<https://doi.org/10.1038/ng.806>
 21. Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, Del Angel G, Levy-Moonshine A, et al. From FastQ data to high-confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2013;43(1110):11.10.1-11.10.33.
<https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1110s43>
 22. Garrison E, Marth G. Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. *arXiv Preprint*. 2012.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1207.3907>
 23. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
 24. Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, Solomonson M, Ruderfer DM, Kavanagh D, et al. The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D840-5.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkw971>
 25. Ng PC, Henikoff S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(13):3812-4.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>
 26. Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods*. 2010;7(8):575-6.
<https://doi.org/10.1038/nmeth0810-575>
 27. Cingolani P, Platts A, Wang le L, Coon M, Nguyen T, Wang L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. 2012;6(2):80-92.
<https://doi.org/10.4161/fly.19695>
 28. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D980-5.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt1113>
 29. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
<https://doi.org/10.1038/nature15393>
 30. Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*. 2009;4(1):44-57.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2008.211>
 31. Rosero-Rojas S, Chaleal-Cultid J, Pazos-Moncayo Á, & Rosero-Galindo C. Polimorfismos IL1B-511 y TNF-A-308 en una población infectada con *Helicobacter pylori* de una zona de bajo riesgo de cáncer gástrico en Nariño-Colombia. *Infectio*. 2020;24(2):81-87.
<https://doi.org/10.22354/in.v24i2.837>
 32. Green R, Berg J, Grody W, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013;15(7):565-74.
<https://doi.org/10.1038/gim.2013.73>
 33. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(2):249-255.
<https://doi.org/10.1038/gim.2016.190>
 34. Leoz M, Sánchez A, Carballal SG, Ruano L, Ocaña T, Pellisé M, et al. Síndromes de predisposición a cáncer gástrico y cáncer pancreático. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(7):481-93.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.11.009>
 35. Setia N, Wang CX, Lager A, Maron S, Shroff S, Arndt N, et al. Morphologic and molecular analysis of early-onset gastric cancer. *Cancer*. 2020;127(1):103-14.
<https://doi.org/10.1002/cncr.33213>
 36. Roslan Z, Muhamad M, Selvaratnam L, Ab-Rahim S. The roles of low-density lipoprotein receptor-related proteins 5,

- 6, and 8 in cancer: a review. *J Oncol.* 2019;2019:4536302. <https://doi.org/10.1155/2019/4536302>
37. Ahmed S, Burney I, Sawhney S, Al-Moundhri MS. Gastric adenocarcinoma in association with tuberous sclerosis: Case report. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2009;9(1):75-78. <https://doi.org/10.18295/2075-0528.2766>
 38. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, Toal T, Estrada AP, Suarez JJ, et al. Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C in patients with gastric cancer. *Gastroenterology.* 2017;152(5):983-6.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.010>
 39. Kim H, Hwang I, Min H, Bang YJ, Kim WH. Clinical significance of BRCA1 and BRCA2 mRNA and protein expression in patients with sporadic gastric cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4383-92. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10132>
 40. Han A, Bennett N, Ahmed B, Whelan J, Donohoe D. Butyrate decreases its own oxidation in colorectal cancer cells through inhibition of histone deacetylases. *Oncotarget.* 2018;9(43):27280-92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25546>
 41. Slavin T, Neuhausen S, Rybak C, Solomon I, Nehoray B, Blazer K, et al. Genetic gastric cancer susceptibility in the International Clinical Cancer Genomics Community Research Network. *Cancer Genet.* 2017;216-217:111-9. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.08.001>
 42. Kanehisa M, Sato Y, Furumichi M, Morishima K, Tanabe M. New approach for understanding genome variations in KEGG. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D590-5. <https://doi.org/10.1093/nar/gky962>
 43. Caltabiano R, Castrogiovanni P, Barbagallo I, Ravalli S, Szychlinska MA, Favilla V, et al. Identification of novel markers of prostate cancer progression, potentially modulated by vitamin D. *Appl Sci.* 2019;9(22):4923. <https://doi.org/10.3390/app9224923>
 44. Hur H, Kim Y, Ham I, Lee D. Loss of ACSS2 expression predicts poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2015;112(6):585-91. <https://doi.org/10.1002/jso.24043>
 45. Jafrin S, Aziz MA, Islam MS. Role of IL-1 β rs1143634 (+3954C>T) polymorphism in cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(12):3000605211060144. <https://doi.org/10.1177/03000605211060144>