

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO

**FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS RS1048943 Y RS4646903 DEL
GEN CYP1A1 Y CÁNCER CERVICAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR
Heysi Romina Tejada Diaz**

**ASESOR
Victor Daniel Linares Baca**
<https://orcid.org/0000-0002-7073-4080>

Chiclayo, 2022

**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS RS1048943 Y
RS4646903 DEL GEN CYP1A1 Y CÁNCER CERVICAL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

PRESENTADA POR:

HEYSI ROMINA TEJADA DIAZ

A la facultad de medicina de la
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo
Para optar por el título de

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR

Erick Giancarlo Suclupe Farro

PRESIDENTE

Cesar Armando Ñique Carbajal

SECRETARIO

Victor Daniel Linares Baca

VOCAL

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a mis padres, quienes han seguido y apoyado cada paso de este trayecto, a mis compañeros por continuar juntos a través del tiempo, motivándonos mutuamente para cumplir nuestros objetivos. A mis maestros, quienes han cultivado el interés por la investigación en cada uno de nosotros.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por otorgarme una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, responsabilidad y sacrificio. Gracias a mi universidad, que me ha permitido convertirme en el profesional que soy ahora, a cada uno de mis maestros que han sido parte de esta investigación. A todos ellos les dedico el presente trabajo, porque cada uno ha contribuido a este logro.

Índice

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCIÓN	9
II. MARCO TEÓRICO	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	13
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
V. CONCLUSIONES	22
VI. RECOMENDACIONES	24
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
VIII. ANEXOS	28

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Distribución de estudios por continente incluidos en la revisión.....	16
Ilustración 4. Gráfico del riesgo de sesgo	21
Ilustración 5. Diagrama de selección de estudios incluidos en la revisión	29

Lista de tablas

Tabla 2. Tabla de recolección de datos	14
Tabla 3 Resultados obtenidos de los estudios de casos y controles que investigan la variante rs1048943	18
Tabla 4. Resultados obtenidos de los estudios de casos y controles que investigan la variante rs4646903	19
Tabla 5. Estrategias de búsqueda utilizadas por Base de datos.....	28
Tabla 6. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.....	32
Tabla 7 Principales características de los estudios analizados.....	33

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre la presencia de polimorfismos del gen CYP1A1 y la presencia de cáncer cervical. **Material y métodos:** Se realizó una investigación analítica y descriptiva. La búsqueda de información se realizó en base de datos como Lilacs, MEDLINE, entre otros, utilizando los siguientes términos MeSH: "Polymorphism, Genetic" AND "Cytochrome P-450 CYP1A1" AND "Uterine Cervical Neoplasms". Se analizó los datos y resultados mediante estadística descriptiva y el riesgo de sesgo con el enfoque Cochrane. **Resultados:** El análisis de los artículos revisados, permite conocer, que, en cada uno de las investigaciones realizadas, se obtuvieron medidas de asociación diferentes. En India, China, México y Alemania al menos uno de los polimorfismos investigados se asocia con la presencia de cáncer cervical, mientras que en el resto de investigaciones no son concluyentes. **Conclusiones:** La asociación entre los polimorfismos rs1048943 y rs4646903 con el cáncer cervical, no es absoluta, depende de factores ambientales, étnicos, infección por VPH y otros. Se determinó la existencia de sesgos estadísticos debido a la falta de análisis de regresión logística multivariada.

Palabras clave: polimorfismo, PNU, cáncer cervical (**Fuente:** MeSH, PubMed)

ABSTRACT

Objective: To determine the association between the presence of polymorphisms of the CYP1A1 gene and the presence of cervical cancer. **Material and methods:** An analytical and descriptive investigation was carried out. Information was searched in databases such as Lilacs, MEDLINE, among others, using the following MeSH terms: "Polymorphism, Genetic" AND "Cytochrome P-450 CYP1A1" AND "Uterine Cervical Neoplasms". Data and results were analyzed using descriptive statistics and risk of bias using the Cochrane approach. **Results:** The analysis of the reviewed articles allows us to know that, in each of the investigations carried out, different association measures were obtained. In India, China, Mexico and Germany, at least one of these investigated polymorphisms is associated with the presence of cervical cancer, while in the rest of the investigations they are not conclusive. **Conclusions:** The association between polymorphisms rs1048943 and rs4646903 with cervical cancer is not absolute, it depends on environmental and ethnic factors, HPV infection and others. The existence of statistical biases was determined for lack of multivariate logistic regression analysis.

Keywords: polymorphisms, SNP, cervical cancer (**Sourcde:** MeSH, PubMed)

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a Globocan (2020), El cáncer de cérvix es el cuarto más frecuente en mujeres entre 0 a 74 años de edad a nivel mundial (604 000 mil, 6.5% del total)¹. El cáncer de cérvix ha sido reconocido como prioridad en salud pública, siendo la primera causa de mortalidad en el Perú dentro de todos los tipos de neoplasias en mujeres². Se ha determinado mediante investigaciones que la susceptibilidad genética, el tiempo e intensidad de exposición a carcinógenos influyen en el desarrollo de dicha enfermedad.^{3,4}

La enzima citocromo P450 1A1 (CYP1A1), está encargada de la biotransformación de sustancias carcinogénas.³ Produce la activación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) a una especie altamente reactiva que se une covalentemente al ADN, produciendo aductos con guanina, responsables de la mayoría de las mutaciones en células escamosas.⁵ En estudios genéticos realizados en países como India, Alemania y China, se ha demostrado que variantes polimórficas de un solo nucleótido del gen de la CYP1A1 localizado en el cromosoma 15q22 como rs1048943 y rs4646903 determinan la susceptibilidad individual para el desarrollo de cáncer cervical. Asimismo, se han encontrado variaciones estadísticas en estudios de una misma etnia.

Sengupta (2018) realizó una meta-análisis en población India , que incluyó 16 variantes polimórficas que confieren un riesgo genético para el desarrollo de cáncer de cérvix, este estudio reveló un OR = 2.3384 IC 95%(1,371-3,987) , para la variante polimórfica rs1048943, sin embargo el polimorfismo rs4646903, no obtuvo significancia estadística , hallándose un OR = 1.3821 IC 95% (0.899- 2.123)⁶. Ding el mismo año realiza paralelamente otro meta- análisis, donde incluye estudios de diferentes etnias, finalmente se concluyó que la variante rs1048943 y rs4646903 se asocian significativamente con la presencia de cáncer cervical, se obtuvo un OR=2,94 IC95% (1,15–7,54) y OR=2.33 IC95% (1.33–4.81) para cada variante respectivamente.⁷

Es una oportunidad para describir la relación de mutaciones genéticas del gen CYP1A1 en pacientes diagnosticados con cáncer cervical, mediante un análisis crítico e interpretación de resultados de estudios primarios, realizados a nivel global, incluyendo Latinoamérica. Igualmente, el estudio podrá servir de base para posteriores investigaciones que estén orientados en la búsqueda de nuevos factores de riesgos genéticos, proponiendo así estrategias preventivo promocionales de salud.

En consecuencia, desde el panorama práctico, los resultados obtenidos de esta investigación permitirán a los docentes y tesistas contar con información de nivel de evidencia 3A , así como motivar el desarrollo de nuevos trabajos de investigación con relevancia científica – social que contribuya al conocimiento científico y solucionar problemas de salud oncológica, que pueda conllevar a reducir la presencia de metabolitos procarcinogénicos, quienes son promotores de la oncogénesis y la presencia del aumento de casos de cáncer cervical.

1.1) OBJETIVOS

1.1.1) OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación entre la presencia de polimorfismos del gen CYP1A1 y la presencia de cáncer cervical

1.1.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar un análisis crítico de los estudios de casos y controles de la presencia de polimorfismo rs4646903 y rs1048943 del gen CYP1A1 y la presencia de cáncer cervical.
- Sintetizar información estadística de estudios de casos y controles acerca de la presencia de polimorfismo rs4646903 y rs1048943 del gen CYP1A1 y la presencia de cáncer cervical.

II. MARCO TEÓRICO

El cáncer cervical es un tipo de neoplasia maligna que aparece por lo general en la zona de unión escamo-columnar del cuello uterino.⁸ Pueden ser *in situ* (permanece solo en epitelio) o invasivo, donde dichas células con transformación maligna sobrepasan la membrana basal.⁹

Se ha reconocido que la infección por el virus de papiloma humano es el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas.¹⁰ Siendo causa necesaria pero no suficiente para su progresión, a ello se le adicionan factores genéticos, conducta sexual (número de compañeros sexuales, historia sexual del compañero, inicio temprano de relaciones sexuales, enfermedades de transmisión sexual), factores relacionados con la reproducción (partos vaginales, edad del primer parto), conductas nocivas (tabaquismo), uso de anticonceptivos orales y entre otros.¹¹ En su mayoría, las infecciones por el virus de papiloma humano remiten espontáneamente, sin embargo un pequeño porcentaje persiste, ocasionando que estas células epiteliales progresen a un estadio pre maligno, y posteriormente a carcinoma y/o invasión de la membrana basal.⁷ Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables del 70% de casos de cáncer cervical.⁵

Para el desarrollo de neoplasias cervicales, es necesario la presencia de otros factores independientes a la infección por virus de papiloma humano, nutricionales, ambientales, sociales y factores genéticos, dentro de ellos, variantes polimórficas de oncogenes, genes supresores tumorales y enzimas, como la CYP1A1.

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), es una variación genómica en la posición de una base única en el ADN, la mayoría de estos, no tienen mucho significado, pues se encuentran en una parte del genoma que no tiene función crítica, sin embargo algunos de ellos confieren un riesgo para desarrollar enfermedades.¹²

El gen de la CYP1A1 codifica la enzima aril hidrocarburo hidroxilasa (AHH), encargada de la activación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), produciendo la transformación de los hidrocarburos a la forma de BP-7.8-epóxido que continúa oxidándose a BP -7.8-dihidrodiol por la enzima hidróxido de epóxido (EH), posteriormente se transforma por AHH a BP-7.8-dihidrodiol-9.10-epóxido, esta especie es altamente reactiva, uniéndose covalentemente al ADN, produciendo aductos con guanina, obteniendo como producto final un material genético alterado. Este metabolito diol Epóxido con ayuda de la enzima Glutación S-transferasa (GSTs) puede ser eliminadas.^{13,14}

Los metabolitos de los PAH son poderosos carcinógenos, que son los responsables de la mayoría de las mutaciones que están presentes en los carcinomas de células

escamosas. A medida que se metabolizan los sustratos, hay una activación continua de los genes procarcinógenos, por lo tanto, con alta actividad de CYP1A1, son generalmente más susceptibles a la carcinogénesis.⁵

A. CITOCROMO P450 1A1

Enzima involucrada en el metabolismo de Fase I (biotransformación y bioactivación) de hidrocarburos poliaromáticos, retinoides y eicosanoides.¹⁵

B. POLIMORFISMO GENÉTICO

Son alteraciones genéticas, pueden ser inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas, proporcionando una variación alélica entre individuos de la misma especie. A diferencia de las mutaciones, estas no causan enfermedad, pero pueden predisponer a la misma.¹⁶

C. ONCOGÉN

Es un gen que sufrió una mutación y tiene el potencial para causar cáncer. Antes de sufrir esta mutación se denomina protooncogén, y regula la división celular normal.¹⁷

D. GEN SUPRESOR TUMORAL

Dirige la producción de una proteína, que forma parte del sistema que regula la división celular. Cuando ocurre una mutación, ocurre un crecimiento celular descontrolado contribuyendo al desarrollo de cáncer.¹⁸

E. ENZIMA

Es un catalizador biológico, es decir es una proteína que acelera la velocidad de una reacción química específica en la célula.¹⁹

F. POLIMORFISMO RS1048943

Es un polimorfismo de un solo nucleótido, donde se produce una transición A> G, conduciendo a una sustitución del aminoácido Valina por Isoleucina en el exón 7, ocasionando un aumento de la inducción de la enzima CYP1A1.^{20,21}

G. POLIMORFISMO RS4646903

Es un polimorfismo de un solo nucleótido, donde se produce una transición T6235C, se encuentra en la 3' región del gen CYP1A1. Dicha sustitución de nucleótidos asemeja estar asociada con un aumento de la expresión de CYP1A1 en respuesta a PAH.⁴

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1) TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó una investigación analítica y descriptiva.

3.2) POBLACIÓN DIANA

Artículos de estudios de casos y controles que analizaron la asociación de los polimorfismos rs1048943 y/o rs4646903 y la presencia de cáncer cervical, que han sido publicados durante los años 2000-2020.

3.3) POBLACIÓN ACCESIBLE

Todo aquel artículo que se identificó en la búsqueda y estuvo disponible vía web. Se obtuvo una muestra final de 15 artículos incluidos en la investigación.

3.4) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se estableció la pregunta PICO: En pacientes mujeres ¿la presencia del polimorfismo rs1048943 y/o rs4646903 del gen CYP1A1 se asocia con la presencia de cáncer cervical?

3.5) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La extracción de datos y operacionalización de variables de cada artículo fue realizada por el investigador, a través de la siguiente Tabla n°2. Posteriormente se verificó los datos extraídos de cada informe de forma independiente

Tabla 1. Tabla de recolección de datos

VARIABLE	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
POLIMORFISMO rs1048943	OR SIN CORREGIR	Cuantitativa	Continua
POLIMORFISMO rs4646903	OR SIN CORREGIR	Cuantitativa	Continua
PAÍS	Lugar de procedencia	Cualitativa	Politómica
ETNIA	Según lugar de procedencia	Cualitativa	Politómica
N° CONTROLES	Número registrado en artículo	Cuantitativa	Continua
N° CASOS	Número registrado en artículo	Cuantitativa	Continua
MÉTODO GENOTIPADO	Método registrado en artículo	Cualitativa	politómica

3.6) BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

En el presente estudio se realizó una exhaustiva indagación de artículos en español e inglés publicados en el lapso de 2000 a 2020. Con el fin de obtener mayor soporte científico del documento, mediante una búsqueda bibliográfica, se usó una estrategia de búsqueda específica para cada Base de datos: Medline, Embase, BIOSIS, Lilacs y Google Scholar, estas se muestran en la Tabla n°5 (anexos) . Se inició la búsqueda sistemática en el año 2020, (MEDLINE 5 de junio de 2020, EMBASE 12 de junio de 2020, Lilacs 30 de junio 2020, BIOSIS 10 de Julio 2020, Google Scholer 30 de Julio de 2020.

3.7) SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

La selección de los artículos se realizó según los criterios de inclusión y exclusión que fueron establecidos

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Estudios de casos y control que investiguen la asociación de genes candidatos que fueron publicados hasta la fecha del estudio
- Se consideró los estudios que incluyan los polimorfismos rs1048943 y rs4646903
- Los estudios tuvieron el genotipo registrado de datos de casos y controles para la variante polimórfica informada
- Son artículos de investigación completos

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyó todo artículo que investigue la asociación con lesiones premalignas tales como: displasia y/o lesión precancerosa y que no tenga como medida de asociación a Odds ratio.

3.8) SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS

Finalmente 15 artículos cumplieron los criterios de inclusión, publicados entre los años 2000 y 2020, todos en lengua inglesa, fueron seleccionados para llevar a cabo la revisión sistemática. En la ilustración nº 2 (anexos) se muestra un diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

3.9) EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la siguiente revisión, se usó el enfoque recomendado por el Manual Cochrane, herramienta que aborda seis dominios específicos, los cuales se visualizan en la Tabla nº6 (anexos)

3.10) ASPECTOS ÉTICOS

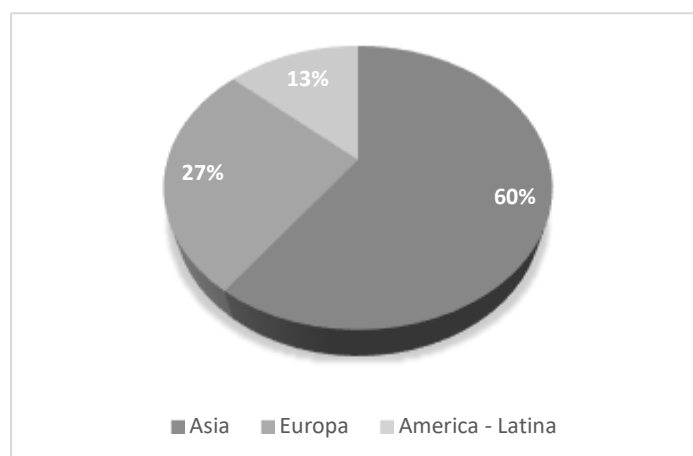
El proyecto fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo (USAT).

Se usaron artículos indexados a revistas científicas. La información que se utilizó en esta investigación es de dominio público.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron 15 artículos de investigación de casos y controles, donde se analiza la asociación de la presencia de los polimorfismos rs1048943 y rs4646903, con la presencia de cáncer cervical, mediante la técnica de confirmación PCR, cuya sensibilidad alcanza el 100% para la detección de polimorfismos. Estas investigaciones se han realizado en diferentes localizaciones geográficas, 60% de los estudios, pertenecen al continente de Asia, 27% a Europa y 13% correspondiente a Latinoamérica. De las investigaciones pertenecientes a Asia, 55% de los artículos son de India.

Ilustración 1. Distribución de estudios por continente incluidos en la revisión



Solo los países de México y Brasil han desarrollado este tipo de investigaciones dentro de América Latina, demostrando menor inclinación a este tipo de estudios con importancia biológico- molecular, para el descubrimiento de nuevos factores de riesgo, centrándose así en otros ya conocidos con menor coste y mayor aplicación.

En cuanto a los trabajos analizados, para la variante polimórfica variante rs1048943, en el continente de Asia, algunos muestran que la presencia de estos polimorfismos aumenta el riesgo de cáncer cervical. Tal como indican Joseph T , quien obtuvo un OR

= 5.48 IC 95% (1.49–20.19), demostró que se comporta como factor de riesgo, obteniéndose así una fuerte asociación. En el siguiente estudio realizado por Jain V se halló un OR =62.9 IC95% (3.72–1063.83), sin embargo estos hallazgos deben interpretarse con cautela, por motivo que en el grupo control no se detectó la presencia de este polimorfismo , mientras que en la investigación por Nath N se halló un OR=2.33 IC95% (1.079–5.058), evidenciando así que este polimorfismo aumenta dos veces el riesgo de desarrollar cáncer cervical.^{21,22, 23},

Abbas, por el contrario en su estudio, que también se llevó a cabo en India , demostró que esta variante no muestra una asociación significativa , OR= 1.24 IC95% (0.55-2.80), es decir que la presencia de esta variación polimórfica no se comporta como factor de riesgo.²⁴

Li. en China obtuvo un OR =1.87 IC95% (1.24–2.36) para esta variante, demostrando la existencia de una asociación entre ambos , con un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo de desarrollar cáncer cervical.²⁵

En los países de Tailandia y Japón, los estudios Wongpratate. M, Sugawara T. no alcanzaron significancia estadística ^{26,27}

En Europa, Roszak. en Polonia, no encontraron asociación que muestre que la presencia de estos polimorfismos aumente el riesgo de desarrollo de cáncer cervical. ^{20,28} Sin embargo, Taskiran en Turquía, muestra una asociación muy significativa entre este polimorfismo, y el desarrollo de adenocarcinoma y cáncer de células escamosas, aumentando 11 y 6 veces el riesgo respectivamente de desarrollar ambos tipos histológicos de cáncer cervical, con la presencia de al menos un alelo mutante. Sin embargo para el genotipo homocigoto mutante el OR no fue significativo.^{20,29}

Tabla 2 Resultados obtenidos de los estudios de casos y controles que investigan la variante rs1048943

Referencia	casos			controles			Odds Ratio	(IC 95%)
	XX	Xx	xx	XX	Xx	xx		
Sugawara T	48	27	0	21	10	0	1.18	0,49– 2.9
Wongpratate. M	96	90	18	99	90	15	1.24	0.55-2.80
Roszak. A	415	41	0	466	29	0	1.588	0.9689– 2.416
Li.S	199	141	20	217	135	16	1.87	1.24–2.36
Nath.N	64	43	23	78	35	12	2.33	1.079– 5.058
Taskiran C	33	47	5	158	35	9	3.03	0.95–9.68
Abbas.M	110	84	6	141	65	2	3.84	0.761– 19.424
Joseph T	11	45	91	3	26	13	5.48	1.49–20.19
Jain.V	50	30	20	77	23	0	62.9*	3.72– 1063.83

XX: homocigoto salvaje. Xx: heterocigoto. xx: homocigoto mutante

Para la variante polimórfica rs4646903 Joseph T y Abbas en India, hallaron un OR =4.78 IC95% (1.29–17.78) y OR= 2.51 IC 95% (1.349–4.678) respectivamente es decir que la presencia de este polimorfismo aumenta tres a 4 veces aproximadamente el riesgo de desarrollar cáncer cervical en población india^{23,24} Sin embargo, entre otros trabajos de investigación realizados en la misma etnia, por Jain V. et al. y Nath et. Al se demostró que la distribución de frecuencias del polimorfismo rs4646903 no alcanzó significancia estadística en ninguno, obteniéndose un (OR = 0,60, IC del 95% = 0,21– 1,67) y OR= 1.71 IC 95% (0.8785–3.328) para cada uno de los estudios respectivamente; es decir la presencia del alelo C mutante, no se comporta como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical.^{21,22}

En China, Li también evaluó el polimorfismo rs4646903. Se obtuvo OR = 1.45 IC95% (1.20–1.95) demostrando que también al igual que la variante rs1048943, se asocia a

la presencia de cáncer cervical , con un aumento de aproximadamente 1.5 veces el riesgo de desarrollar cáncer.²⁵ No ocurrió lo mismo en Tailandia, Japón y Malasia , donde no se obtuvieron resultados positivos para establecer dicha asociación. Evidenciándose que las variabilidades étnicas juegan un papel importante para la influencia de la actividad enzimática de la CYP1A1.^{26,27}

Los estudios realizados en el continente europeo. Matos. et al. en Portugal en el año 2016, no encontraron asociación significativa que muestre que la presencia de estos polimorfismos aumente el riesgo de desarrollo de cáncer cervical.²⁸ Sin embargo, en Alemania, Von Keyserling. evaluó esta asociación, obteniendo un OR=8.86 IC95%(1.119-70.212), es decir, que la presencia de esta variante aumenta nueve veces el riesgo aproximadamente para el desarrollo de neoplasia cervical.³⁰

En América Latina, se han desarrollado dos investigaciones en población mexicana y brasileña, ambos estudiaron el polimorfismo rs4646903. Juarez .et al con un OR= 8.3 IC 95 % (3.2–21.5) demuestra que el polimorfismo genético en la región no codificante 3 del gen CYP1A1 aumenta ocho veces el riesgo de desarrollo de cáncer cervical y Kleine.et al. obtiene un OR=13.46 IC95% (4.24-42.75), relacionando un aumento de 13 veces el riesgo de esta neoplasia.^{3,31}

Tabla 3. Resultados obtenidos de los estudios de casos y controles que investigan la variante rs4646903

Referencia	casos			controles			Odds Ratio	(IC 95%)
	XX	Xx	xx	XX	Xx	xx		
Jain.V	43	48	9	29	61	10	0.6	0,21– 1,67
Sugawara T	33	32	7	15	15	1	1.11	0,8– 2.57
Wongpratate. M	46	54	104	52	100	52	1.17	0.65-2.11
Li.S	188	145	27	227	128	13	1.45	1.20–1.95
Satinder K	61	75	14	67	73	10	1.5	0.59–4.06
Nath . N	22	56	52	34	44	47	1.71	0.8785– 3.328
Yee.T	35	47	24	78	87	30	2.16	0.95-4.89

Abbas.M	66	102	32	114	72	22	2.51	1.349– 4.678
Matos. A	64	36	15	99	23	2	3.05	0.58–16.06
Joseph T	10	43	94	3	27	135	4.78	1.29–17.78
Juárez-Cedillo T	43	80	32	97	50	8	8.3	3.2–21.5
von Keyserling H	314	81	10	273	63	1	8.86	1.119 - 70.212
Kleine.J	29	33	19	85	52	4	13.46	4.24-42.75

XX: homocigoto salvaje. Xx: heterocigoto xx: homocigoto mutante

En relación con todos los artículos analizados, los grupos de estudio carecen de similitud, difieren en su localización geográfica, con características genéticas y físicas diferentes, pero que responden a una variabilidad étnica, propia de la migración, similar al ocurrido en nuestro medio.

De los estudios incluidos en la siguiente revisión, se ha incluido el análisis, de seis dominios para la identificación del riesgo de sesgo, dentro de los cuales para el dominio de generación de secuencia se obtuvo que todos los estudios son de bajo riesgo de sesgo, evaluando el ocultamiento de la asignación se obtuvo que el 47% de estudios son de riesgo poco claro. Entre tanto para el dominio de cegamiento de participantes y del personal y cegamiento de evaluadores se determinó 100% y 93% de sesgo poco claro respectivamente; a consideración que el método que se usa para la identificación de los polimorfismos es la técnica PCR y no necesita de cegamiento.

Para la evaluación del sesgo de desgaste, se tiene en cuenta los datos de resultados incompletos, obteniendo un 13% de sesgo de alto riesgo. Así mismo la notificación selectiva de resultados se detectó 7% de sesgo de alto riesgo en el total de investigaciones incluidas.

Ilustración 2. Gráfico del riesgo de sesgo



En los mismos estudios analizados, se halló, que otros factores como el tabaquismo añadido a la presencia de polimorfismos aumenta el riesgo de cáncer cervical, en la investigación llevada a cabo por Roszak quien analizó la variante rs1048943 se observó un OR de 2.978 (1.382–6.418), mientras que Abbas obtuvo un OR 11.00 (1.420–85.201) para el polimorfismo rs4646903 y 7.86 (1.105–56.123) para rs1048943, evidenciando una asociación significativa entre estos. Es así que el papel de la enzima CYP1A inicia la bioactivación de los derivados del tabaco los hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas y nitrosaminas a carcinógenos. Siendo estos los que interactúan con el ADN contribuyendo a la formación de mutaciones, que sirven para el desarrollo de neoplasias.^{20,24}

En América latina, el estudio de Juarez et al. describe también una asociación positiva, los casos que tienen historia de tabaquismo y presentan el polimorfismo rs4646903, tienen un riesgo 19,4 veces mayor que los que no lo tienen, desafortunadamente la muestra era muy pequeña y por lo tanto estas estimaciones tienen una significancia limitada.³¹

En algunos estudios se analizaron el impacto de la interacción entre varios SNPs del gen CYP1A1, es así que Li. S en su investigación halló que la interacción entre los polimorfismos rs4646903 y rs1048943, sea heterocigotos u homocigotos

mutantes tienen mayor riesgo de cáncer de cuello uterino, en comparación con los sujetos con genotipo salvaje. Demostrando así que la carcinogénesis, implica un proceso multifactorial y de múltiples pasos que involucran varias alteraciones genéticas.²⁵

En otras investigaciones, adicionalmente se analizaron interacciones epistáticas entre polimorfismos de CYP1A1 (rs4646903) y COMT (rs4680), ambas mantienen una estrecha relación y trabajan en secuencia en el metabolismo de los estrógenos y xenobióticos, alterando así el riesgo de desarrollar cáncer cervical. Matos , en su estudio determinó que ambas enzimas, confieren un riesgo de seis veces para desarrollar cáncer cervical.²⁸

Así mismo Satinder realizó un análisis del efecto combinado de los diferentes genotipos de las enzimas GSTM1 , GSTP1 y CYP1A1, pero ninguno de estos obtuvo significancia estadística con el riesgo de desarrollo de cáncer, por el contrario los genotipos GSTM1 (presente) y GSTT1 (nulo) tuvieron una relación inversamente significativa con el riesgo de cáncer (OR 0,4; IC del 95 %: 0,17–0,92; p = 0,02), es decir, ejercen un efecto protector.³²

V. CONCLUSIONES

Se puede concluir a nivel general, que los estudios realizados describen una asociación significativa, para las variantes polimórficas rs1048943 y rs4646903 en el 44.4% y 46% de los estudios respectivamente.

A pesar de la existencia de pocos estudios realizados acerca de esta patología asociada a los polimorfismos genéticos, puede resultar importante, en algunas zonas geográficas del mundo, tales como India , China, Brasil , México y Alemania, donde las investigaciones realizadas demuestran la presencia de asociación entre los polimorfismos rs1048943 y/o rs4646903 con el cáncer cervical, con ciertos criterios de diferenciación como: factores ambientales, variabilidad étnica, presencia de infección por VPH y otros.

El análisis crítico de estos trabajos demuestra que no hay existencia de asociación absoluta, no obstante, si hay un aumento de la frecuencia de neoplasia cervical, en

aquellos casos, que se presenta al menos un alelo mutante. En el continente asiático se evidencia que la presencia del polimorfismo rs4646903 y rs1048943 son responsables del 24.6% y 14.63% respectivamente de los casos, siendo en los países de China e India los únicos donde las dos variables polimórficas han alcanzado significancia estadística, asociándose con mayor probabilidad de presencia de cáncer.

Así mismo en Latinoamérica 21% de los casos de cáncer cervical tiene la presencia del polimorfismo rs4646903, siendo la única variante estudiada hasta el momento.

En el único país europeo que se ha demostrado una asociación significativa fue Alemania, donde 22.4 % de los casos, se asocia con la presencia de al menos un alelo mutante de la variante polimórfica rs4646903. Por el contrario, la variante rs1048943 no demuestra estar asociada a la presencia de neoplasia en ninguna etnia europea.

Tras el análisis de los artículos, se evidencia, que las medidas de asociación difieren según la procedencia del estudio, e incluso indican que existen diferencias entre una misma población, ello puede deberse a la variabilidad étnica, pues el material genético es transformado constantemente, siendo susceptible a los diversos factores ambientales, nutricionales, entre otros propios de cada población, proporcionando una variación alélica entre individuos de la misma especie.

Se ha encontrado que la mayoría de los estudios incluidos dentro de la revisión, tiene bajo riesgo o riesgo poco claro de sesgo, según los dominios que se evalúan por medio del método Cochrane.

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda a las escuelas de medicina, bioquímica y genética humana implementar, financiar y promover a las investigaciones en oncología, que analicen la asociación entre polimorfismos genéticos y la presencia cáncer de cérvix, u otros tipos de cáncer; los resultados de estas, ayudarían a definir una prevención y terapia dirigida individualizada basada en las características del huésped y contribuir a la comprensión de la oncogénesis en el desarrollo de neoplasias.

Se recomienda a los estudiantes de las carreras biomédicas (medicina, biología y genética medica) desarrollar investigaciones acerca de la interacción genética en la etiopatogenia del cáncer ginecológico, se requieren estudios nacionales, regionales y locales, a profundidad, sobre los factores de riesgo ambiental, mecanismos de acción viral del VPH y la presencia de otras enzimas que ejercen efecto frente a la oncogénesis como: GSTM1, GSTP1, COMT.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Ministerio de Salud. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. 2018
3. Kleine J, Camargo-Kosugi C, Carvalho C, Silva F, Silva I. Analysis of CYP1A1 and COMT polymorphisms in women with cervical cancer. *Genet Mol Res.*2015;14(4):18965–73.
4. Xianyong M, Charles M, Jianghui W. Endometrial Carcinogenesis and Molecular Signaling Pathways. *Am J Mol Biol.* 2014;4:134–49.
5. Mota P, Moura D, Vale M. Polimorfismos dos alelos m1 e m2 do gene CYP1A1: Susceptibilidade genética para o cancro do pulmão. *Rev a Portuguesa Pneumol.* 2010;16:89–98.
6. Sengupta D, Guha U, Mitra S, Ghosh S, Bhattacharjee S, Sengupta M. Meta-Analysis of Polymorphic Variants Conferring Genetic Risk to Cervical Cancer in Indian Women Supports CYP1A1 as an Important Associated Locus. *Asian Pac J Cancer Prev.*2018;19(8):2071–81.
7. Ding B, Sun W, Han S, Cai Y, Ren M, Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(13)
8. Guillermo J, Negrín S, Montequín Z, Cruz I. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras : revisión bibliográfica Cervical-uterine cancer and precursor lesions : a literature review. *Rev Ciencias Médicas.* 2011;15(4):295–319.
9. Schiff M, Castle P, Jeronimo J, Rodriguez A, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Rev Lancet.* 2007;370:890–907.
10. Hidalgo A. El cáncer cérvicouterino, su impacto en México y el por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Rev Biomed.* 2006;17(5):81–4.
11. Serrano R, Janeth C, Pérez U, Díaz L, Rafael Y, Romero D. Factores De Riesgo Para Cáncer De Cuello Uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2004;25(552):146–60.
12. National Human Genome Research Institute. USA. [Citado 17 de Mayo de 2022]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-único>
13. Roco A, Varela N, Cerda B, Cayún J, Lavanderos A. Farmacogenética , tabaco , alcohol y su efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer. *Rev Chil pediatría.* 2018;89(4):432–40.

14. Smith G, Stubbins L, Harries W, Wolf C. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Biomed Res.* 1998;28(12):1129–65.
15. Monostory K, Dvorak Z. Steroid Regulation of Drug-Metabolizing Cytochromes P450. *Curr Drug Metab.* 2011;12:154–72.
16. Checa M. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev del Inst Nac enfermedades Respir Ismael Cosío Villegas.* 2007;20(3):213–21.
17. National Human Genome Research Institute. USA. [Citado 17 de Mayo de 2022]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Oncogen>
18. National Human Genome Research Institute. USA. [Citado 17 de Mayo de 2022]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen-supresor-tumoral>
19. National Human Genome Research Institute. USA. [Citado 17 de Mayo de 2022]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Enzima>
20. Roszak A, Lianeri M, Sowinńska A, Jagodziński P. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the polish population. *Mol Diagnosis Ther.* 2014;18(4):445–50.
21. Jain V, Ratre Y, Amle D, Mishra P, Patra P. Polymorphism of CYP1A1 gene variants rs4646903 and rs1048943 relation to the incidence of cervical cancer in Chhattisgarh. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;52:188–92.
22. Nath N, Mishra P, Panda A, Mishra R. International Immunopharmacology Polymorphisms and haplotypes of TLR4, TLR9 and CYP1A1 genes possibly interfere with high-risk human papillomavirus infection and cervical cancer susceptibility in Jharkhand, India. *Int Immunopharmacol.* 2020;88
23. Joseph T, Chacko P, Wesley R, Jayaprakash P, James F, Pillai M. Germline genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genes in Indian cervical cancer: Associations with tumor progression, age and human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):411–7.
24. Abbas M, Srivastava K, Imran M, Banerjee M. Association of CYP1A1 gene variants rs4646903 (T>C) and rs1048943 (A>G) with cervical cancer in a North Indian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176(1):68–74.
25. Li S, Li G, Kong F, Liu Z, Li N, Li Y, et al. The Association of CYP1A1 Gene With Cervical Cancer and Additional SNP–SNP Interaction in Chinese Women. *J Clin Lab Anal.*

2016;30(6):1220–5.

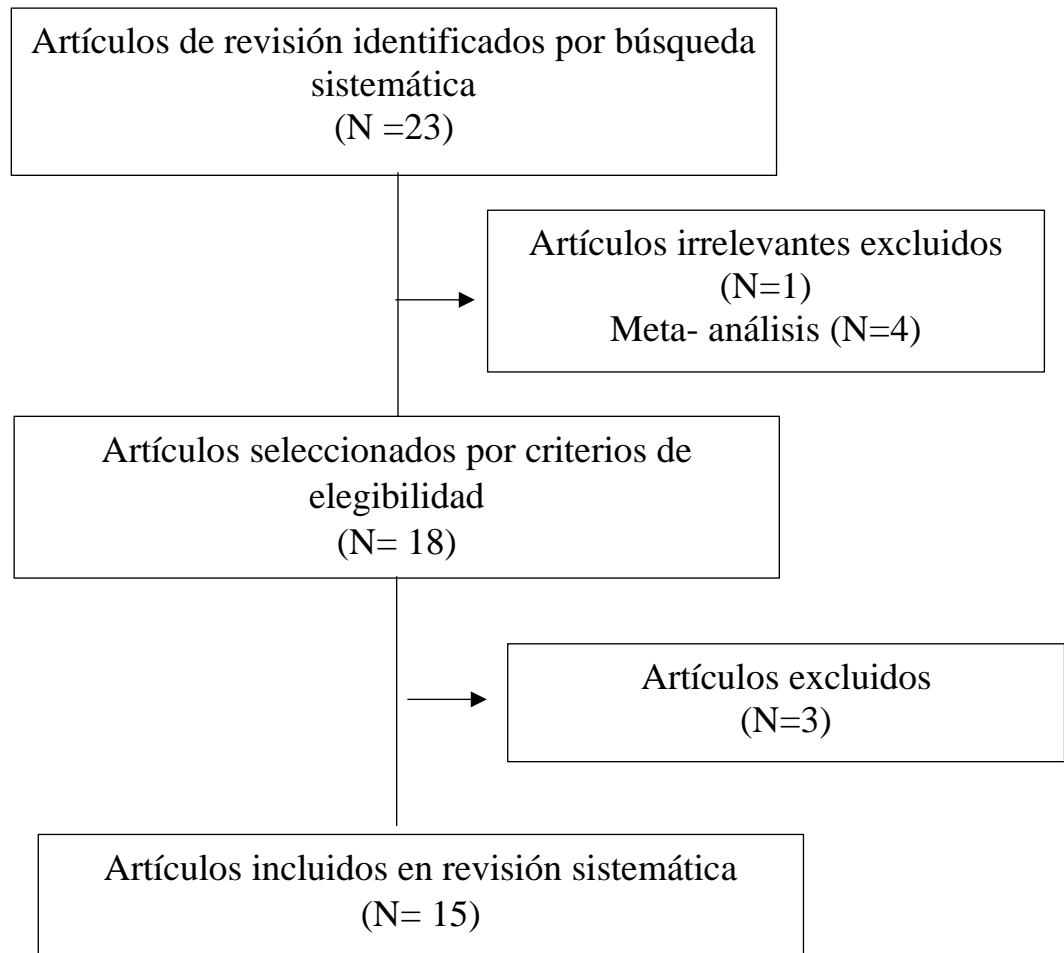
26. Wongpratate M, Settheetham W, Phuthong S, Natphopsuk S, Ishida T. Genetic polymorphisms of the human cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) and cervical cancer susceptibility among Northeast Thai women. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2020;21(1):243–8.
27. Sugawara T, Nomura E, Sagawa T, Sakuragi N, Fujimoto S. CYP1A1 polymorphism and risk of gynecological malignancy in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(6):785–90.
28. Matos A, Castelão C, Pereira Da Silva A, Alho I, Bicho M, Medeiros R, et al. Epistatic Interaction of CYP1A1 and COMT Polymorphisms in Cervical Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2016
29. Taskiran C, Aktas D, Yigit-Celik N, Alikasifoglu M, Yuce K, Tunçbilek E, et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):503–6.
30. Von Keyserling H, Bergmann T, Schuetz M, Schiller U, Stanke J, Hoffmann C, et al. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(9):1664–71.
31. Juárez T, Vallejo M, Fragoso J, Hernández D, Rodríguez J, Sánchez S, et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 MspI polymorphism. *Eur J Cancer.* 2007;43(10):1590–5.
32. Satinder K, Sobti R, Pushpinder K. Impact of single nucleotide polymorphism in chemical metabolizing genes and exposure to wood smoke on risk of cervical cancer in north-indian women. *Exp Oncol.* 2017;39(1):69–74.

VIII. ANEXOS

1) Tabla 4. Estrategias de búsqueda utilizadas por Base de datos

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Resultados
Medline	<ul style="list-style-type: none"> • ("Polymorphism, Genetic"[Mesh]) AND "Cytochrome P-450 CYP1A1"[Mesh]) AND "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] • (((polymorphisms) OR (SNPs)) OR (single nucleotide polymorphisms)) AND (cervical cancer)) OR (Cervical carcinoma) AND (Cytochrome P-450 CYP1A1) 	5 de Junio de 2020	23 Artículos
Lilacs	<ul style="list-style-type: none"> • (tw:(cervical cancer)) AND (tw:(polymorphism)) AND (tw:(CYP1a1)) AND (tw:(rs1048943)) OR (tw:(rs4646903)) • (tw:(single nucleotide polymorphisms)) AND (tw:(cyp1a1)) AND (tw:(cervical cancer)) 	30 de Junio	7 Artículos
EMBASE	<ul style="list-style-type: none"> • ("SNPs"[Mesh]) AND "Cytochrome P-450 CYP1A1"[Mesh]) AND "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] 	12 de Junio	15 Artículos
Google Scholar	<ul style="list-style-type: none"> • Polymorphism, Genetic AND CYP1A1 AND cervical cancer • Polymorphism, Genetic AND CYP1A1 AND cervical cancer AND (rs1048943 OR rs4646903) 	30 de Julio	20 Artículos
BIOSIS	<ul style="list-style-type: none"> • ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR (SNPs)) AND Cytochrome P-450 CYP1A1"[Mesh]) AND "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] 	10 de Julio	5 Artículos

2) Ilustración 3. Diagrama de selección de estudios incluidos en la revisión



3) Tabla 5. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado)</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de los resultados	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos		

4) Tabla 6 Principales características de los estudios analizados.

Referencia	Año	País	Etnia	Método de genotipado	Polimorfismo estudiado	Casos / controles
Jain.V	2017	India	India	PCR-RFLP	rs1048943	100/100
					rs4646903	100/100
Li.S	2016	China	China	PCR Taqman fluorescence	rs1048943	360/368
					rs4646903	360/368
Kleine.J	2015	Brasil	Brasilera	PCR-RFLP	rs4646903	81/141
Matos. A	2016	Portugal	Portuguesa	PCR Taqman fluorescence	rs4646903	130/197
Abbas.M	2014	India	India	PCR-RFLP	rs1048943	200/208
					rs4646903	200/208
Wongpratate. M	2020	Tailandia	Tailandesa	PCR Taqman fluorescence / PCR-RFLP	rs1048943	204/204
					rs4646903	204/204
Roszak. A	2014	Polonia	Polaca	PCR-RFLP	rs1048943	456/285
Yee.T	2016	Malasia	Multiétnica	PCR-RFLP	rs4646903	106/195
Sugawara T	2003	Japón	Japonés	técnica PCR	rs1048943	75/31
					rs4646903	75/31
Joseph T	2006	India	India	PCR-RFLP	rs1048943	147/165
					rs4646903	147/165
Taskiran C	2006	Turquía	Turca	técnica PCR	rs1048943	85/202
Satinder K	2017	India	india	PCR-RFLP	rs4646903	150/150
Juárez-Cedillo T	2017	México	Mexicana	PCR-RFLP	rs4646903	155/155
Von Keyserling H	2017	Alemania	Alemana	LDR-PCR	rs4646903	406/343
Nath. N	2020	India	India	AS-PCR	rs1048943	130/125
					rs4646903	130/125

PCR- RFLP: reacción en cadena de polimerasa con polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción. LDR-PCR: reacción de detección de ligasa con reacción en cadena de polimerasa repetida. AS-PCR: reacción en cadena polimerasa con alelo específico.