

RESUMO

O carcinoma gástrico constitui a segunda causa de mortalidade associada ao cancro no mundo. Uma grande parte dos casos de carcinoma gástrico de tipo intestinal é explicada pela inflamação crónica da mucosa gástrica provocada pela infecção pela *H. pylori*. Esta infecção desencadeia uma série de eventos na mucosa gástrica tais como gastrite, gastrite crónica atrofica e, em alguns casos, metaplasia intestinal (MI). Entre populações Europeias e Africanas há uma grande diferença na proporção de indivíduos que desenvolvem metaplasia intestinal no contexto da infecção pela *H. pylori*. Um dos factores envolvidos na infecção e desenvolvimento de lesões gástricas associadas reside nas características genéticas do hospedeiro. Num indivíduo adulto, o gene CDX2 é o “master gene” envolvido no estabelecimento e manutenção do epitélio intestinal normal e o seu papel na transdiferenciação da mucosa gástrica em mucosa de tipo intestinal encontra-se bem definido e caracterizado. Contudo não há estudos que relacionem polimorfismos no gene CDX2 com o desenvolvimento de MI. Um dos objectivos deste trabalho consistiu no estudo da distribuição das variantes alélicas de 8 SNPs no locus do gene CDX2 em duas populações, Portuguesa e Moçambicana, em indivíduos com e sem MI. Identificamos um SNP (rs9285356) na população Portuguesa que se associa significativamente ($P \leq 0,05$) com a MI e, na população Moçambicana, um SNP (rs3812862) no promotor do CDX2 potencialmente associado com a MI. Verificamos haver, para este SNP, um aumento significativo de indivíduos homocigóticos T no subgrupo MI- em comparação com o subgrupo MI+. O segundo objectivo deste trabalho foi estudar a distribuição haplotípica dos 8 SNPs nas duas populações, Portuguesa e Moçambicana, em indivíduos com e sem MI. Identificamos um haplótipo na população Moçambicana que se associa significativamente com o subgrupo Moçambicano sem

metaplasia intestinal (haplótipo H23). No último ponto deste trabalho verificamos que não há indícios de ancestralidade genética europeia no subgrupo Moçambicano MI+ e que não é este o factor envolvido na maior predisposição destes ao desenvolvimento de MI, em relação à maioria da população.

Perante estes achados, a realização de estudos funcionais e o aumento do efectivo amostral do subgrupo Moçambicano com MI são tarefas fundamentais para suportar a hipótese de que polimorfismos no gene CDX2 poderão ter um efeito “facilitador” ou “inibidor” do desenvolvimento de MI.

ABSTRACT

Gastric cancer constitutes the second leading cause of cancer-related death in the world. The majority of intestinal-type gastric carcinomas are explained by chronic inflammation upon *H. pylori* infection. This infection undergoes a cascade of events in the gastric mucosa like gastritis, chronic atrophic gastritis and, in some cases, intestinal metaplasia (IM). Among European and African populations there is a substantial difference in the proportion of individuals that develop intestinal metaplasia after *H. pylori* infection. The host genetic background constitutes an important factor involved in the susceptibility to develop gastric alterations associated with the infection. In adults, CDX2 is a master gene involved in the establishment and maintenance of the normal intestinal epithelium. It plays a role in the transdifferentiation of the gastric mucosa into an intestinal phenotype. However there are no studies focusing on CDX2 polymorphisms and the potential to develop gastric IM. The first aim of this work was to study the allelic distribution of 8 SNPs in the CDX2 locus in two populations, Portuguese and Mozambican, in subjects with and without intestinal metaplasia. We identified a SNP (rs9285356) in the Portuguese population which is associated ($P \leq 0.05$) with IM and a different SNP (rs3812862) in the Mozambican population located in the promoter region of the CDX2 gene, with suggestion of a negative association with the IM phenotype. We observed, for this SNP, a significant increase in homozygous subjects with the T variant in the subgroup without IM. The second aim was to evaluate the haplotypic distribution of the 8 SNPs in the two populations, Portuguese and Mozambican, in subjects with and without IM. We identified a haplotype in the Mozambican population associated ($P \leq 0.05$) with the subgroup without IM (H23

haplotype). We also show that there is no evidence of European genetic ancestry in the Mozambican subgroup with IM, and that this factor is not involved in the higher susceptibility to IM in these subjects, when compared with the majority of the population. Functional studies and increasing the number of Mozambican subjects with IM are essential to confirm the hypothesis that CDX2 polymorphisms can have a “facilitating” or “inhibitory” effect in the metaplastic process.