



Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



CLÍNICA
Alemana®

Cáncer de Vejiga y Arsénico

Mario Fernández

Profesor Asociado

Centro de Genética y Genómica – Servicio de Urología



FONDECYT
Fondo Nacional de Desarrollo
Científico y Tecnológico

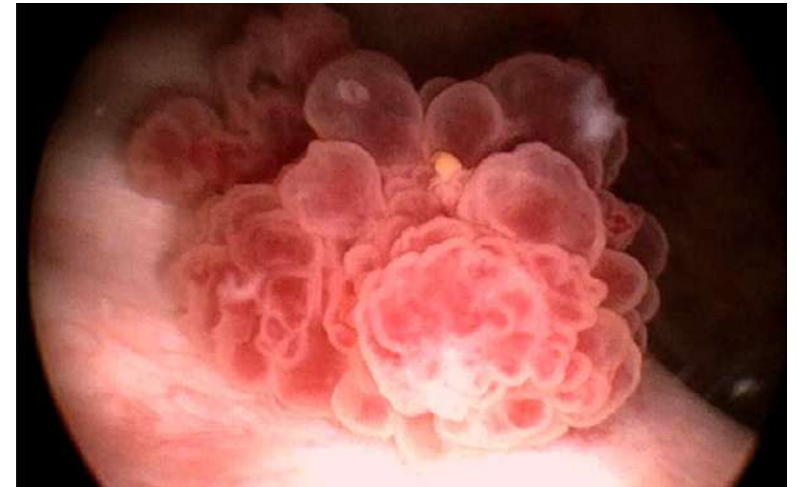


Conflictos de Interés

- Ninguno

Contenido

- Epidemiología
- Factores de riesgo ambientales
- Cáncer de vejiga relacionado a arsénico en el norte de Chile
- Carcinogénesis y susceptibilidad genética



Cáncer de Vejiga - Epidemiología

- Incidencia mundial
 - 6^{to} más frecuente en el hombre
 - 17^{to} más frecuente en la mujer

PERO

- Incidencia en países desarrollados
 - 4^{to} cáncer en el hombre
 - 14^{to} cáncer en la mujer
- 3 veces más común en el hombre

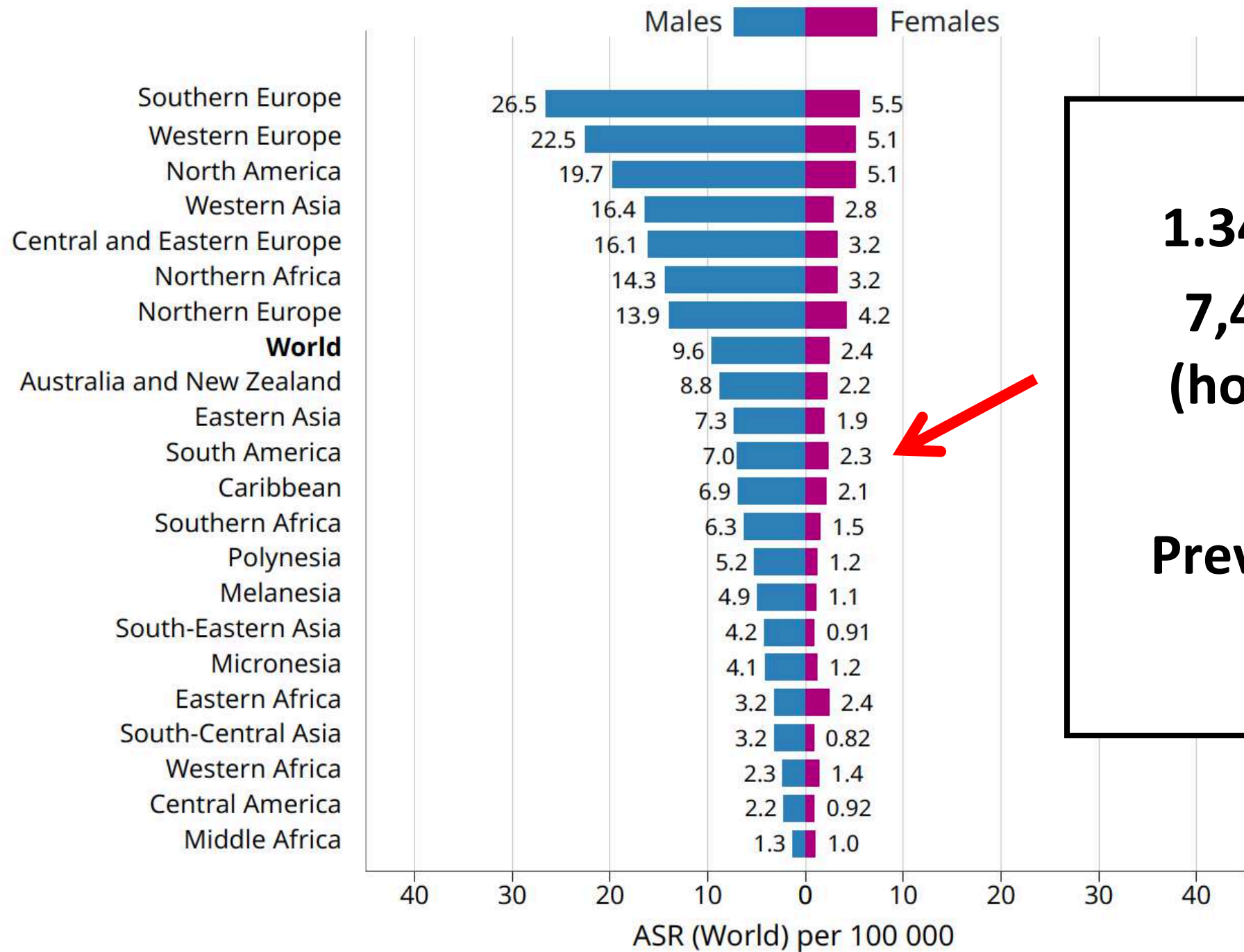
Sangar VK et al (2005) BJU International 95: 59

Burger M et al (2013) Eur Urol 63: 234

GLOBOCAN 2018

Cáncer de Vejiga - Epidemiología

- **Alta prevalencia**
 - Enfermedad prolongada (7.5 años)
 - Baja letalidad (<20%)
 - aprox. **2.7 millones** a nivel mundial en últimos 10 años
- Costo por paciente desde diagnóstico hasta muerte es **el mayor de todas las neoplasias malignas** (> US\$ 1 billón anual en EEUU) debido a:
 - Alta recurrencia tumoral con larga sobrevida
 - Necesidad de vigilancia y tratamiento de por vida



Chile (2018)

1.346 casos nuevos

7,4 y 4,2/100.000
(hombres y mujeres)

Prevalencia (5 años)

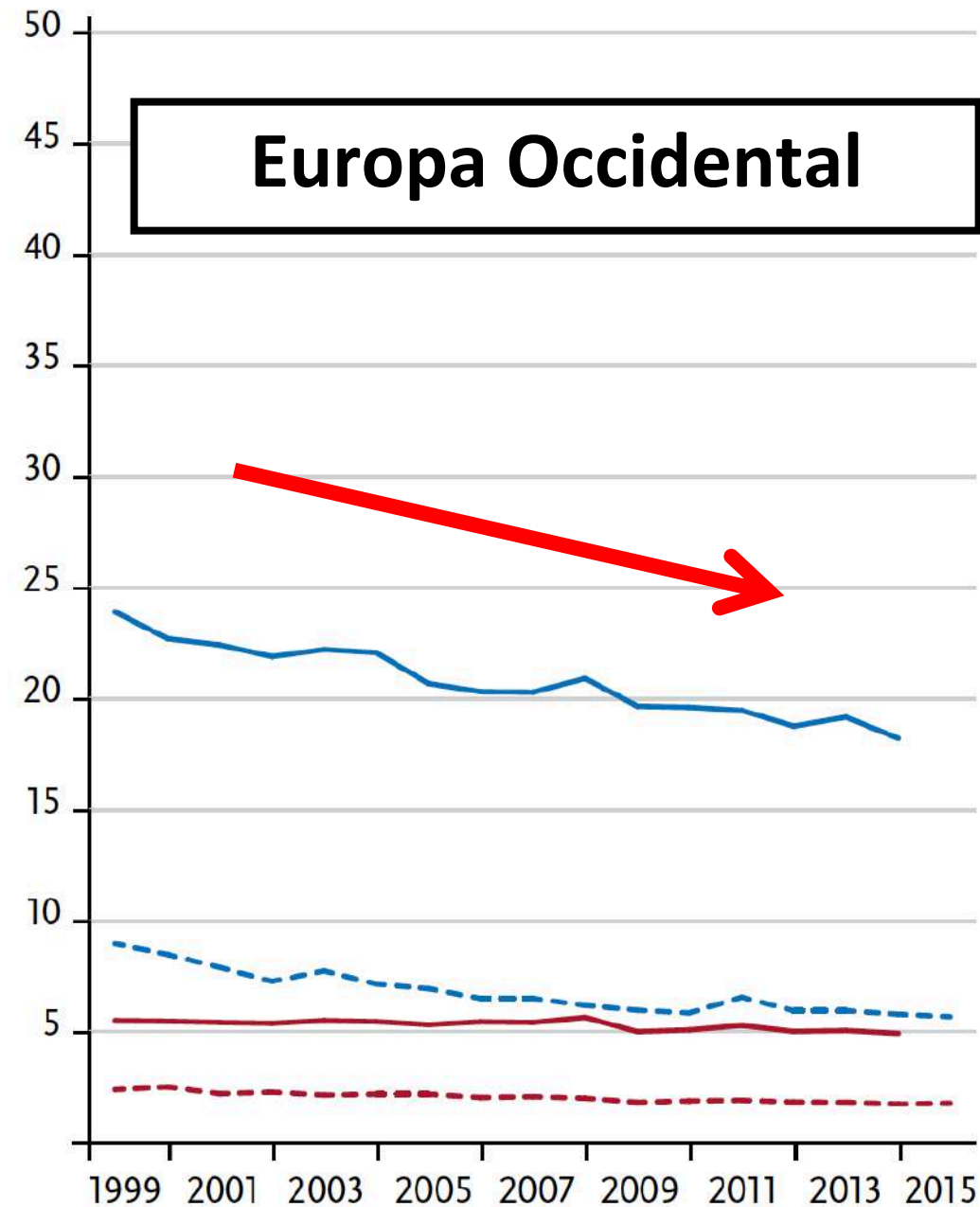
4.134 casos

- **Incidencia decreciente en países occidentales desde los 90**

- Descenso en prevalencia de tabaquismo (52 a 28% en EEUU entre 1965 y 1990)
- Eliminación de químicos tóxicos de lugares de trabajo

- **Países en desarrollo**

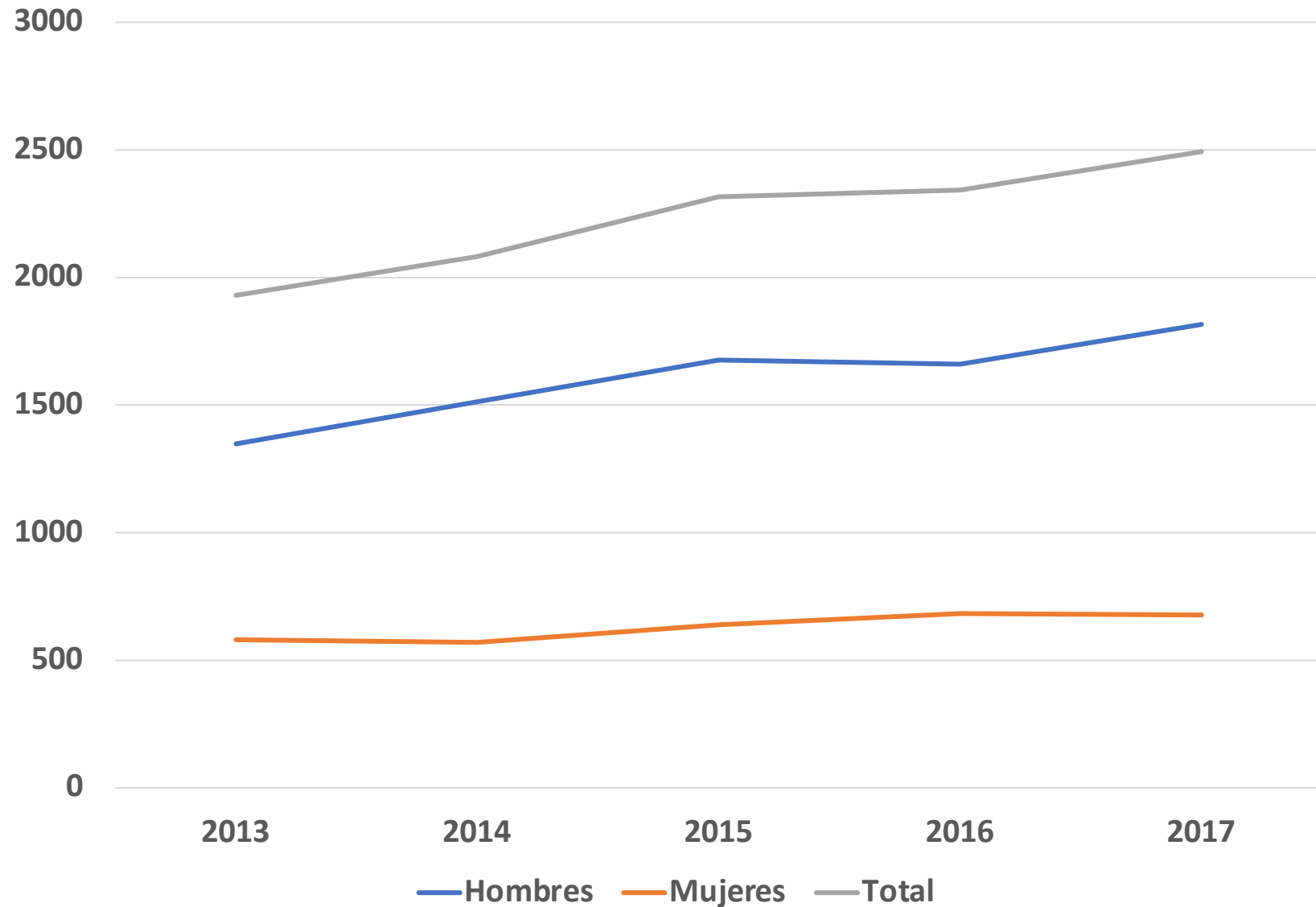
- Etapas tempranas de epidemia de tabaquismo
- Nuevo foco de industria del tabaco
- **Envejecimiento de población**



Epidemiología - Chile

- No existen datos precisos de incidencia global de Cáncer de Vejiga en Chile
- Registros en regiones específicas (por 100.000; 2008 – 10)
 - Antofagasta: 20,6 (hombres) ; 8,1 (mujeres)
 - Los Ríos: 4,5 (hombres) ; 2,5 (mujeres)
 - Biobio: 5,0 (hombres) ; 1,9 (mujeres)

Epidemiología - Chile

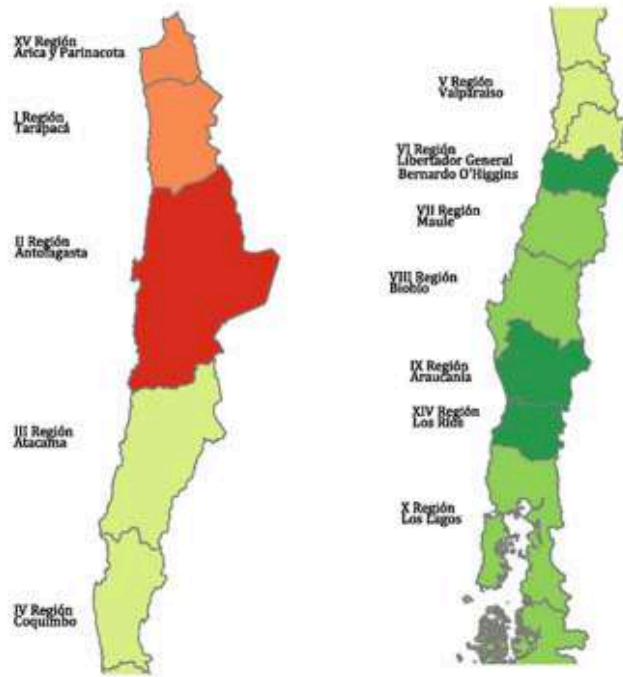


Egresos
hospitalarios:
2493 en 2017

MINSAL 2018

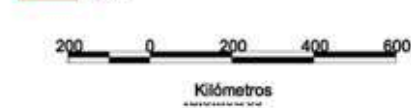
CV en Chile - Mortalidad

Mortalidad por cáncer de vejiga
Chile

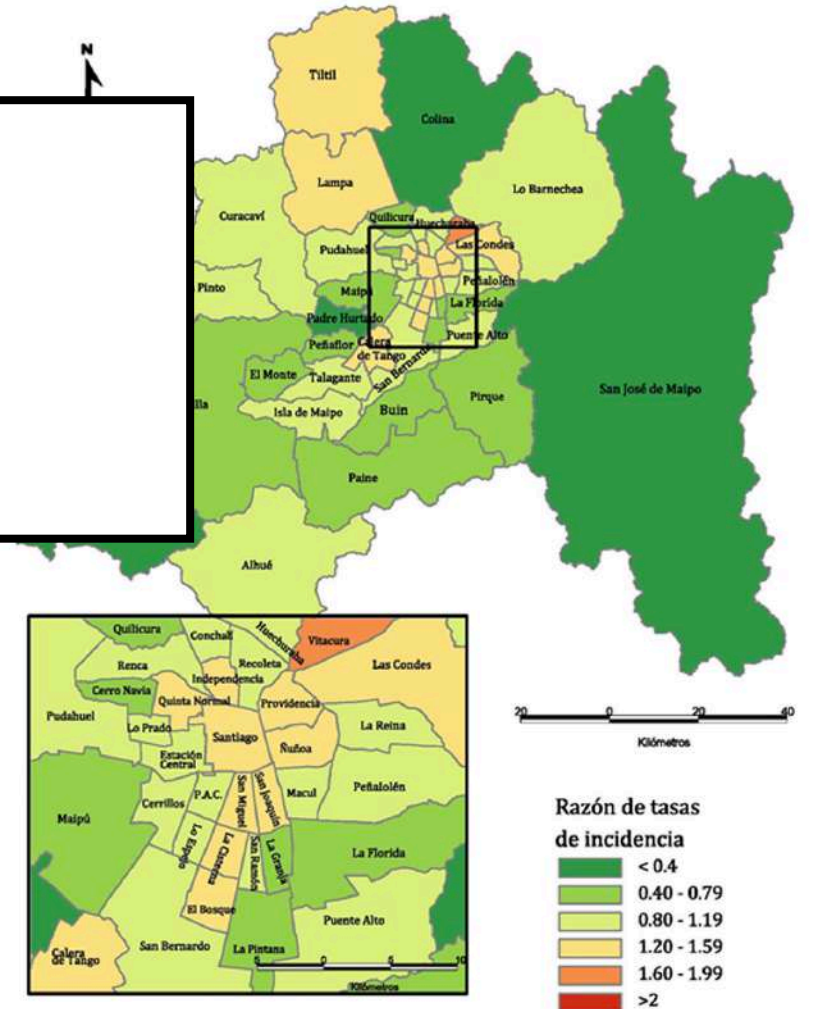


Chile (2018)
618 muertes
1,9/100.000

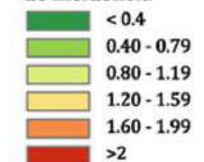
Razón de tasas de incidencia



Mortalidad por cáncer de vejiga
XIII Región Metropolitana



Razón de tasas de incidencia



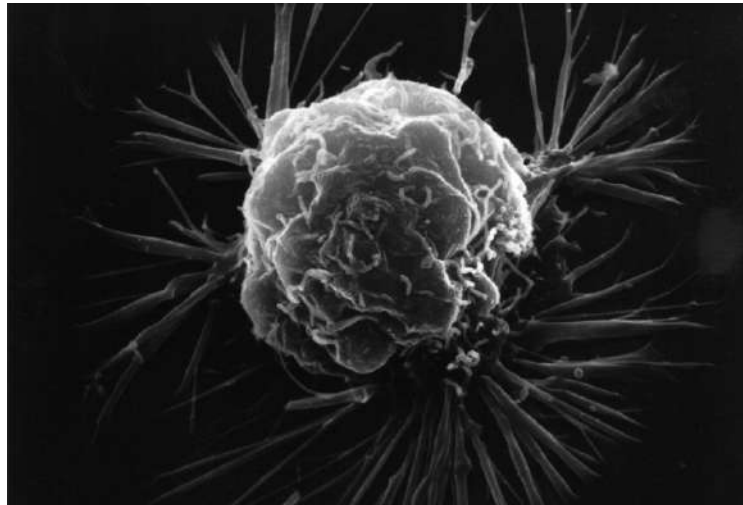
Cáncer de Vejiga - Carcinogénesis

- Interacción de

Susceptibilidad genética

+

Exposición a agentes ambientales



Factores de riesgo ambientales

- **Tabaquismo**
- Exposición laboral
- **Arsénico en agua potable**
- Radiación ionizante
- Nitratos (pesticidas)
- Agentes alquilantes (Ciclofosfamida)
- Parásitos (Esquistosomiasis)



Exposición laboral

- Asociado con el 20% de casos
 - Industria textil (tinturas)
 - Imprentas (RR 5.4)
 - Pintores (RR 1.28)
 - Peluqueros (RR 1.35)
- Exposición > 10 años
- Principal carcinógeno

➔ **Aminas aromáticas**



Samanic et al. Occup Environ Med, 2010; 65: 347
Guha et al. Occup Environ Med, 2010; 67: 568
Harling et al. Occup Environ Med, 2010; 67: 351

Tabaquismo y Cáncer de Vejiga

- Asociado hasta a 60% de los casos
- Tabaquismo activo
 - Riesgo relativo 4.06 (95%CI 3.66 – 4.50)
- Tabaquismo suspendido
 - Riesgo relativo 2.22 (95%CI 2.03 – 2.44)
 - Latencia 20 a 50 años



Tabaquismo y Cáncer de Vejiga

- Reducción lenta de riesgo durante los **5 primeros años de suspensión**
 - ➔ hasta 40% en el primer año
- Luego de **20 – 30 años**
 - ➔ Riesgo aún mayor que en los que no fumadores

➔ Efecto precoz irreversible

Boffetta P (2008) Scand J Urol Nephrol 42: 45
Baris D et al (2009). J Natl Cancer Inst 101: 1553

ARSENICO EN EL DESIERTO

Arsénico en el ambiente

- Factores geológicos naturales
 - Minerales disueltos, erosión, desintegración de rocas
 - Asociado a áreas volcánicas

→ Arsénico en aguas profundas y de superficie



Arsénico en el ambiente

- Agua potable es la principal fuente de exposición a arsénico comparado con alimentos y aire
- Contaminación del aire es menos relevante



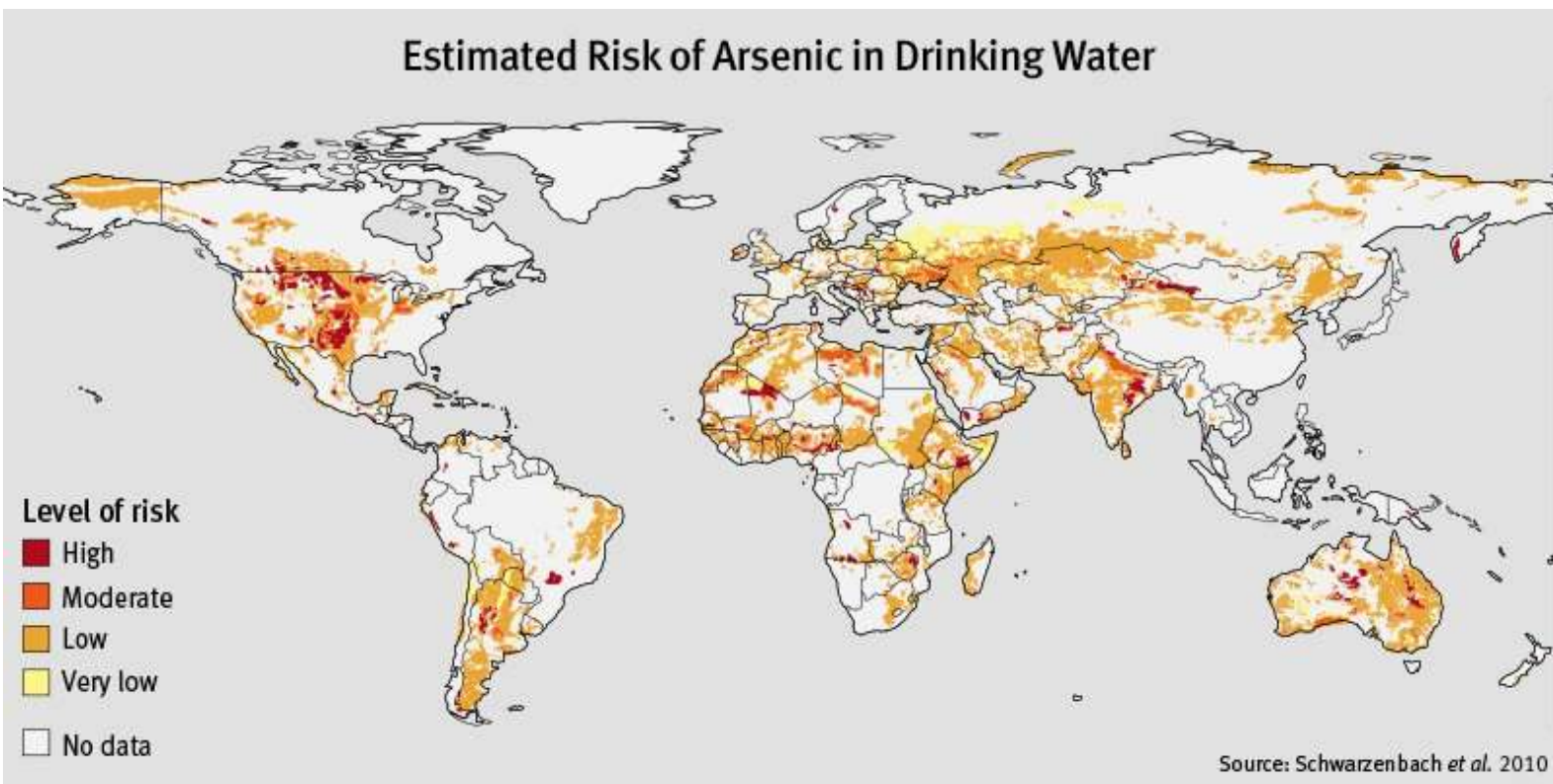
Fereccio C, Sancha AM

Arsenic exposure and its impact on health in Chile

J Health Popul Nutr 2006; 24(2): 164-75

Arsénico en el agua potable

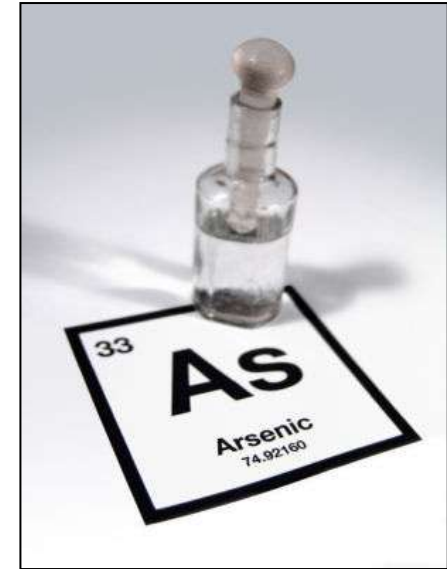
Country/region	Population at risk	Groundwater concentrations ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Guidelines ($\mu\text{g L}^{-1}$)
Argentina	2×10^6	100–1,000	50
Bangladesh	5×10^7	<1–4,700	50
Bolivia	2×10^4		50
Chile	4.37×10^5	900–1,040	50
China, Inner Mongolia	6×10^5	1–2,400	50
China, Xinjiang Province	1×10^5	1–8,000	50
Hungary	2.2×10^5	10–176	10
India, West Bengal	1×10^6	<10–3,900	50
Mexico	4×10^5	10–4,100	50
Nepal	Unknown	Up to 456	50
Peru	2.5×10^5	500	50
Romania	0.36×10^5	10–176	10
Taiwan	2×10^5	10–1,820	10
Thailand, Ronpibool	1×10^3	1–5,000	50
USA	Unknown	10–48,000	10
Vietnam	Millions	1–3,050	10
Canada			25
Australia			7
Laos			10
Brazil			50
Philippines and Indonesia			50
Sri Lanka and Zimbabwe			50
Bahrain, Egypt, Oman and Saudi Arabia			50
Jordan and Syria			10
Japan			10
European Union	Unknown		10



Aprox. 100 mill. en el mundo

Exposición a arsénico y cáncer

- Incidencia aumentada¹
 - Cáncer de piel no melanoma
 - Cáncer de Pulmón
 - Cáncer de Vejiga
- Mortalidad específica aumentada^{2,3}
 - Cáncer Renal
 - Cáncer de Pulmón
 - Cáncer de Vejiga



1. International Agency for Research on Cancer.
<http://monographs.iarc.fr/> WHO 2004

2. Marshall G et al. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 920

3. Yuan Y et al. Epidemiology 2010; 21: 103

Estudio de exposición a arsénico

- Numerosas regiones con contaminación significativa del agua potable
 - Taiwan
 - Argentina
 - Bangladesh
 - EEUU
- Fuente principal → **pozos**
- Alta variabilidad en concentración de arsénico
 - dificultad en determinación de cuantía de exposición



Estudio de exposición a arsénico

- **Condiciones únicas** para investigación de efectos a largo plazo de arsénico en agua potable en **Antofagasta**
 - Ambiente extremadamente seco
 - Agua potable suministrada por pocas plantas de tratamiento
 - Concentraciones de arsénico conocidas desde los 50s

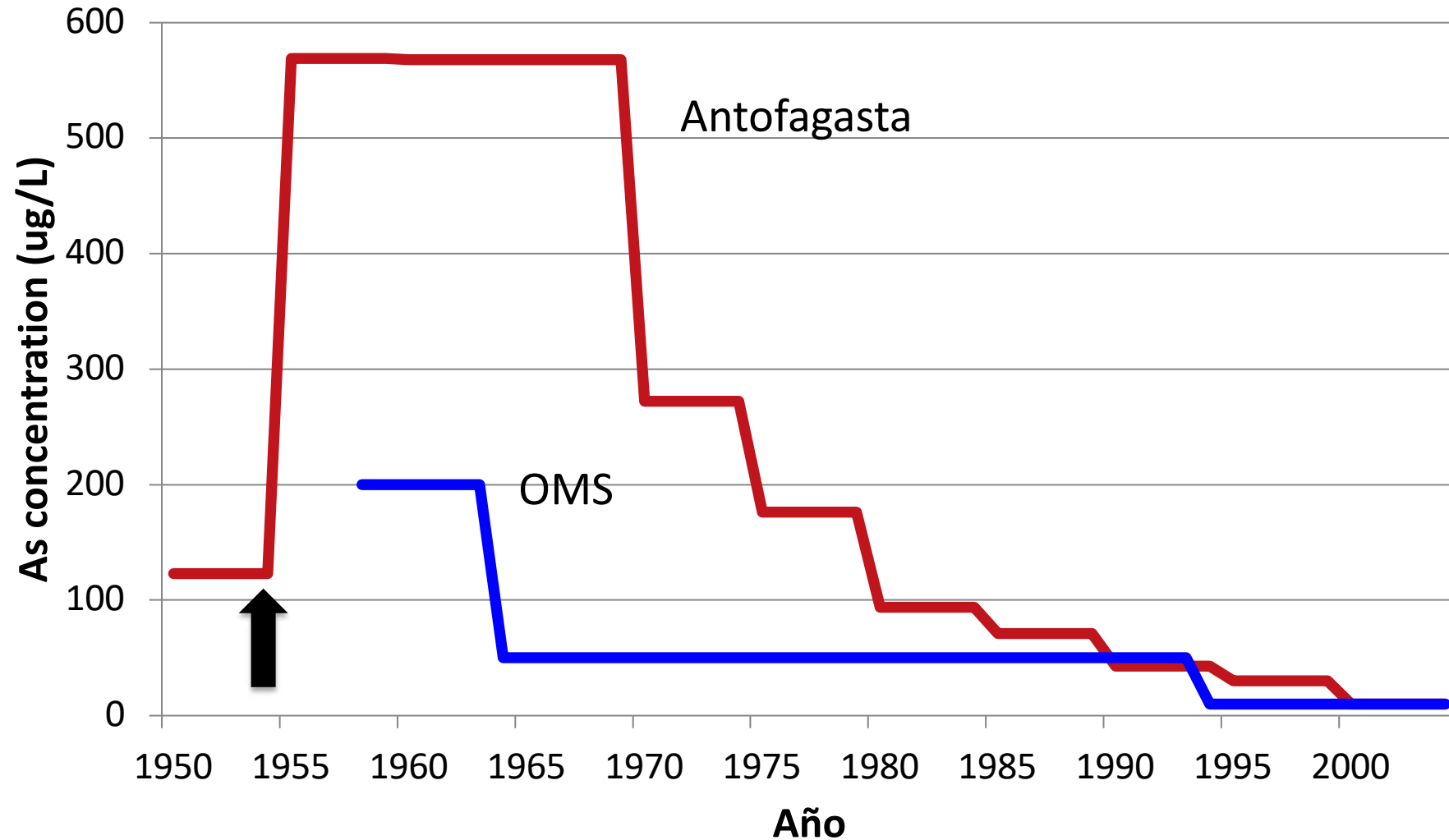




Entre 1958 y 1971, aprox. 400.000 habitantes estuvieron expuestos a arsénico en agua potable, con concentraciones **hasta 17 veces** lo recomendado por la OMS



Concentración de arsénico en agua potable - Antofagasta



Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to Arsenic in Drinking Water

Guillermo Marshall, Catterina Ferreccio, Yan Yuan, Michael N. Bates, Craig Steinmaus, Steve Selvin, Jane Liaw, Allan H. Smith

920 Articles | JNCI

Vol. 99, Issue 12 | June 20, 2007

Long-Term Impact of Arsenic in Drinking Water on Bladder Cancer Health Care and Mortality Rates 20 Years After End of Exposure

Mario I. Fernández, J. Francisco López, Bruno Vivaldi and Fernando Coz*

From the Departments of Urology, Hospital Militar (MIF, JFL, BV, FC) and Clínica Alemana (MIF), and Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes (JFL, BV, FC), Santiago de Chile, Chile

0022-5347/12/1873-0856/0

THE JOURNAL OF UROLOGY®

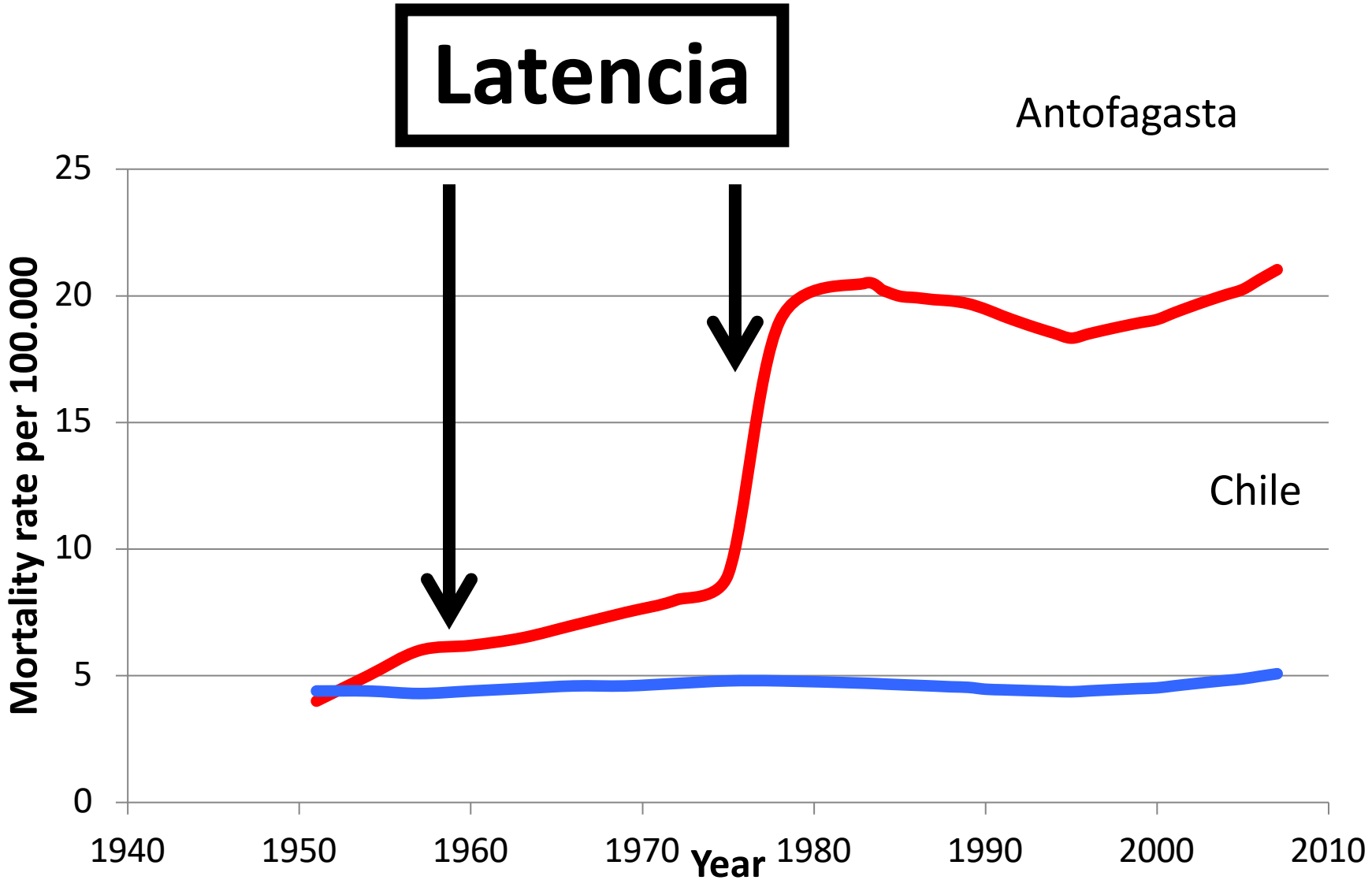
© 2012 by AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION EDUCATION AND RESEARCH, INC.

Vol. 187, 856-861, March 2012

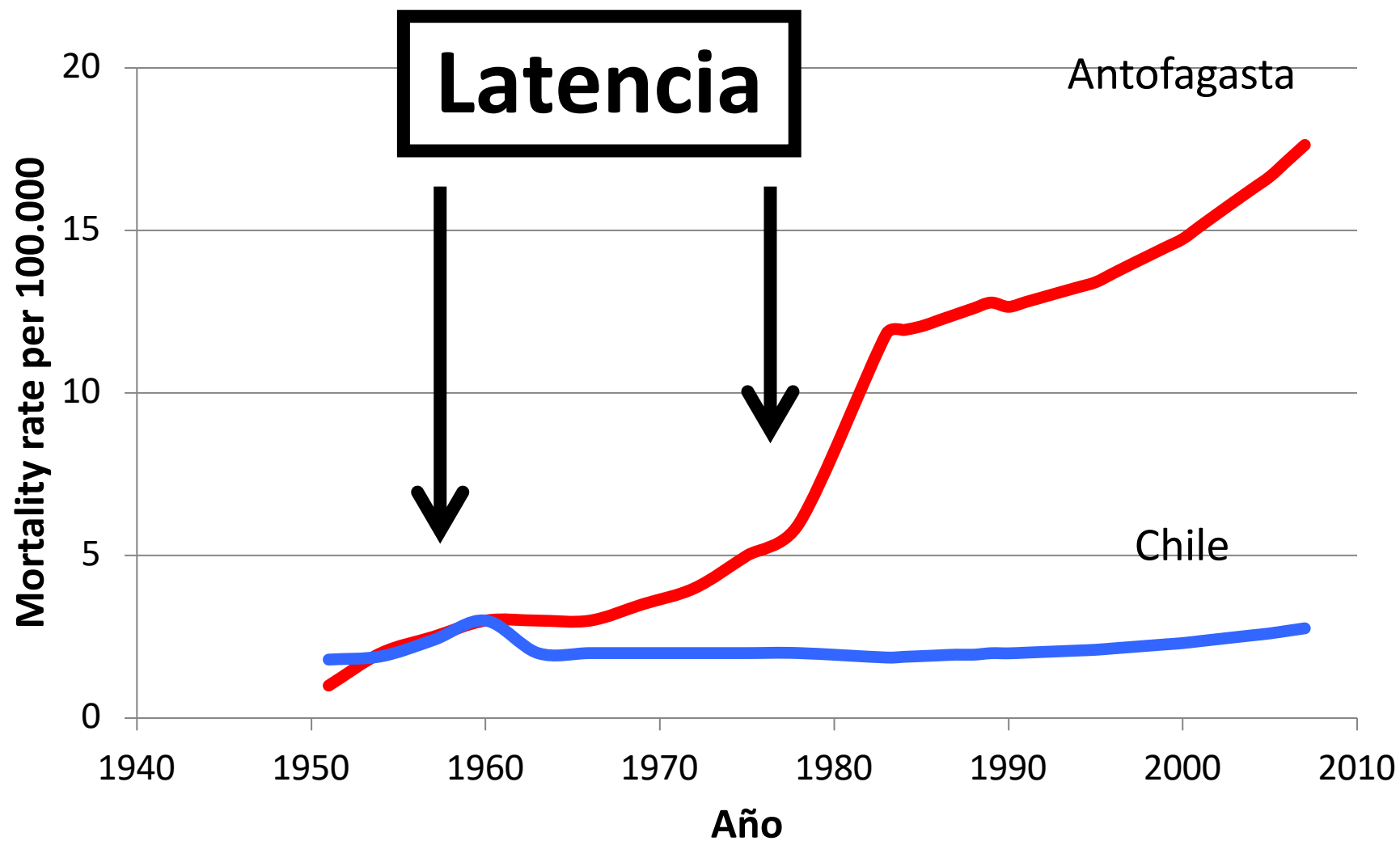
Printed in U.S.A.

DOI:10.1016/j.juro.2011.10.157

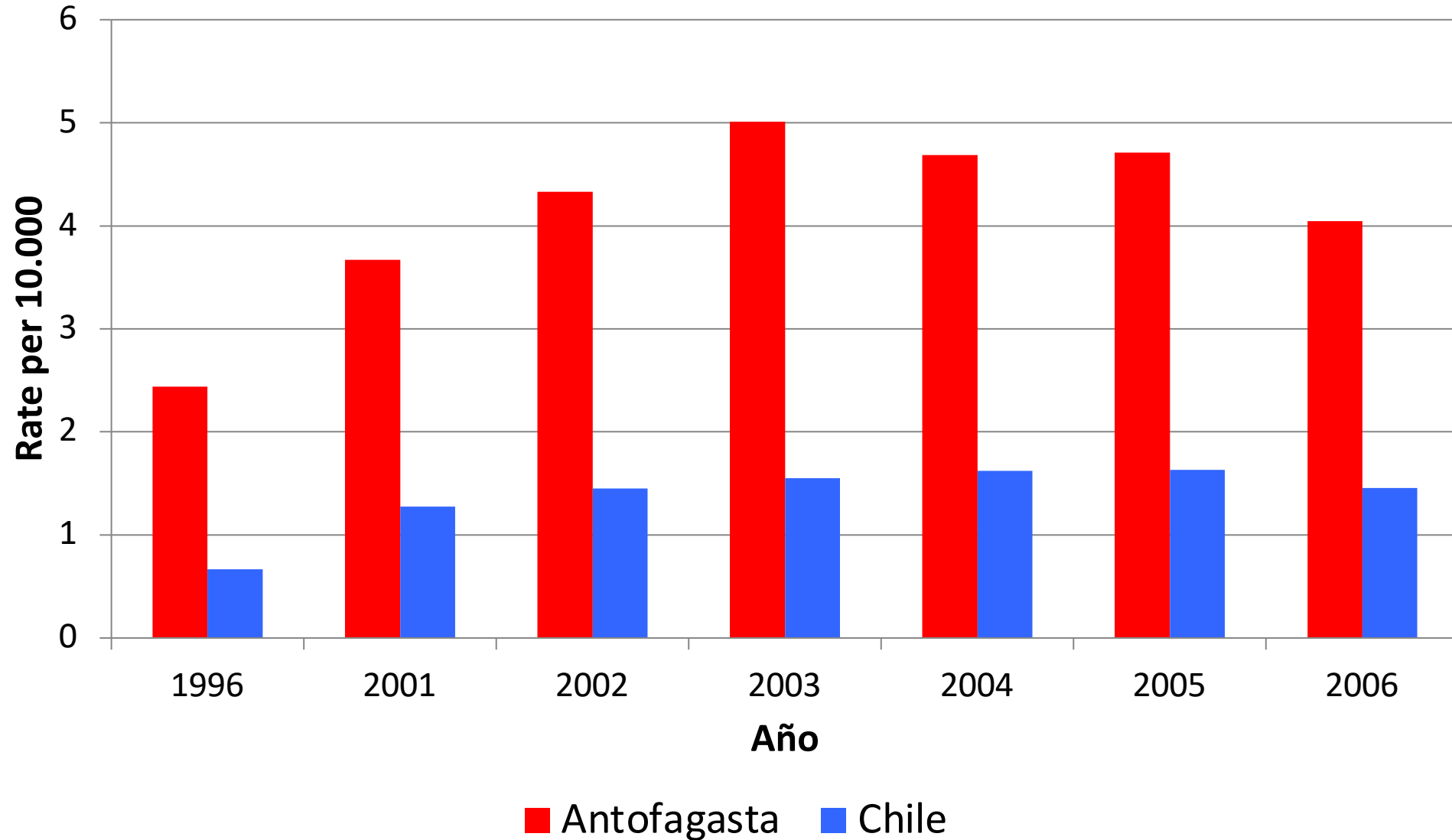
Mortalidad ajustada por cáncer de vejiga (hombres)



Mortalidad ajustada por cáncer de vejiga (mujeres)



Egresos hospitalarios por cáncer de vejiga



Arsénico + Tabaco

Efecto aditivo entre factores de riesgo ambientales

TABLE 3. Odds Ratios for Bladder Cancer in Relation to Arsenic Concentrations in Water, by Smoking Status, Northern Chile, 2007–2010

	Arsenic <11 µg/L ^a		Arsenic >335 µg/L ^a		ORs ^b (95% CI) for Arsenic Within Smoking Strata
	Cases/Controls	OR ^b (95% CI)	Cases/Controls	OR ^b (95% CI)	
Never smoker	6/79	1.0	19/34	8.9 (3.0–26)	8.9 (3.0–26)
Smoked >10 cigs/day	14/45	4.1 (1.3–13)	33/18	23 (8.2–66)	6.2 (2.5–15)
OR ^b (95% CI) for smoking within arsenic strata		4.1 (1.3–13)		3.2 (1.3–8.0)	

Measure of interaction on an additive scale: Rothman Synergy Index (95% CI) = 2.0 (0.9–4.5).

Measurement on a multiplicative scale: ratio of ORs (95% CI) = 0.64 (0.17–2.5).

^aThese are the lower and upper quartiles of average lifetime exposure up to 1971, the end of the high exposure period in Antofagasta.

^bAdjusted for age, sex, socioeconomic status, and secondhand tobacco smoke exposure.

Exposición a arsénico y cáncer de vejiga

- Estudios epidemiológicos
 - Incidencia y mortalidad aumentada^{1,2}
- Características tumorales y sobrevida
 - **Etapa y grado tumoral más avanzados^{3,4}**
 - **Menor sobrevida global y específica por cáncer³**

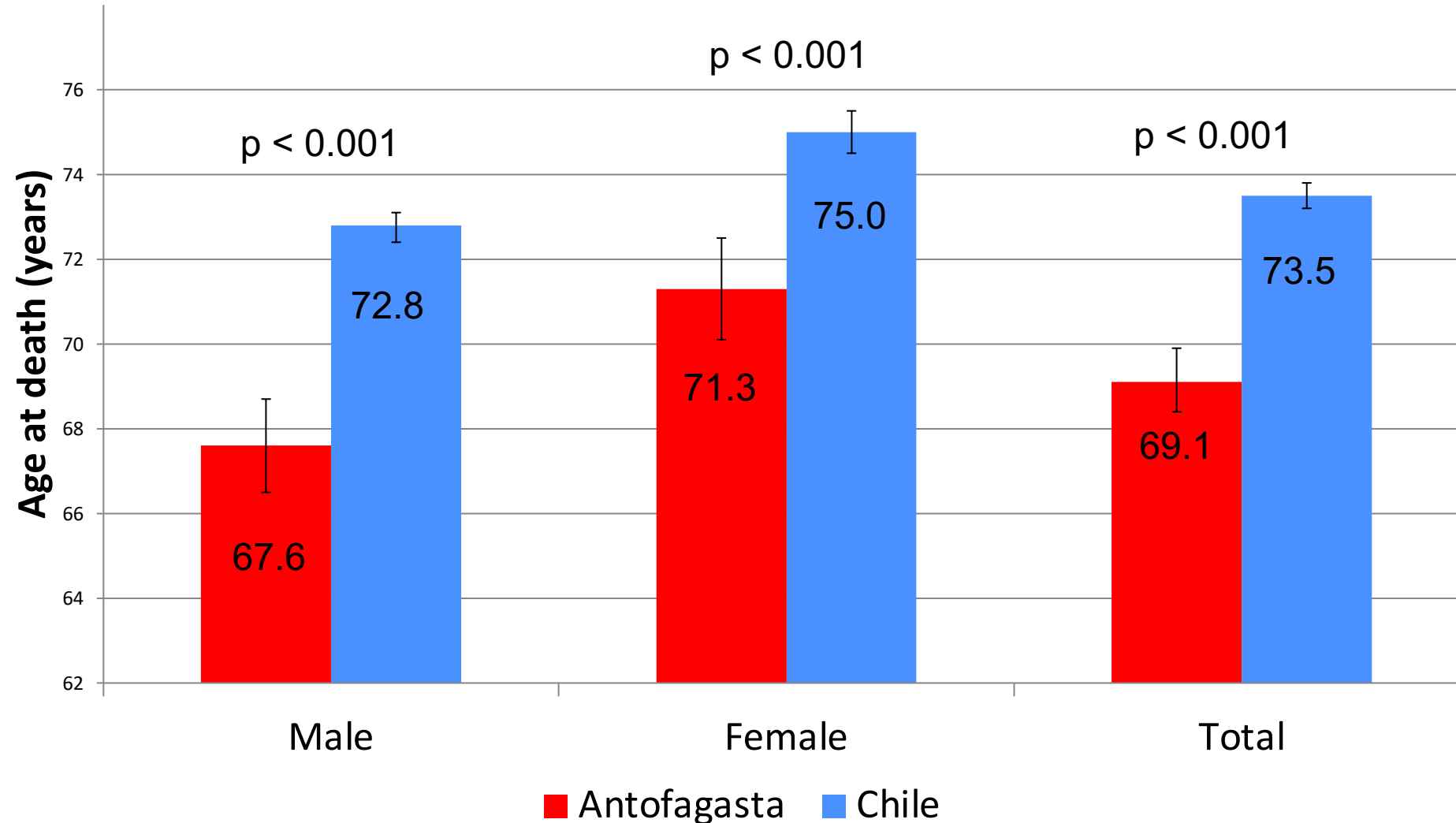
1. Marshall G et al. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 920

2. Fernández MI et al. J Urol (2012); 187: 856-61

3. Chen-Hsin C et al. J Urol 2009; 181: 547

4. Fernández MI et al. Urol Oncol (2020); 38: 40.e1-e7

Edad al momento de muerte por cáncer de vejiga (1983 – 2007)



Comparación de cohortes de Antofagasta y Santiago



ELSEVIER

UROLOGIC
ONCOLOGY

Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 000 (2019) 1–7

Clinical-Bladder cancer

Impact of arsenic exposure on clinicopathological characteristics of bladder cancer: A comparative study between patients from an arsenic-exposed region and nonexposed reference sites

Mario I. Fernández^{a,d,*}, Patricio Valdebenito^b, Iris Delgado^e, Jorge Segebre^f,
Eduardo Chaparro^b, David Fuentealba^b, Martín Castillo^f, Cecilia Vial^d, Juan P. Barroso^{a,c,f},
Annemarie Ziegler^d, Alberto Bustamante^{a,f}

^a Department of Urology, Clínica Alemana de Santiago, Vitacura, Santiago, Chile

^b Department of Urology, Hospital Regional de Antofagasta, Antofagasta, Chile

^c Department of Urology, Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile

^d Center for Genetics and Genomics, Faculty of Medicine, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Lo Barnechea, Santiago, Chile

^e Center for Public Policies, Faculty of Medicine, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Lo Barnechea, Santiago, Chile

^f Faculty of Medicine, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Lo Barnechea, Santiago, Chile

Demographic, environmental, and clinical characteristics of BC cases

Variable	Hospital Antofagasta (exposed) <i>n</i> (%)	Hospital Padre Hurtado (nonexposed) <i>n</i> (%)	Clínica Alemana (nonexposed) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Total	83	57	145	
Age, mean (SD)	66.4 (9.9)	66.5 (10.6)	67.2 (13.6)	0.69
<p>• Análisis multivariado – exposición a arsénico único predictor para presencia de tumor de alto grado (OR: 4.31; 95%CI: 1.71–10.86) y localmente avanzado (T3-T4) (OR: 10.23; 95%CI 1.12–93.12)</p>				
Unknown	1 (1.2)	2 (3.5)	0	
Smoking status				
Never smoker	34 (41.0)	13 (22.8)	20 (13.8)	<0.001
Former smoker	40 (48.3)	20 (35.1)	74 (51.0)	
Current smoker	9 (10.7)	22 (38.6)	39 (26.9)	
Unknown	0	2 (3.5)	12 (8.3)	
T Stage				
Ta–T1	53 (63.9)	45 (78.9)	118 (81.4)	0.002
T2	14 (16.9)	10 (17.5)	25 (17.2)	
T3–T4	9 (10.8)	1 (1.8)	1 (0.7)	
Unknown	7 (8.4)	1 (1.8)	1 (0.7)	
Tumoral grade				
Low	10 (12.0)	21 (36.8)	52 (35.9)	0.001
High	66 (79.5)	36 (63.2)	93 (64.1)	
Unknown	7 (8.4)	0	0	

Conclusiones

- Epidemiología del Cáncer de Vejiga es **reflejo de la prevalencia de Tabaquismo** salvo excepciones puntuales
 - Antofagasta (arsénico)
 - Norte de África (Esquistosomiasis)
- Expectativas de significativo **aumento de incidencia y prevalencia de CV en países en desarrollo** en las próximas décadas, especialmente **mujeres**

Conclusiones

–Exposición a arsénico asociada a

- Elevada tasa de mortalidad
- Significativa necesidad de atención de salud
- Tumores más agresivos

→ Incluso 20 años después de control de niveles de arsénico en agua potable

→ ¿Cómo mejorar desenlaces?

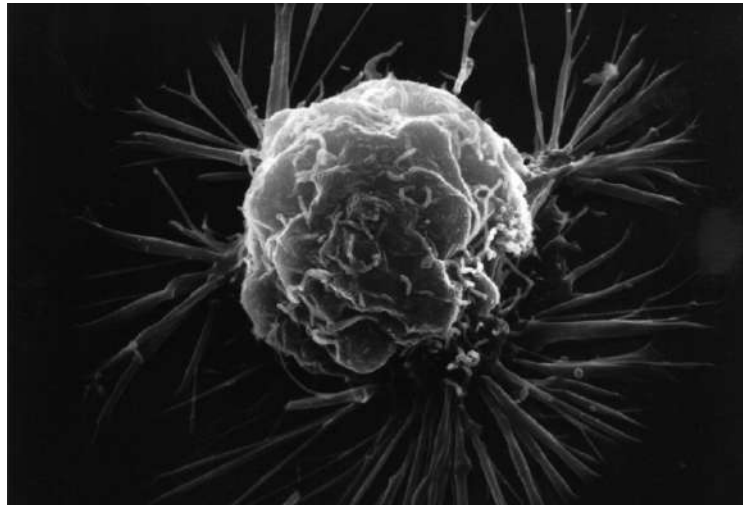
Cáncer de Vejiga - Carcinogénesis

- Interacción de

Susceptibilidad genética

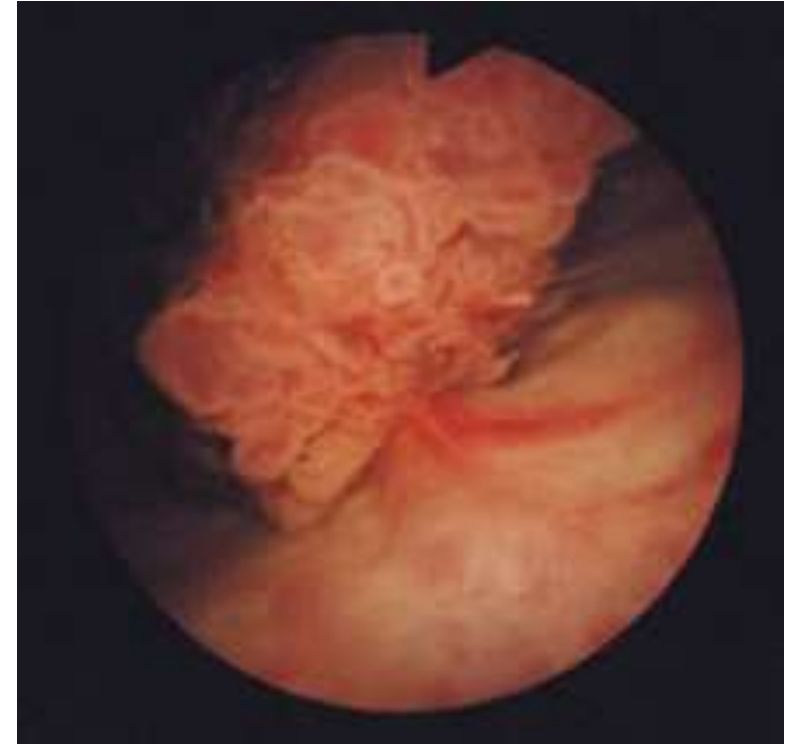
+

Exposición a agentes ambientales



Susceptibilidad genética a CV

- Historia familiar
 - Aumento de riesgo 2x
- Metanálisis de genes candidatos establecidos y GWAS
 - 23 sitios en el genoma con alelos de susceptibilidad para CV



Sitios de susceptibilidad para CV

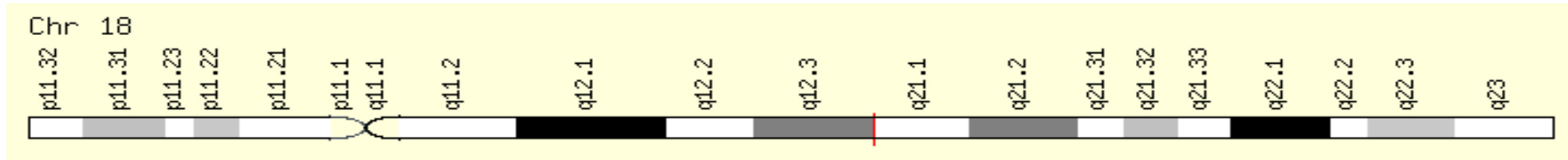
Table 1 Overview of confirmed genetic variants in GWAS that are associated with urinary bladder cancer risk

SNP	Chromosome	Reported OR and 95% CI	Closest genes	Reference
rs9642880	8q24.21	1.22 (1.15–1.29)	c-Myc	Kiemeney et al. (2008); Golka et al. (2009)
rs710521	3q28	1.19 (1.12–1.27)	TP63	Kiemeney et al. (2008); Lehmann et al. (2010)
rs401681	5p15.33	1.12 (1.06–1.18)	TERT-CLPTM1L	Rafnar et al. (2009)
rs2736098	5p15.33	1.16 (1.08–1.23)	Neighbour SNP of rs401681	Rafnar et al. (2009)
rs2294008	8q24.3	1.15 (1.10–1.20)	PSCA	Wu et al. (2009)
rs798766	4p16.3	1.24 (1.17–1.32)	FGFR3, TACC3	Kiemeney et al. (2010)
rs11892031	2q37.1	1.19 (1.12–1.27)	UGT1A	Rothman et al. (2010)
rs1495741	8p22	1.15 (1.10–1.20)	Tagging SNP for NAT2 status	Rothman et al. (2010)
rs8102137	19q12	1.13 (1.09–1.17)	CCNE1	Rothman et al. (2010)
rs1014971	22q13.1	1.14 (1.10–1.18)	CBX6, APOBEC3A	Rothman et al. (2010)
GSTM1 deletion	1p13.3	1.47 (1.38–1.57) ¹	GSTM1	For example: Golka et al. (2009); Rothman et al. (2010)

OR Allelic OR of discovery and follow-up study groups combined, 95% CI 95% confidence interval

¹ Reported in Rothman et al. (2010), study groups of Golka et al. (2009), see Table 4B

Gen *SLC14A*



- 18q12.3 (OR 1.16; 95%CI: 1.10–1.22)
- Codifica transportador de Urea que regula presión osmótica celular en riñón
 - Regulación de volumen y concentración de orina
 - Mayor exposición del urotelio a carcinógenos

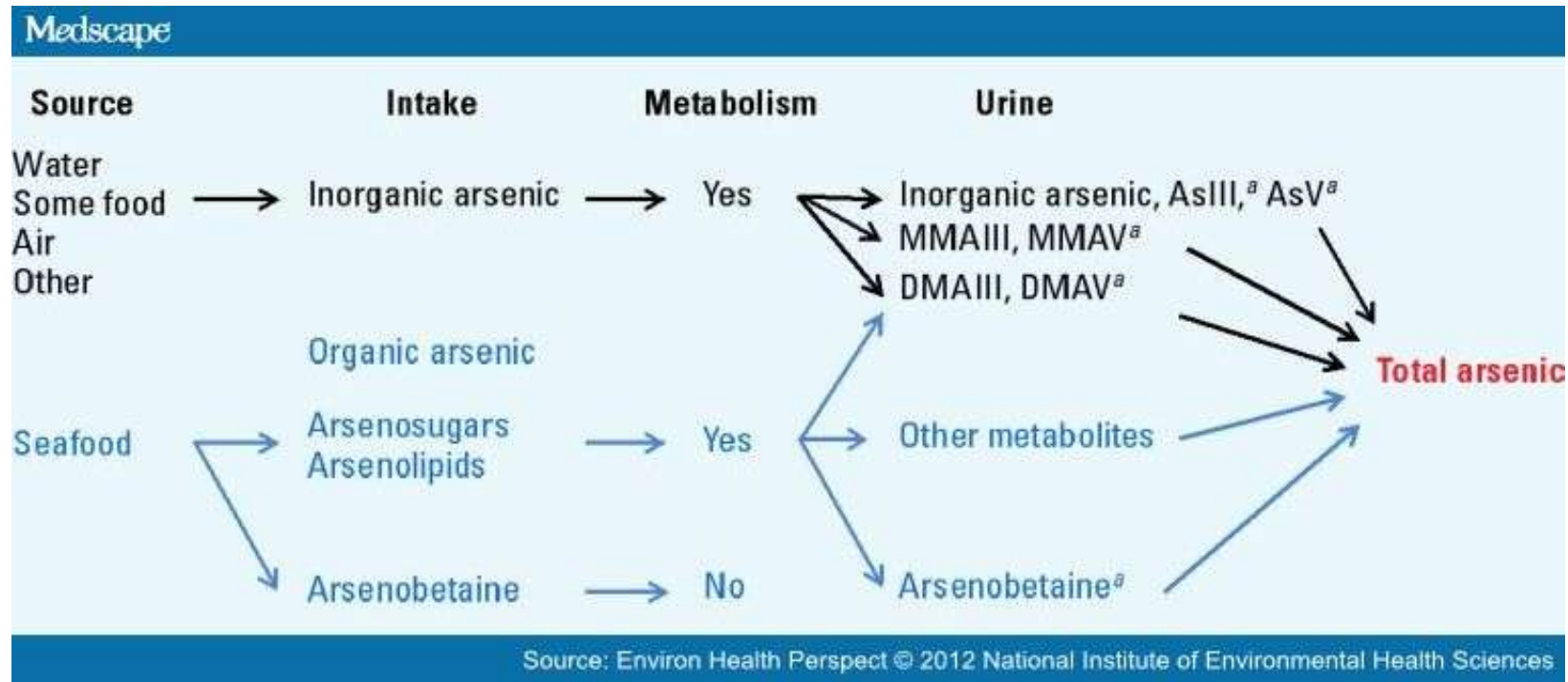
Genes de metabolismo de carcinógenos

- Mutaciones en genes ***NAT-2*** y ***GSTM1***
 - *GSTM1 null genotype* aumenta riesgo global de CV
 - *NAT2 slow acetylator genotype* aumenta riesgo especialmente en **fumadores**
 - ➔ Presencia aumentada de **aminas aromáticas** derivadas del **tabaco en el tracto urinario**
- ➔ Potencial responsable de hasta 30% de casos de CV

Aminas aromáticas

- Conversión a carcinógenos biológicamente activos
 - N-hidroxilación hepática por enzima **CYP1A2** (Sistema de detoxificación Citocromo *P450* fase I)
 - Conjugación enzimática de aminas aromáticas hidroxiladas por enzimas de detoxificación fase II
 - N-acetiltransferasas (**NATs**)
 - Glutación transferasas (**GSTs**)
 - UDP-glucuronosiltransferasas (**UGTs**)
- ➔ Excreción urinaria con exposición directa de urotelio y transformación oncogénica

Metabolismo de arsénico



- Vía metabólica primaria de arsénico inorgánico (iAs) ingerido es la **metilación**
- **MMA es metilado/reducido a DMA (AS3MT)**

Metabolismo de arsénico

- Excretado por la orina
 - 10-20% iAs
 - 10-15% MMA
 - 60-75% DMA
- Biomarcador de capacidad de metilación de iAs ingerido por parte de un individuo
- Gran variabilidad inter e intra-individual

Metabolitos de arsénico en orina

Table 5

Lung and bladder cancer odds ratios (ORs) by tertile of %MMA in all subjects.^a

	Cases	Controls	Crude		Adjusted ^b	
			OR	95% CI	OR	95% CI
<i>Lung cancer</i>						
Lower tertile	20	134	1.00	Ref	1.00	Ref
Medium tertile	29	117	1.66	0.89–3.09	1.91	0.99–3.67
Upper tertile	45	96	3.14	1.74–5.66	3.26	1.76–6.04
Continuous ^c	94	347	1.11	1.06–1.17	1.11	1.05–1.17
<i>Bladder cancer</i>						
Lower tertile	29	134	1.00	Ref	1.00	Ref
Medium tertile	46	117	1.82	1.07–3.08	1.81	1.06–3.11
Upper tertile	42	96	2.02	1.16–3.43	2.02	1.15–3.54
Continuous ^c	117	347	1.05	1.00–1.10	1.04	1.00–1.09

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; Ref, reference group; and %MMA, the proportion of inorganic arsenic excreted in urine as MMA.

^a The upper and lower tertile cutoffs for %MMA are 12.5% and 8.5%, respectively.

^b Odds ratios adjusted for age, gender, and smoking.

^c Logistic regression entering %MMA as a continuous variable. The values given are the OR and its 95% CI for each 1% increase in %MMA.

Melak et al; Toxicology and Applied Pharmacology 274 (2014) 225–231

Carcinogénesis Arsénico/Tabaco

- Sujetos con capacidad de metilación de arsénico disminuida tienen mayor riesgo de cáncer
 - *CYP1A1*, *SULT1A1*, *EPHX1*, *GSTT1* y *GSTM1* son necesarias para catalizar metabolismo de **tabaco y arsénico**
 - ***GSTM1 null genotype* + fumadores + exposición a elevados niveles de arsénico** aumenta riesgo de CV con una mayor magnitud (OR 1.5 vs. 2.2 vs. 4.94 respectivamente)
- ➔ Vías carcinogénicas comunes **con tabaco**

Cáncer de vejiga y xenobióticos

- Sólo una proporción de sujetos expuestos son afectados
→ **Patrón de susceptibilidad genética individual**
- Basado en esta variabilidad inter-individual
→ Evaluación de **variaciones polimórficas en individuos expuestos a arsénico** puede permitirnos identificar **nueva información acerca de factores genéticos condicionando el desarrollo de la enfermedad**

Susceptibilidad genética a CV en sujetos expuestos a arsénico

“Genetic variants related to presence of bladder urothelial carcinoma in a high-risk, arsenic-exposed population in Northern Chile (Antofagasta): a genome-wide association study”

FONDECYT regular 1120987



FONDECYT
Fondo Nacional de Desarrollo
Científico y Tecnológico

Estudio genómico en Antofagasta

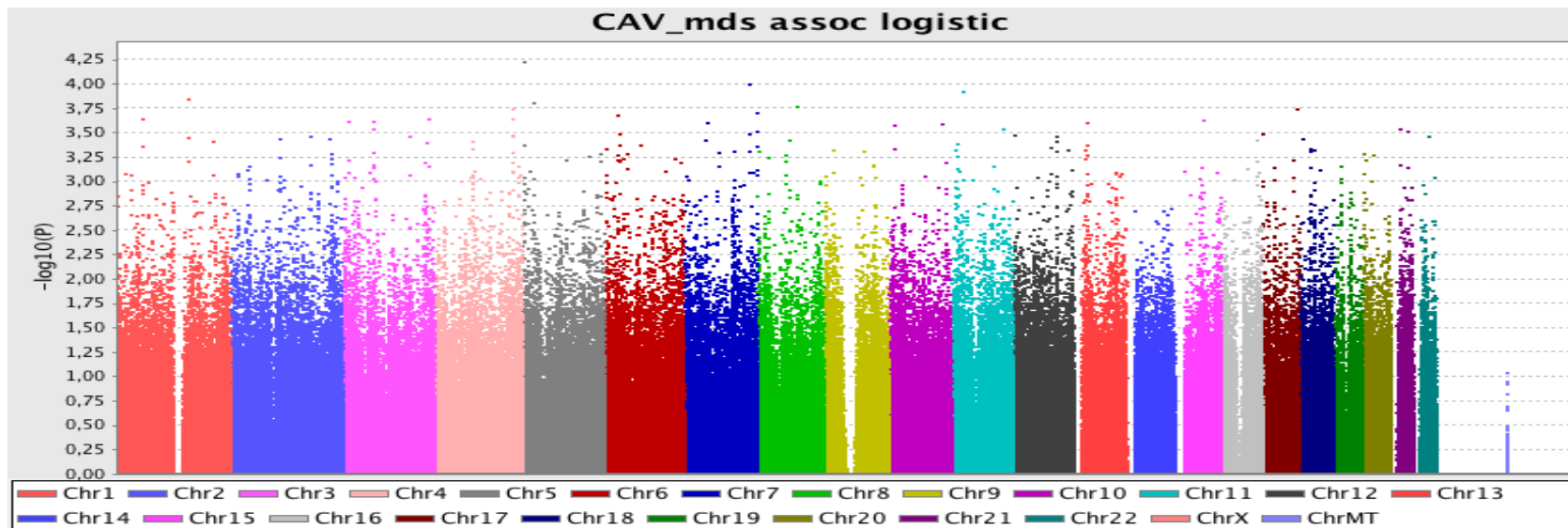
- Estudio de asociación del genoma completo
 - **No basado en hipótesis** a diferencia de estudios de genes candidatos
 - Exploración de todo el genoma mediante análisis de **polimorfismos de nucleótido único (SNPs)**
 - Asociación de aprox. **700.000 SNPs** con un desenlace fenotípico (Cáncer de Vejiga)

Objetivo

- Determinar variantes relacionadas a susceptibilidad a Cáncer de Vejiga mediante un estudio asociado del genoma completo (GWAS) en individuos expuestos a arsénico



Pruebas de asociación – Manhattan Plot



	CHR	SNP	BP	A1	TEST	NMISS	OR	STAT	P	CLOSEST GENE	Distance closest gene	
ARSENIC	879133	3	rs13087881	470808	C	ADD	184	3,231	4.535	5,77E-06	CHL1	(+232,530)
	2366941	7	rs7784505	51029422	G	ADD	184	0,4093	-3,943	8,06E-05	GRB10	(-229,373)
	4658353	17	rs1484773	53141001	T	ADD	184	0,3925	-3,911	9,19E-05	COX11	(-94,856)
	2751787	8	rs2844235	110594148	A	ADD	184	0,3639	-3,971	7,14E-05	EBAG9	(+41,743)
	2751799	8	rs2703382	110603479	C	ADD	184	0,3672	-3,991	6,58E-05	EBAG9	(+51,074)
	3972577	13	rs1327923	59777868	T	ADD	184	0,3204	-4,044	5,26E-05	DIAPH3	(+960,252)
CANCER	1829485	5	rs11950683	140638585	T	ADD	184	5,682	3,952	7,75E-05	PCDHB15	(+13,439)
	338137	1	rs7533594	205558402	G	ADD	184	5,617	3,986	6,72E-05	MFSD4	(+20,298)
	1850107	5	rs11949556	150229801	C	ADD	184	4,89	4,216	2,49E-05	IRGM	(+3,717)
	1850125	5	rs4958847	150239587	A	ADD	184	4,681	4,092	4,28E-05	IRGM	(+13,503)
	3741517	12	rs12319035	60834820	A	ADD	184	4,651	4,052	5,08E-05	SLC16A7	(+751,703)
	1615381	5	rs769715	14046788	G	ADD	184	3,971	3,902	9,54E-05	TRIO	(-97,022)
	3632305	12	rs2286037	1345827	T	ADD	184	3,219	3,936	8,28E-05	ERC1	(+245,424)
2787349	8	rs4733590	129027695	C	ADD	184	3,017	3,992	6,56E-05	TMEM75	(-67,105)	
NONE	1162909	3	rs7636589	151489566	A	ADD	184	3,349	3,915	9,05E-05	AADA2L2	(+37,852)
	718447	2	rs12471988	153422674	T	ADD	184	3,134	4,06	4,90E-05	ARL6IP6	(-151,753)
	3633793	12	rs2302098	2107036	C	ADD	184	3,043	3,891	9,99E-05	DCP1B	(+6,640)

Resultados Estudio Genómico

- Numerosas variantes genéticas asociadas a desarrollo de CV con roles activos en metabolismo/carcinogénesis asociada a arsénico
- Ancestría – Existencia de herencia de patrones adaptativos para lidiar con presión selectiva del arsénico desde los ancestros nativo-americanos



FONDECYT
Fondo Nacional de Desarrollo
Científico y Tecnológico

Patrones adaptativos al arsénico

GBE

Adaptation to Extreme Environments in an Admixed Human Population from the Atacama Desert

Lucas Vicuña¹, Mario I. Fernandez ^{2,3,*}, Cecilia Vial³, Patricio Valdebenito⁴, Eduardo Chaparro⁴, Karena Espinoza², Annemarie Ziegler³, Alberto Bustamante², and Susana Eyheramendy^{1,5}

¹Department of Statistics, Faculty of Mathematics, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

²Department of Urology, Clínica Alemana, Santiago, Chile

³Center for Genetics and Genomics, Faculty of Medicine, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

⁴Department of Urology, Hospital Regional, Antofagasta, Chile

⁵Faculty of Engineering and Sciences, Universidad Adolfo Ibañez, Peñalolén, Santiago, Chile

*Corresponding author: E-mail: mfernandez@alemana.cl.

Accepted: July 29, 2019

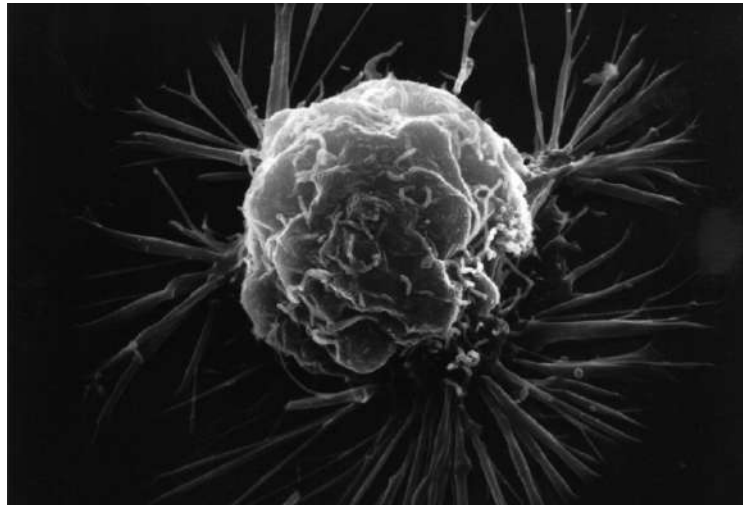
Cáncer de Vejiga - Carcinogénesis

- Interacción de

Susceptibilidad genética

+

Exposición a agentes ambientales

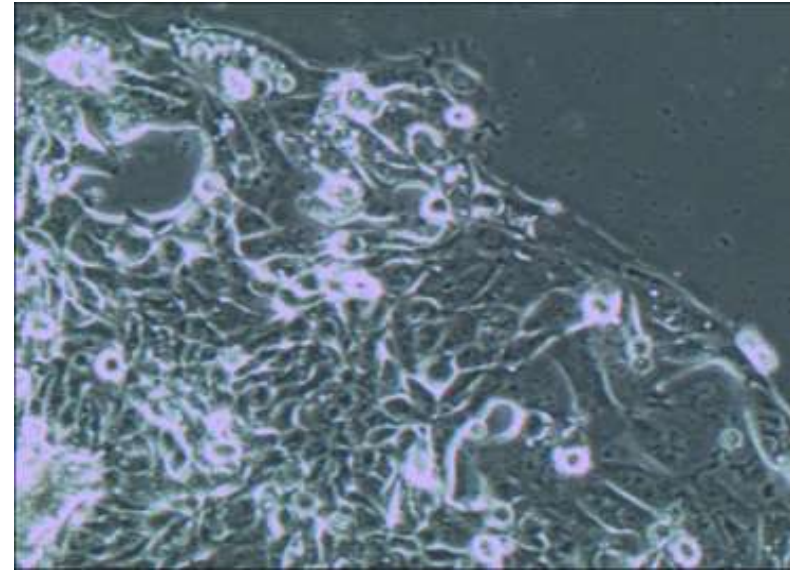
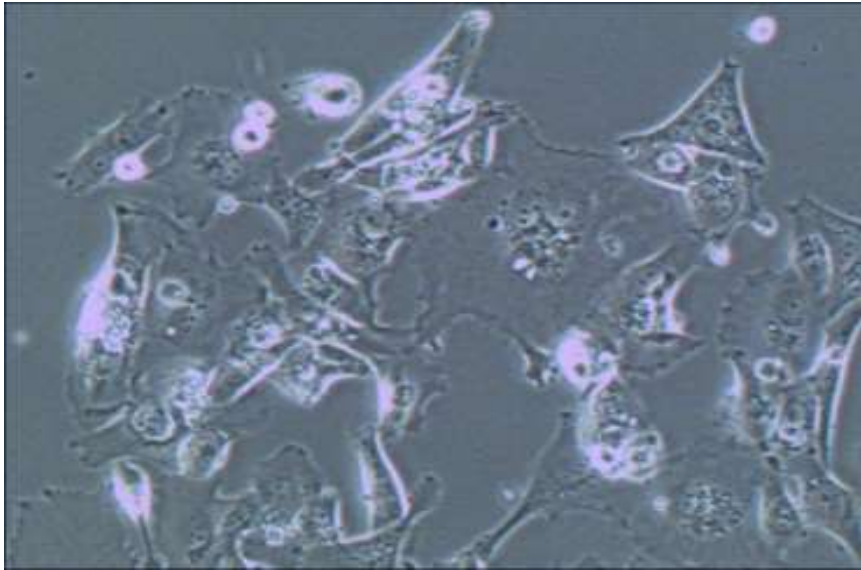


Estudio del CV asociado a arsénico

- No existen herramientas/modelos para evaluación de terapias en CV asociado a arsénico
- Escasa información de comportamiento clínico
- ➔ Desarrollo de líneas celulares y expansión con modelo murino
 - Caracterización molecular de CV asociado a arsénico
 - Identificación de nuevos **biomarcadores tumorales**
- ➔ Proyecto en curso en nuestro centro

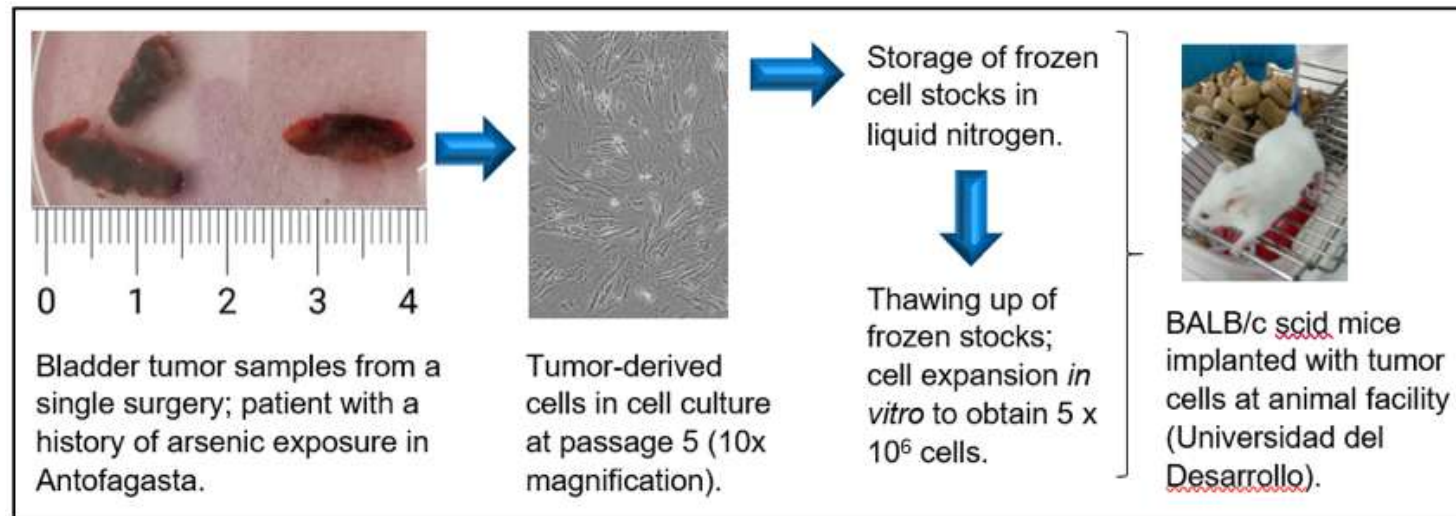
Lineas celulares de CV asociado a arsénico

- Muestras de tejido de pacientes de Antofagasta y Santiago



Modelo animal PDX (*patient-derived xenograft*)

- Expansión de tumores de vejiga
- Establecimiento de sistemas celulares aptos para almacenamiento y análisis funcionales
- Identificación de transcriptos tumor-específicos y alteraciones genéticas relevantes
- Prueba de drogas antineoplásicas *in vivo*

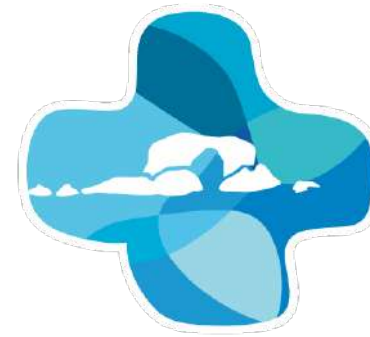


Conclusiones 2

- **Cáncer de Vejiga asociado a arsénico es un problema relevante de salud pública en el Norte de Chile**
- **Es necesario investigar y caracterizar mejor el CV asociado a arsénico**
- **Grupos de alto riesgo** debieran ser definidos en base a **factores genéticos y ambientales**

Agradecimientos

- Hospital Regional Antofagasta
 - Eduardo Chaparro, MD
 - Patricio Valdebenito, MD
 - Carolina Echeverría, EU
- ICIM – CAS – UDD
 - Cecilia Vial, PhD
 - Annemarie Ziegler, PhD
 - Lorena Lobos, PhD
 - Gabriela Repetto, MD
- Facultad de Matemáticas Universidad Católica
 - Susana Eyheramendy, PhD
 - Lucas Vicuña, PhD



HOSPITAL
DR. LEONARDO GUZMÁN
ANTOFAGASTA



Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



CLÍNICA
Alemana®

