

Cáncer colorrectal. Variantes génicas en la vía de señalización BMP y ancestría en población mexicana

Jorge Haro-Santa-Cruz,¹ Valentina Colistro,² Sergio Cárdenas-Cadena,³ Pedro Luna-Pérez,⁴

Irma S. García-González,⁵ Mónica Sans,⁶ Ángel Carracedo,⁷ Raquel Cruz,⁷

Edmundo Castelán-Maldonado,⁴ Carlos Murillo-Martínez,³ Yolanda Jaramillo-Rodríguez,⁸

Gissela Borrego-Soto,³ Pablo Ruiz-Flores,¹ Rocío Ortiz-López³ y Augusto Rojas-Martínez^{3*}

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Coahuila, México; ²Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ³Universidad Autónoma de Nuevo León, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Nuevo León, México; ⁴Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ⁵Unidad Médica de Alta Especialidad 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Nuevo León, México; ⁶Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ⁷Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España;

⁸Unidad Médica de Alta Especialidad 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Coahuila, México

Resumen

Introducción: Variantes génicas relacionadas con la vía de señalización de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP2, BMP4, GREM1, SMAD7) se han asociado a cáncer colorrectal, principalmente en poblaciones caucásicas. **Objetivo:** Describir la asociación de variantes en miembros de la vía BMP en población mexicana, caracterizada por su ancestría indoamericana y caucásica. **Métodos:** Se realizó el genotipado de 1000 casos de cáncer colorrectal y 1043 individuos de control reclutados en la Ciudad de México, Monterrey y Torreón mediante la plataforma Sequenom. Con análisis univariados y multivariados se estudiaron las asociaciones entre cáncer colorrectal y variantes. **Resultados:** Las variantes rs4444235, rs12953717 y rs4939827 replicaron la asociación con la neoplasia ($p \leq 0.05$). La ascendencia caucásica mostró asociación con el tumor. **Conclusiones.** El estudio mostró las asociaciones entre cáncer colorrectal y las variantes SMAD7 y BMP4, así como con el componente caucásico de la mezcla étnica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Estudio de asociación. México. Polimorfismos de nucleótido simple. Proteínas morfogenéticas óseas.

Colorectal cancer. Genetic variants in BMP signaling pathway and ancestry in the Mexican population

Abstract

Introduction: Genetic variants related to bone morphogenetic proteins (BMP2, BMP4, GREM1, SMAD7) signaling pathway have been associated with colorectal cancer, mainly in Caucasian populations. **Objective:** To describe the association of variants in members of the BMP signaling pathway in a Mexican population, characterized by its indigenous American and Caucasian ancestry. **Methods:** Genotyping of 1,000 colorectal cancer cases and 1,043 control individuals recruited in Mexico City, Monterrey, and Torreón was carried out using the Sequenom platform. Associations between colorectal cancer and variants were studied with univariate and multivariate analyses. **Results:** Variants rs4444235, rs12953717 and rs4939827 replicated

*Correspondencia:

Augusto Rojas-Martínez

E-mail: augusto.rojasmtz@tec.mx

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-05-2022

Fecha de aceptación: 09-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000185

Gac Med Mex. 2022;158:419-424

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

the association with the neoplasm ($p \leq 0.05$). Caucasian ancestry showed association with the tumor. **Conclusions:** The study replicated the associations between colorectal cancer and SMAD7 and BMP4 variants, with an association being observed with the Caucasian component of the ethnic mix.

KEYWORDS: Colorectal cancer. Association study. Mexico. Single-nucleotide polymorphisms. Bone morphogenetic proteins.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más prevalente en el mundo. La incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal en México ascienden a 10.6 y 5.4/100 000 habitantes, respectivamente.¹ El CCR es una enfermedad compleja que abarca desde la transformación de la mucosa normal, hasta una neoplasia maligna en múltiples etapas que altera diversos mecanismos genéticos y epigenéticos de la vías de señalización.² Estudios de ligamiento génico y de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) han identificado variantes comunes y raras relacionadas con más de 50 genes que confieren riesgo de CCR.³ Las variantes comunes pueden conferir diferentes magnitudes de riesgo en las distintas poblaciones debido a diferencias en frecuencias alélicas, factores ambientales, etcétera.^{4,5} Estudios en poblaciones europeas y asiáticas han demostrado asociaciones entre CCR y polimorfismos de nucleótido simple (SNP, *single nucleotide polymorphism*) implicados en la vía de señalización TGF-β/BMP, que involucran a *TGFB1*, *SMAD7*, *BMP4*, *BMP2*, *GREM1*, etcétera.^{6,7} Es importante comprender los efectos de estos SNP en CCR en poblaciones latinoamericanas.⁸

Realizamos un estudio de casos y controles de sujetos de tres ciudades mexicanas para analizar las asociaciones entre CCR y las variantes rs12953717, rs4939827, rs11874392, rs961253, rs4779584, rs11632715 y rs4444235, seleccionadas después de revisar los SNP relacionados con CCR en estudios de asociación del genoma completo en población española, debido a la contribución de este componente étnico en la población mexicana.^{7,9-12}

Métodos

El estudio fue aprobado por los comités de ética de cada institución participante:

- Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, HU-UANL (BI10-003).
- Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS (R-2012-785-032)

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (CMN2012-001).

Se dispuso de 1000 muestras de ADN extraído de sangre periférica de pacientes con reporte patológico de CCR y de 1043 muestras de control. Las muestras de ADN fueron recolectadas entre diciembre de 2010 y agosto de 2012 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México (74.6 %); Unidad Médica de Alta Especialidad 25 del IMSS y HU-UANL en Monterrey, Nuevo León (22.7 %); Unidad de Medicina Familiar 16 y Unidad Médica de Alta Especialidad 71 del IMSS, así como Hospital Universitario de Torreón, Coahuila (2.7 %). Las muestras de control se reclutaron en Ciudad de México, Monterrey y Torreón (72.6, 25.9 y 1.5 %, respectivamente).

El cuestionario clínico incluyó datos de edad, sexo, patología, antecedentes familiares, datos socioeconómicos y factores de riesgo para estudiar variables externas y estratificar los resultados. Según los estándares de la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se definió como índice de masa corporal > 30 . Se excluyeron los casos sospechosos sin informes de patología, así como los casos y controles con antecedentes familiares de CCR, para controlar los efectos de variantes de alta penetrancia relacionadas con el tumor. Se incluyeron sujetos con antecedentes familiares de neoplasias no relacionados con CCR. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

El ADN genómico de las muestras de sangre periférica se aisló con el kit Wizard® (Promega, Madison, Wisconsin). Con la plataforma Sequenom® (San Diego, California) se realizó el genotipado de las variantes SNP de rs4444235 (cromosoma 14q22.2, SNP intergénico cerca del extremo 5' de *BMP4*); rs4779584 y rs11632715 (cromosoma 15q13.3, SNP intergénicos entre *SCG5* y *GREM1*); rs12953717, rs4939827 y rs11874392 (cromosoma 18q21, SNP intrónicos en *SMAD7*); y rs961253 (cromosoma 20p12.3, SNP intergénico cerca del extremo 5' de *BMP2*).

El tamaño muestral se calculó considerando la frecuencia de alelos menores reportada en los controles,

con lo cual se logró una potencia superior a 0.99 y un nivel de significación de 0.05. Se describieron las principales características demográficas de la muestra y se analizaron las diferencias significativas de las categorías de cada variable entre casos y controles mediante las pruebas chi cuadrada y ANOVA. La totalidad de los análisis y las representaciones gráficas se realizaron con el programa R versión 3.6.1.¹³

Se estudiaron desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles. Se probaron las asociaciones entre CCR y las variantes rs4444235, rs4779584, rs11632715, rs4939827, rs12953717 y rs961253 mediante regresión logística univariada, y se estimaron los valores de razones de momios (RM). Para los modelos logísticos univariados se utilizó la condición caso/control como variable de respuesta (dicotómica) y cada uno de los polimorfismos como únicas variables explicativas.

Debido a la probable relevancia biológica para el fenotipo canceroso, también se realizaron análisis de regresión logística múltiple para cada SNP versus CCR y covariables, incluyendo en el modelo cada SNP (codificados bajo el modelo *log-add*) y las covariables seleccionadas (sexo, edad, obesidad, antecedentes no familiares de CCR, sedentarismo y ancestría). La significación se evaluó en función de los valores de p de dos colas después de la corrección por prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, considerando valores de $p \leq 0.05$ como significativos en todos los análisis, los cuales se realizaron con el programa PLINK.¹⁴

La ancestría individual se evaluó utilizando el programa ADMIXTURE versión 1.3.1,¹⁵ usando un subconjunto de 31 000 SNP del microarreglo Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0, con una muestra de 1712 sujetos (831 casos y 881 controles).⁸ Se establecieron tres poblaciones ancestrales para el análisis de la población mexicana.¹⁶ Estos análisis incluyeron muestras de ascendencia europea y africana de HAPMAP¹⁷ así como muestras de nativos americanos.¹⁸ Se obtuvo la ascendencia individual de las muestras mexicanas y se incluyó el valor de la ascendencia europea como covariable en el análisis multivariado mencionado.

Resultados

Todas las variantes mostraron equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto la variante rs11874392 (gen *SMAD7*), que se descartó para los estudios posteriores. Los análisis bivariados de CCR y cada

covariable de riesgo no genético mostraron asociaciones de CCR con el sexo (a favor de los varones), edad avanzada, obesidad, antecedentes familiares de cáncer no colorrectal, sedentarismo y ascendencia (Tabla 1 y Figura 1). Los análisis de ancestría mostraron una diferencia de proporciones de ascendencia europea entre casos y controles (42.2 y 38.4 %, respectivamente). Esa diferencia se complementó con una mayor ascendencia indoamericana en los controles (Figura 1). La ascendencia africana no mostró diferencias entre casos y controles. Estos resultados son consistentes con la mayor incidencia de CCR en europeos que en pobladores originarios de América, y la significación justificó incluir a la ancestría como covariable en los análisis multivariados.

Los análisis de asociación, poscorrección de Bonferroni, mostraron asociación entre CCR y las variantes rs4444235 (cercana a *BMP4*), rs4939827 y rs12953717 (variantes intrónicas de *SMAD7*). Las variantes restantes no mostraron asociación posterior a la corrección (Tabla 2). Después de ajustar las covariables, la regresión logística múltiple confirmó la asociación de CCR con las mismas variantes de *BMP4* y *SMAD7* (Tabla 3).

Discusión

Este estudio replica las asociaciones de CCR con las variantes rs4939827 y rs12953717 localizadas en *SMAD7* y la variante rs4444235 cercana a *BMP4*, y corrobora las asociaciones entre CCR y genes de la vía de señalización TGF-β/BMP reportada en poblaciones caucásicas y asiáticas, con lo cual se constata la relevancia biológica de estos polimorfismos comunes en la susceptibilidad a CCR.^{19,20} No se observaron asociaciones de CCR con otras variantes estudiadas (*BMP2* y *GREM1*), posiblemente por las diferencias de frecuencias alélicas prevalentes en los mexicanos resultantes del mestizaje.²¹

Las variantes intrónicas de *SMAD7* mostraron mayor relevancia. Los valores de asociación y de RM de rs12953717 son similares a los reportados por Ho et al., Slattery et al., Pittman et al. y Broderick et al., quienes establecieron que el alelo T, que disminuye la expresión del gen, es un alelo de riesgo de CCR.^{4,11,22,23} El alelo protector C fue más prevalente en la población analizada, a diferencia de las poblaciones caucásicas y de la base de datos 1000 Genomes Project.^{11,22,24-27} La variante T se asocia significativamente a tumores rectales ($p = 0.002$,

Tabla 1. Asociaciones entre covariables no genéticas y cáncer colorrectal en población mexicana

Variable	Afectados		No afectados		Total		RM	IC 95 %	p
	n	%	n	%	n	%			
Sexo									
Hombre	521	52.1	658	63.15	1179	57.74	0.6347	0.53-0.75	< 0.0001
Mujer	479	47.9	384	36.8	863	42.26			
Edad (años)									
< 20	6	0.6	76	7.29	82	4.02			
21-30	24	2.4	373	35.8	397	19.44			
31-40	94	9.4	291	27.93	385	18.85	3.638	3.27-4.04	< 0.0001
41-50	195	19.5	198	19	393	19.25			
51-60	336	33.6	84	8.06	420	20.57			
60-70	343	34.3	18	1.73	361	17.68			
> 70	2	0.2	2	0.19	4	0.20			
Obesidad	203	20.8	63	6.05	266	13.2	4.087	3.03-5.50	< 0.0001
Estilo de vida sedentario	299	30.5	384	36.89	683	33.81	0.753	0.62-0.90	0.003
Antecedentes familiares de cáncer no colorrectal	561	50.7	342	33.7	903	42.02	2.024	1.69-2.42	< 0.0001

Tabla 2. Resultados de la regresión logística univariada entre polimorfismos de nucleótido simple y cáncer colorrectal en población mexicana

Cromosoma	SNP	FAM Afectados	FAM No afectados	FAM Todos	A1	A2	RM	L95	U95	p*	p ajustada**
14q22.2 (<i>BMP4</i>)	rs4444235	0.272	0.224	0.2477	T	C	1.287	1.117	1.482	0.0004749	0.003799
15q13.3 (<i>GREM1</i>)	rs4779584	0.305	0.280	0.2925	T	C	1.135	0.9915	1.3	0.06638	0.531
15q13.3 (<i>GREM1</i>)	rs11632715	0.389	0.391	0.3905	G	Un	0.9854	0.8677	1.119	0.8212	1
18q21.1 (<i>SMAD7</i>)	rs4939827	0.298	0.242	0.27	T	C	1.318	1.148	1.514	8.94E-05	0.0007156
18q21.1 (<i>SMAD7</i>)	rs12953717	0.264	0.209	0.2365	T	C	1.346	1.165	1.554	5.352E-05	0.0004281
20p12.3 (<i>BMP2</i>)	rs961253	0.512	0.480	0.4963	C	Un	1.141	1.008	1.292	0.03768	0.3015

*Valores brutos. **Valores ajustados por la prueba de Bonferroni.

A1: alelo 1; A2: alelo 2; C: citosina; FAM: frecuencia alélica menor; G: guanina; L95: límite inferior del intervalo de confianza de 95%; NO: no observado; RM: razón de momios; SNP: single nucleotide polymorphism; T: timina; límite superior del intervalo de confianza de 95%.

RM = 4.85).²⁶ Pittman *et al.* y Slattery *et al.* obtuvieron resultados similares cuando ajustaron sus estudios con las covariables edad, sexo y antecedentes familiares.^{11,22} También se ha observado que la asociación entre rs12953717 y el riesgo de CCR puede modificarse con el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, el tabaquismo, el índice de masa corporal y el historial de pólipos.²⁸ Respecto a la variante rs4939827 también se ha reportado un efecto genético considerable en cáncer rectal en portadores del alelo T.^{26,29} De nuevo, se observan diferencias en las frecuencias alélicas: el alelo protector C es más prevalente en la población mexicana que la reportada en 1000 Genomes Project.²⁴

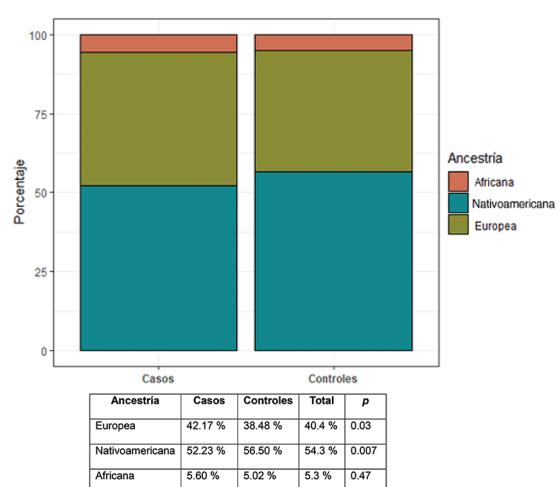
La proteína SMAD7 es un antagonista de la vía de señalización TGF-β que interfiere con el ensamblaje del complejo SMAD2/SMAD4 y afecta las respuestas inflamatorias dependientes de NF-κB.^{30,31} SMAD7 es un modulador de las acciones inflamatorias y tróficas del TGF-β en la mucosa intestinal y su expresión alterada por variantes intrónicas puede explicar su papel en el CCR.^{30,31}

También hay asociación entre rs4444235 (*locus BMP4*) y CCR (Tablas 2 y 3). Los componentes de la señalización BMP involucrados en el riesgo de CCR podrían comprender otros genes como *SMAD4*, *BMPR1A*, *GREM1*, *BMP2* y *LAMA7*.³² Existen variantes causales de CCR que no involucran la vía BMP/

Tabla 3. Análisis de regresión logística múltiple ajustando por sexo, edad, obesidad, estilo de vida sedentario, antecedentes familiares y ascendencia para el cáncer no colorrectal en población mexicana

Cromosoma	SNP	A1	RM	L95	U95	p	p ajustada
14q22.2 (<i>BMP4</i>)	rs4444235	T	1.285	1.102	1.498	0.001344	0.01076
15q13.3 (<i>GREM1</i>)	rs4779584	T	1.145	0.9874	1.328	0.07311	0.5849
15q13.3 (<i>GREM1</i>)	rs11632715	G	0.9627	0.8368	1.108	0.5947	1
18q21.1 (<i>SMAD7</i>)	rs4939827	T	1.317	1.133	1.531	0.0003339	0.001882
18q21.1 (<i>SMAD7</i>)	rs12953717	T	1.342	1.147	1.57	0.0002353	0.002671
20p12.3 (<i>BMP2</i>)	rs961253	C	1.149	1.003	1.317	0.04584	0.3667

A1: alelo 1; C: citosina; G: guanina; L95: límite inferior del intervalo de confianza de 95%; RM: razón de momios; SNP: single nucleotide polymorphism; T: timina; U95: límite superior del intervalo de confianza de 95%.

**Figura 1.** Proporciones de ancestría en casos y controles.

SMAD y que están relacionadas con los genes *APC* y *CDH1* y algunos miembros de la vía Wnt.³³

Para evaluar el papel de la ancestría en el riesgo de CCR, se incluyó la ascendencia europea como covariable (Tabla 3). Nuevamente, las variantes rs4444235, rs4939827 y 12953717 mostraron significación después de ajustar las covariables, lo que apoya la consistencia de las asociaciones encontradas.

Conclusiones

El estudio replica datos reportados para poblaciones caucásicas y asiáticas y refuerza la relevancia biológica de variantes comunes de *SMAD7* y *BMP4* en la susceptibilidad a CCR en una población mestiza. El análisis multivariado con covariables corroboró asociaciones que se encontraron en el análisis simple. Finalmente, el análisis multivariado mostró que las asociaciones de las variantes de *SMAD7* y

BMP4 con CCR son consistentes y confieren riesgo de CCR en nuestra población.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por el Programa Séptimo Marco de la Comisión Europea, proyecto número 223 678, con el título “Genetic study of Common Hereditary Bowel Cancers in Hispania and the Americas”, a nombre de Ian Tomlinson, Ángel Carracedo y Luis Carvajal.

Agradecimientos

Los autores reconocen a los pacientes y voluntarios que participaron en el estudio, así como a las enfermeras y estudiantes voluntarios que ayudaron con el reclutamiento de pacientes. También agradecemos el apoyo técnico del Centro Nacional de Genotipado (CEGEN-PRB2) de Santiago de Compostela, España.

Conflictos de intereses

Los autores del trabajo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses relacionado con el tema del artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Global Cancer Observatory [Internet]. Francia: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Fleming M, Ravula S, Tatishev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:153-173.
3. Colorectal cancer [Internet]. GWAS Central; 2022.
4. Ho JW, Choi SC, Lee YF, Hui TC, Cherny SS, García-Barceló MM, et al. Replication study of SNP associations for colorectal cancer in Hong Kong Chinese. *Br J Cancer.* 2011;104:369-375.
5. Ma X, Zhang B, Zheng W. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: Comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. *Gut.* 2014;63:326-336.
6. Valle L. Genetic predisposition to colorectal cancer: Where we stand and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9828-9849.
7. Tomlinson IPM, Carvajal-Carmona LG, Dobbins SE, Tenesa A, Jones AM, Howarth K, et al. Multiple common susceptibility variants near BMP pathway loci GREM1, BMP4, and BMP2 explain part of the missing heritability of colorectal cancer. *PLoS Genet.* 2011;7:2-12.
8. Colistro V, Mut P, Hidalgo PC, Carracedo A, Quintela I, Rojas-Martínez A, et al. Differential admixture in Latin American populations and its impact on the study of colorectal cancer. *Genet Mol Biol.* 2020;43:1-9.
9. Fernández-Rozadilla C, de Castro L, Clofent J, Brea-Fernández A, Bessa X, Abulí A, et al. Single nucleotide polymorphisms in the wnt and bmp pathways and colorectal cancer risk in a Spanish cohort. *PLoS One.* 2010;5:1-9.
10. Fernández-Rozadilla C, Palles C, Carvajal-Carmona L, Peterlongo P, Nici C, Veneroni S, et al. BMP2/BMP4 colorectal cancer susceptibility loci in northern and southern European populations. *Carcinogenesis.* 2013;34:314-318.
11. Slattery ML, Herrick J, Curtin K, Samowitz W, Wolff RK, Caan BJ, et al. Increased risk of colon cancer associated with a genetic polymorphism of SMAD7. *Cancer Res.* 2010;70:1479-1485.
12. Alidoust M, Hamzehzadeh L, Khorshid-Shamshiri A, Afzaljavan F, Kerachian MA, Fanipakdel A, et al. Association of SMAD7 genetic markers and haplotypes with colorectal cancer risk. *BMC Med Genomics.* 2022;15:1-9.
13. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Dinamarca: The R Foundation; 2015 Feb 10. Disponible en: <https://www.r-project.org>
14. Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience.* 2015;4:1-16.
15. Alexander DH, Novembre J, Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res.* 2009;19:1655-1664.
16. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Skorka M, Contreras AV, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 2014;344:1280-1285.
17. The International HapMap Project Web Site. [Recurso retirado: NCBI retiring HapMap Resource; 2016 Jun 16. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/]
18. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernández-López JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:8611-8616.
19. Zeng C, Matsuda K, Jia WH, Chang J, Kweon SS, Xiang YB, et al. Identification of susceptibility loci and genes for colorectal cancer risk. *Gastroenterology.* 2016;150:1633-1645.
20. Peters U, Jiao S, Schumacher FR, Hutter CM, Aragaki AK, Baron JA, et al. Identification of genetic susceptibility loci for colorectal tumors in a genome-wide meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;144:799-807.
21. Martínez-Fierro ML, Beuten J, Leach RJ, Parra EJ, Cruz-López M, Rangel-Villalobos H, et al. Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet.* 2009;54:504-509.
22. Pittman AM, Narango S, Webb E, Broderick P, Lips EH, van Wezel T, et al. The colorectal cancer risk at 18q21 is caused by a novel variant altering SMAD7 expression. *Genome Res.* 2009;19:987-993.
23. Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, Webb E, Howarth K, Rowan A, et al. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk. *Nat Genet.* 2007;39:1315-1317.
24. 1000 Genomes Project [Internet]. The International Genome Sample Resource; 2022. Disponible en: <http://www.internationalgenome.org/data>
25. Von Holst S, Picelli S, Edler D, Lenander C, Dalén J, Hjern F, et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. *Br J Cancer.* 2010;103(4):575-580.
26. Mates IN, Jinga V, Csiki IE, Mates D, Dinu D, Constantin A, et al. Single nucleotide polymorphisms in colorectal cancer: Associations with tumor site and TNM stage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:45-52.
27. Hoskins JM, Ong PS, Keku TO, Galanko JA, Martin CF, Coleman CA, et al. Association of eleven common, low-penetrance colorectal cancer susceptibility genetic variants at six risk loci with clinical outcome. *PLoS One.* 2012;7:3-8.
28. Jiang X, Castelao JE, Vandenberg D, Carracedo A, Redondo CM, Conti DV, et al. Genetic Variations in SMAD7 are associated with colorectal cancer risk in the colon cancer family registry. *PLoS One.* 2013;8:1-8.
29. Fortini BK, Tring S, Plummer SJ, Edlund CK, Moreno V, Bresalier RS, et al. Multiple functional risk variants in a SMAD7 enhancer implicate a colorectal cancer risk haplotype. *PLoS One.* 2014;9:e111914.
30. Nakao A, Afrakhte M, Morén A, Nakayama T, Christian JL, Heuchef R, et al. Identification of Smad7, a TGF-β-inducible antagonist of TGF-β signalling. *Nature.* 1997;389:631-635.
31. Lee YS, Kim JH, Kim ST, Kwon JY, Hong S, Kim SJ, et al. Smad7 and Smad6 bind to discrete regions of Pellino-1 via their MH2 domains to mediate TGF-β1-induced negative regulation of IL-1R/TLR signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393:836-843.
32. Tomlinson IPM, Webb E, Carvajal-Carmona L, Broderick P, Howarth K, Pittman AM, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet.* 2008;40:623-630.
33. Houlston RS, Webb E, Broderick P, Pittman AM, Di Bernardo MC, Lubbe S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer. *Nat Genet.* 2008;40:1426-1435.