

Polimorfismos en *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, y *GSTM3* y cáncer de mama en el noreste de México

Diana Daniela Castañeda Martínez^a, Lidia Valeria Jaramillo Castillo^a, Yareth Gopar Cuevas^a, Marta Ortega Martínez^a, Ricardo Cerda Flores^b, Gilberto Jaramillo Rangel^{a*}, Hugo Barrera Saldaña^c

^a Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

^b Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Gonzalitos 1500 Norte, C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

^c Vitagénesis S.A. de C.V., y Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

* gjaramillorangel@yahoo.com.mx

Palabras clave: polimorfismos, cáncer de mama, noreste de México.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con más frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo¹. Aunque los mecanismos que conducen a cáncer de mama no están del todo comprendidos, es evidente que tanto factores genéticos como del medio ambiente participan en el desarrollo de esta enfermedad². Las glutatión S-transferasas (GSTs) pertenecen a una familia de enzimas involucrada en la desintoxicación de carcinógenos y en el metabolismo de varios compuestos bioactivos³. Varios de los genes que codifican para esas enzimas son polimórficos y algunos de los genotipos resultantes han sido asociados en ciertas poblaciones con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama^{4, 5}. El objetivo de este trabajo fue el de investigar si existe alguna asociación entre polimorfismos de los genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, y *GSTM3* y el riesgo de padecer cáncer de mama en sujetos del noreste de México.

Parte experimental

El grupo de pacientes incluyó 243 mujeres con cáncer de mama comprobado histológicamente que recibían quimioterapia en el Hospital Universitario "Dr. José E. González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León y en el Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ambos hospitales están localizados en Monterrey, Nuevo León, México y son centros de referencia para pacientes con cáncer de mama de todo el noreste del país. El grupo control incluyó 118 sujetos sin historia previa de cualquier tipo de cáncer o alguna otra enfermedad letal. Se aisló ADN genómico de sangre periférica utilizando el sistema QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante, o utilizando la solución tampón de lisis TSNT (Triton 1%, duodecil sulfato de sodio 1%, NaCl 100 mM, Tris-HCl 10 mM, pH 8.0, EDTA 1 mM) seguido por una extracción con fenol-cloroformo y precipitación con etanol. El análisis de los polimorfismos se llevó a cabo utilizando el microarray PHARMAchip® DNA (Progenika Biopharma S.A., Derio, España) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se analizó un polimorfismo por delección en *GSTM1* y *GSTT1*, un polimorfismo por transición de base en el codón 105 (Ile/Val) en *GSTP1*, y los alelos silvestre (*A) y variante (*B) de *GSTM3*, los cuales difieren por una delección de tres pares de bases en el

intrón 6. Se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas entre los grupos paciente y control utilizando la prueba exacta de tablas de contingencia RxC. Se calcularon los odds ratios (ORs) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para determinar si había asociaciones significativas.

Resultados y discusión

La población se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg para los marcadores analizados. El 48.5% de los pacientes y el 30.1% de los sujetos control presentaron delección de *GSTM1*. Se encontró un riesgo mayor de padecer cáncer de mama asociado con la delección de *GSTM1* (OR=2.19; IC 95%=1.50-3.21; p=0.001). La delección de *GSTT1* se observó en 13.2% y 19.1% de casos y controles, respectivamente. Por otra parte, el 43.4% de los casos y el 44.9% de los controles fueron heterocigotos y el 32.6% de los casos y el 25.4% de los controles fueron homocigotos para el polimorfismo *GSTP1* Ile105Val. Finalmente, cuando se analizó *GSTM3*, el 14.4% de los casos y el 12.8% de los controles presentó el genotipo *A/*B, mientras el 1.7% de los casos y el 0.0% de los controles presentó el genotipo *B/*B. No se observó asociación entre los polimorfismos de *GSTT1*, *GSTP1*, y *GSTM3* y el riesgo de padecer cáncer de mama.

Conclusiones

La delección de *GSTM1* estuvo asociada con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Estos hallazgos podrían utilizarse en la personalización del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en nuestra población.

Referencias

1. Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.M.; Ferlay, J.; Ward, E.; Forman, D. CA Cancer J. Clin. **2011**, 61, 69-90.
2. Sarmanová, J.; Susová, S.; Gut, I.; Mrhalová, M.; Kodet, R.; Adánek, J.; Roth, Z.; Soucek, P. Eur. J. Hum. Genet. **2004**, 12, 848-854.
3. Coles, B.F.; Kadlubar, F.F. Biofactors **2003**, 17, 115-130.
4. Sohail, A.; Kanwal, N.; Ali, M.; Sadia, S.; Masood, A.L.; Ali, F.; Iqbal, F.; Crickmore, N.; Shaikh, R.S.; Sayyed, A.H. Environ. Toxicol. Pharmacol. **2013**, 35, 143-153.
5. Ramalinho, A.C.; Fonseca-Moutinho, J.A.; Breitenfeld, L. Mol. Cell. Biochem. **2011**, 355, 265-271.