

Polimorfismo en la región 3' no traducida del gen timidilato sintasa y el riesgo de padecer cáncer de mama en el noreste de México

Yareth Gopar Cuevas^a, Marta Ortega Martínez^{a*}, Ricardo Cerda Flores^b, Gilberto Jaramillo Rangel^a, Hugo Barrera Saldaña^c

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

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

^cVitagénesis 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.

*martaortega69@yahoo.com.mx

Palabras clave: timidilatosintasa, 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. Algunos estudios sugieren que la interacción entre polimorfismos genéticos y el estilo de vida y/o factores ambientales, podría proporcionar una explicación plausible para la presentación de una proporción muy alta de los casos de cáncer de mama².

La enzima timidilato sintasa (TYMS) es un factor clave en el proceso de síntesis del ADN³. En un número pequeño de estudios se ha investigado un polimorfismo de delección/inserción de 6 pares de bases en la región 3' no traducida (3'-UTR) del gen *TYMS* y su asociación con el cáncer de mama⁴⁻⁶. El objetivo de este trabajo fue determinar si existe una asociación entre el polimorfismo *TYMS* 3'-UTR y el riesgo de padecer cáncer de mama en una población del noreste de México.

Parte experimental

El grupo de pacientes incluyó 243 mujeres con cáncer de mama confirmado 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 del polimorfismo se llevó a cabo utilizando el microarreglo PHARMACHIP® DNA (ProgenikaBiopharma S.A., Derio, España) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se analizaron las diferencias en las frecuencias genotípicas entre los pacientes y controles con una tabla de 2x2 y una prueba de chi cuadrada (χ^2) de Pearson. Para investigar si las frecuencias alélicas estaban

en equilibrio de Hardy-Weinberg, éstas se analizaron con una prueba de χ^2 . Se calcularon los odds ratios (ORs) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para evaluar la fuerza de las asociaciones encontradas. En todos los análisis, las diferencias se consideraron significativas cuando los valores de p fueron < 0.05.

Resultados y discusión

La población se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg para el marcador analizado. En comparación al genotipo homocigoto *del/del*, se encontró un riesgo mayor de padecer cáncer de mama asociado con la presentación del genotipo homocigoto *ins/ins* (OR = 2.52, 95% IC = 1.24–5.13) y con el genotipo heterocigoto *del/ins* (OR = 2.04, 95% IC = 1.00–4.14). Se encontró una mayor presencia del alelo *ins* en los pacientes con cáncer de mama que en los controles (p = 0.030).

Conclusiones

Encontramos que en sujetos del noreste de México hay una asociación entre el polimorfismo *TYMS* 3'-UTR y el riesgo de padecer cáncer de mama. La identificación de la variabilidad interindividual en los polimorfismos de *TYMS* podría ser utilizada para personalizar el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama.

Referencias

1. DeSantis, C. E.; Bray, F.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Anderson, B. O.; Jemal, A. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. **2015**, 24, 1495-1506.
2. Sarmanová, J.; Šušová, S.; Gut, I.; Mrhalová, M.; Kodet, R.; Adánek, J.; Roth, Z.; Soucek, P. Eur. J. Hum. Genet. **2004**, 12, 848-854.
3. Rustum, Y. M.; Harstrick, A.; Caos, S.; Vanhoefer, U.; Yin, M. B.; Wilke, H.; Seeber, S. Clin. Oncol. **1997**, 15, 389-400.
4. Naushad S. M.; Pavani, A.; Rupasree, Y.; Divyaa, S.; Deepti, S.; Digumarti, R. R.; Gottumukkala, S. R.; Prayaga, A.; Kutala, V. K. Mol. Carcinog. **2012**, 51, E32-E41.
5. Jakubowska, A.; Gronwald, J.; Menkiszak, J.; Górski, B.; Huzarski, T.; Byrski, T.; Toloczko-Grabarek, A.; Gilbert, M.; Edler, L.; Zapatka, M.; Eils, R.; Lubiński, J.; Scott, R.J.; Hamann, U. Breast. Cancer. Res. Treat. **2010**, 119, 201-211.
6. Akisik, E.; Dalay, N. J. Clin. Lab. Anal. **2007**, 21, 97-102.