

## Polimorfismo C3435T en el gen *MDR1* y el riesgo de padecer cáncer de mama en el noreste de México

Patricia Anaíd Torres Cantú<sup>a</sup>, Vanessa Lizeth Gutiérrez Dávila<sup>a</sup>, Marta Graciela Ortega Martínez<sup>a</sup>, Ricardo Martín Cerda Flores<sup>c</sup>, Gilberto Jaramillo Rangel<sup>a\*</sup>, Hugo Alberto Barrera Saldaña<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>b</sup> Vitagénesis S.A. de C.V., Boulevard Puerta del Sol 1005, Colonia Colinas de San Jerónimo, C.P. 64630, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>c</sup> Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Dr. José Eleuterio González 1500, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

\*gjaramillorangel@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** cáncer de mama, gen de resistencia a multidrogas 1 (*MDR1*), polimorfismo *MDR1* C3435T, 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 mundo<sup>1</sup>. El gen de resistencia a multidrogas 1 (*MDR1*) codifica una fosfogluco proteína, la cual funciona como una bomba celular de flujo transmembranal para expulsar diversos carcinógenos y toxinas<sup>2,3</sup>. En algunas poblaciones se ha observado que el polimorfismo C3435T en el exón 26 del gen *MDR1* puede limitar la actividad de desintoxicación de dicha proteína y ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama<sup>4-6</sup>. El objetivo de este trabajo fue determinar si existe una asociación entre el polimorfismo *MDR1* C3435T 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 del polimorfismo se llevó a cabo utilizando el microarreglo PHARM Achip® DNA (Progenika Biopharma S.A., Derio, España) siguiendo las instrucciones del fabricante. El equilibrio de Hardy-Weinberg se analizó con una prueba de chi cuadrada ( $\chi^2$ ). Se analizaron las diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas entre los pacientes y controles con una tabla de 2x2 y con una prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Se calcularon los odds ratios (ORs) con un intervalo de confianza (IC) del 95% para

calcular la fuerza de asociación entre el polimorfismo y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. En todos los análisis, la diferencia se consideró significativa cuando los valores de p fueron < 0.05.

### Resultados y discusión

La distribución del genotipo *MDR1* C3435T presentó una desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg en los pacientes (p = 0.048), pero no en el grupo control (p = 0.350). Hubo un aumento significativo del riesgo de padecer cáncer de mama asociado con los genotipos CT y CC en comparación con el genotipo TT (OR = 1.88, IC 95%: 1.04-3.39, p = 0.033 para TT vs. CT; OR = 2.91, IC 95%: 1.48-5.74, p = 0.001 para TT vs. CC). También se encontró un aumento significativo del riesgo de padecer cáncer de mama asociado con el alelo C (OR = 1.59, IC 95%: 1.16-2.18, p = 0.003).

### Conclusiones

Encontramos que en sujetos del noreste de México hay una asociación entre el polimorfismo *MDR1* C3435T y el riesgo de padecer cáncer de mama. Estos hallazgos podrían utilizarse en la personalización del diagnóstico y el 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. Mizutani, T.; Masuda, M.; Nakai, E.; Furumiya, K.; Togawa, H.; Nakamura, Y.; Kawai, Y.; Nakahira, K.; Shinkai, S.; Takahashi, K. Curr. Drug. Metab. **2008**, 9, 167-174.
3. Chufan, E.E.; Sim, H.M.; Ambudkar, S.V. Adv. Cancer Res. **2015**, 125, 71-96.
4. Kimchi-Sarfaty, C.; Oh, J.M.; Kim, I.W.; Sauna, Z.E.; Calcagno, A.M.; Ambudkar, S.V.; Gottesman, M.M. Science. **2007**, 315, 525-528.
5. Hemauer, S.J.; Nanovskaya, T.N.; Abdel-Rahman, S.Z.; Patrikeeva, S.L.; Hankins, G.D.; Ahmed, M.S. Biochem. Pharmacol. **2010**, 79, 921-925.
6. Zubor, P.; Lasabova, Z.; Hatok, J.; Stanclova, A.; Danko, J. Oncol. Rep. **2007**, 18, 211-217.