Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

SNP C677T del gen metilentetrahidrofolatoreductasa y cáncer de mama en mujeres mexicanas*

Calderón-Garcidueñas, Ana Laura; Cerda-Flores, Ricardo Martín; Castruita-Ávila, Ana Lilia; González-Guerrero, Juan Francisco; Barrera-Saldaña, Hugo Alberto

SNP C677T del gen metilentetrahidrofolatoreductasa y cáncer de mama en mujeres mexicanas*
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 55, núm. 6, 2017
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457753402019
Sin licencia.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aportaciones originales

SNP C677T del gen metilentetrahidrofolatoreductasa y cáncer de mama en mujeres mexicanas*

C677T-SNP of methylenetetrahydrofolate reductase gene and breast cancer in Mexican women

Ana Laura Calderón-Garcidueñas
Universidad Veracruzana, México

Ricardo Martín Cerda-Flores
Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Ana Lilia Castruita-Ávila
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Juan Francisco González-Guerrero
Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Hugo Alberto Barrera-Saldaña
Vitagénesis SA de CV, México
dendrite13@gmail.com

Redalyc: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457753402019

Recepción: 24 Agosto 2016
Aprobación: 26 Septiembre 2016

Resumen:

Existen genes de susceptibilidad de baja penentrancia, como el gen de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), que participan en la progresión del cáncer de mama (CM). El cáncer es resultado de interacciones genéticas, ambientales y epigenéticas. Estos genes deben ser estudiados en el contexto del medio ambiente, ya que los resultados pueden variar de una población a otra, incluso dentro del mismo país. El objetivo fue analizar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo C667T del gen de la MTHFR en pacientes mestizos mexicanos con CM y controles del noreste de México.
Métodos: se estudiaron 243 pacientes y 118 mujeres sanas. El análisis del polimorfismo se realizó con una microarreglo de ADN. Una vez que se obtuvo la frecuencia del polimorfismo, la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg se llevó a cabo para los genotipos. Se utilizó chi cuadrada para comparar la distribución de frecuencias.
Resultados: la frecuencia de los alelos en los pacientes fue: C = 0.5406, T = 0.4594 y en los controles C = 0.5678, T = 0.4322. El genotipo en pacientes con CM fue: C / C = 29.9%, C / T = 48.3% y T / T = 21.8. La distribución en los controles fue: C / C = 31.4%, C / T = 50.8%, T / T = 17.8% (chi cuadrada 0.77, p = 0.6801).
Conclusiones: en este estudio no se observó relación entre el SNP MTFHR C667T y el riesgo de CM. Al parecer la contribución de este polimorfismo al CM en México varía dependiendo de varios factores tanto genéticos como ambientales.

Palabras clave: Penetrancia, Predisposición Genética a la Enfermedad, Neoplasias de la Mama, Mujeres, México.

Abstract:

Low-penetrance susceptibility genes such as 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) have been considered in the progression of breast cancer (BC). Cancer is a result of genetic, environmental and epigenetic interactions; therefore, these genes should be studied in environmental context, because the results can vary between populations and even within the same country. The objective was to analyze the allelic and genotypic frequencies of the MTHFR C667T SNP in Mexican Mestizo patients with BC and controls from Northeastern Mexico.

Notas de autor

dendrite13@gmail.com

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Methods: 243 patients and 118 healthy women were studied. The analysis of the polymorphism was performed with a DNA microarray. Once the frequency of the polymorphism was obtained, Hardy-Weinberg equilibrium test was carried out for the genotypes. Chi square test was used to compare the distribution of frequencies.
Results: The allele frequency in patients was: C = 0.5406; T = 0.4594 and in controls C = 0.5678, T = 0.4322. Genotype in BC patients was: C / C = 29.9%, C / T = 48.3% and T / T = 21.8. The distribution in controls was: C / C = 31.4%, C / T = 50.8%, T / T = 17.8% (chi squared 0.77, $p = 0.6801$).
Conclusions: Northeastern Mexican women in this study showed no association between MTFHR C667T SNP and the risk of BC. It seems that the contribution of this polymorphism to BC in Mexico varies depending on various factors, both genetic and environmental.

Keywords: Penetrance, Genetic Predisposition to Disease, Breast Neoplasms, Women, Mexico.

El cáncer de mama (CM) es el resultado de la interacción entre factores ambientales, hormonales y genéticos. Únicamente entre el 2 y el 10% de los casos de CM tiene un patrón de herencia familiar. [1] Por otro lado, existen genes de susceptibilidad de baja penetrancia que contribuyen al desarrollo del cáncer. [2] El gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es un gen de susceptibilidad con baja penetrancia [3] que codifica para una enzima clave que cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato. Los folatos tienen un rol clave en la estabilidad del genoma, ya que intervienen en la síntesis y reparación del DNA y en su metilación. [2] El gen que codifica para la MTHFR se localiza en el cromosoma 1p36.3 y es muy polimórfico. Los dos polimorfismos más comunes están asociados con actividad enzimática deficiente: C677T (rs1801133) y A1298C (rs1801131). El polimorfismo MTHFR C677T se caracteriza por la substitución de la citosina (C) por timina (T) en la posición 677 del gen MTHFR. El genotipo homocigoto MTHFR 677 TT resulta en un 30% de actividad enzimática in vitro comparada con el tipo salvaje CC; esta proteína con menor eficiencia enzimática conduce a niveles elevados de homocisteína plasmática y menor disponibilidad de folatos en el plasma. [2]

Por otro lado, la frecuencia del alelo T tiene un patrón variable dependiendo de la población de origen. [4,5,6] El cuadro I muestra la distribución de genotipos homocigotos y heterocigotos en diferentes poblaciones control. [7,8] Parece haber un gradiente dependiente de la latitud en la frecuencia del alelo T en la población europea y asiatica del este. Los habitantes de la península itálica y los de la bahía de Bohai (China) tienen la frecuencia más elevada del alelo T (50%), mientras que cerca del Ecuador la frecuencia es baja (menos del 10%). [9] En México se han observado algunas variaciones regionales en la frecuencia del alelo T (cuadro I). Además de las variaciones en la frecuencia de este alelo, algunos estudios han encontrado que el polimorfismo MTHFR 677 TT se asocia con un riesgo elevado de CM, especialmente en población asiática. [2] Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta asociación. [10] Consideramos que es importante determinar la participación de este polimorfismo en el desarrollo del CM en diferentes poblaciones. [11] Con base en esto analizamos la frecuencia genotípica del polimorfismo MTHFR C667T en mujeres mexicanas con CM y controles del noreste de México.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Frecuencias	Cáncer de mama		Controles		Chi cuadrada	*p*
Genotipo	*f*	%	*f*	%		
C / C	70	29.9	37	31.4	0.77	0.6801
C / T	113	48.3	60	50.8		
T / T	51	21.8	21	17.8		
Chi cuadrada del equilibrio de Hardy-Weinberg	0.18		0.15			
Alelo						
C	0.5406		0.5678			
T	0.4594		0.4322			

CUADRO I
Distribución alélica y genotípica del polimorfismo C677T-MTHFR en controles

Métodos

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación y de ética de las instituciones participantes. Las pacientes y los controles firmaron una carta de consentimiento informado y el estudio se apegó al código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración del Helsinki).

Participantes

En cuanto a las pacientes, se incluyeron 243 mujeres con CM (confirmado con análisis histológico). Las pacientes recibieron diagnóstico y tratamiento en dos instituciones: El Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Centro Universitario contra el Cáncer, del Hospital Universitario "Dr. José E González ", perteneciente a la Universidad Autónoma de Nuevo León.

En cuanto a los controles se incluyeron 118 mujeres en el grupo control sin historia de cáncer.

Genotipado

El DNA genómico se obtuvo de las muestras de sangre periférica con el QIA amp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc. Mexico City, Mx). El análisis del polimorfismo MTHFR C677T SNP se realizó con el microarreglo de DNA PHARMAchip®, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Progenika Biopharma SA, Derio, España). Los perfiles homocigoto (CC/TT) y heterocigoto (CT) del polimorfismo se determinaron con la ayuda del programa bioinformático incluido en el escáner láser designado para leer el PHARMAchip (Innopsys, Carbone, Francia).

Análisis estadístico

Una vez que se obtuvieron las frecuencias de los polimorfismos, se llevó a cabo la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg para los genotipos. La prueba de chi cuadrada se utilizó para comparar la distribución de las frecuencias en pacientes y controles. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Statistical Program for the Social Sciences (SPSS, version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Las pacientes y los controles tenían edades similares. El rango de edad osciló entre 40 y 60 años. La mayoría de las pacientes con CM tenían neoplasias en etapa IIB y IIIB. Las frecuencias alélicas en pacientes fueron:

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

C = 0.5406, T = 0.4594 y en controles C = 0.5678, T = 0.4322. La distribución genotípica en pacientes con CM fue: C/C = 29.9%, C/T = 48.3% y T/T = 21.8. La distribución en controles fue: C/C = 31.4%, C/T = 50.8%, T/T = 17.8% y las frecuencias alélicas fueron C = 0.567 y T = 0.432 (chi cuadrada 0.77, p = 0.6801) (cuadro I).

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo MTHFR C667T en mujeres con CM y en controles (cuadro II).

Frecuencias	Cáncer de mama		Controles		Chi cuadrada	*p*
Genotipo	*f*	%	*f*	%		
C / C	70	29.9	37	31.4	0.77	0.6801
C / T	113	48.3	60	50.8		
T / T	51	21.8	21	17.8		
Chi cuadrada del equilibrio de Hardy-Weinberg	0.18		0.15			
Alelo						
C	0.5406		0.5678			
T	0.4594		0.4322			

CUADRO II
Frecuencias alélicas y genotípicas del SNP MTHFR-C677T en mujeres mexicanas con cáncer de mama y controles

Discusión

Se sabe desde hace algún tiempo que la deficiencia de folato afecta la estabilidad del DNA e incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma. [12] Existen varios mecanismos involucrados. Un mecanismo incluye la metilación anormal del DNA. La remetilación de homocisteína a metionina requiere de un donador de metilos (5-metil THF). La metionina se convierte a S-adenosilmetionina, que es el donador universal de metilos para DNA, RNA y proteína. Si la enzima que cataliza la conversión de 5,10-metilen-THF a 5-metilen-THF es disfuncional, se presenta una depleción de 5-metil THF y de S-adenosilmetionina, lo que conduce a la hipometilación del DNA y a la activación oncogénica. Otro mecanismo es la alteración de la síntesis y la reparación del DNA. El 5,10-metilen-THF es donador de metilos para la conversión de uracilo a timina, que se requiere en la síntesis y reparación del DNA. Si no hay grupos metilo disponibles para transformar el uracilo a timina, entonces el uracilo se incorpora equivocadamente en el DNA; esto conduce a rupturas de la cadena de DNA o bien a mutación génica. [13] La deficiente función de la enzima MTHFR tiene un papel en la carcinogénesis. Sin embargo, en este estudio no se observó diferencia significativa entre pacientes y controles en la distribución de alelos en el polimorfismo C667T. No hay una explicación definitiva del porqué el polimorfismo C667T en algunas poblaciones es un factor de riesgo para CM, [14] mientras que en otras no parece contribuir a la aparición de esa enfermedad. [15] Los mexicanos son mestizos, el resultado de una mezcla de europeos (especialmente españoles), amerindios y africanos, con contribución variable de estos componentes dependiendo de las regiones geográficas donde predominan ciertos asentamientos. [16] En nuestra población control del noreste de México (25° 40′ N) las frecuencias del genotipo TT y del alelo T fueron de 17.8% y 0.43, respectivamente. Un estudio en la región central del país (20° 30′ N) (Morelos, Tlaxcala, Puebla, Hidalgo y Querétaro) mostró en población control una frecuencia del 19.3% del genotipo TT y una frecuencia alélica T de 0.49, muy similar a lo reportado en nuestro estudio. Otro estudio en la ciudad de México (19° 24' N) reportó hallazgos similares. [17] Sin embargo, un estudio reciente en residentes mestizos mexicanos del área metropolitana de Guadalajara (20° 40′ N) en la región occidental del país, mostró solamente un 10% de homocigotos TT y una frecuencia alélica T de 0.300, significativamente diferente de otros estudios que se basaron en población mexicana. [18] Estos hallazgos en la población control en diferentes regiones del país confirman la variabilidad geográfica del genotipo TT

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

en un país latinoamericano, como había sido demostrado previamente en Europa y Asia. [9,19] Parece que la distribución del genotipo TT y la frecuencia del alelo T están influenciadas por diferentes factores, entre los que se incluyen la selección natural y diversos factores ambientales, especialmente la radiación UV y la latitud. [9] Aunque los factores genéticos son importantes, se sabe que los niveles del ácido fólico están influenciados por la dieta y los hábitos de nutrición, especialmente el consumo de vegetales verdes. La dieta básica del mexicano incluye tortillas. La ingesta diaria de seis tortillas fortificadas aporta suficiente ácido fólico incluso para prevenir defectos del tubo neural. [20] También la disponibilidad de vegetales verdes en México es mucho mejor que en otros países. Es posible que al menos en algunas regiones del país, los factores dietéticos puedan disminuir el efecto del polimorfismo en el desarrollo de CM en las mujeres del noreste de México. Es importante enfatizar que el análisis poblacional debe hacerse tomando en cuenta la frecuencia de los homocigotos TT, la influencia del ambiente (alimentos y exposición a tóxicos) y los factores epigenéticos. [2] En países grandes como México, es posible observar, como en este caso, una variación en la prevalencia del genotipo TT y una diferente contribución del polimorfismo al CM. Es muy importante que la comunidad médica esté enterada de los efectos en carcinogénesis que una dieta deficiente en folatos puede ocasionar para establecer las medidas preventivas correspondientes.

Conclusiones

En este estudio, las mujeres mexicanas del noreste del país no mostraron asociación entre el polimorfismo SNP- MTFHR C667T y el riesgo de CM. La contribución de este polimorfismo al CM depende de la interacción de factores genéticos, ambientales y epigenéticos.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al Instituto Mexicano del Seguro Social y al Hospital Universitario de la UANL las facilidades prestadas para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. Breast Cancer (Auckl) 2014;8:145-55.
2. Li K, Li W, Dong X. Association of 677 C.T (rs1801133) and 1298 A.C (rs1801131) Polymorphisms in the MTHFR Gene and Breast Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis Based on 57 Individual Studies. PLoS ONE 2014; 9(6): e71290.
3. Akram M, Malik FA, Kayani MA. Mutational analysis of the MTHFR gene in breast cancer patients of Pakistani population. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13 (4):1599-603.
4. Nitsche-V F, Alliende-R MA, Santos-M JL , Pérez-B F, Santa María-V L, Hertrampf-D E et al. Frecuencia del polimorfismo C677T de la 5, 10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en mujeres chilenas madres de afectados con espina bífida y en controles normales. Rev Méd Chile 2003;131(12):1399-404.
5. García-Robles R, Ayala-Ramírez PA, Villegas VE, Salazar M, Bernal J, Núñez F et al. Estudio del polimorfismo MTHFR C677T en recién nacidos con cardiopatías congénitas aisladas, en una población colombiana Univ. Med. Bogotá (Colombia) 2011;52(3):269-77.
6. Sánchez-Urbina R, Galaviz-Hernández C, Sierra-Ramírez A, Rangel-Villalobos H, Torres-Saldúa R, Alva-Espinoza C, et al. Polimorfismo 677CT del gen de la metilentetradihidrofolato reductasa y cardiopatías congénitas aisladas en población mexicana. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(2):158-63.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

7. Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain. Nutrition. 2011;27(9):925-30.

8. Diakite B, Tazzite A, Hamzi K, Jouhadi H, Nadifi S. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer risk in Moroccan women. African Health Science. 2012;204- 209.

9. Yafei W, Lijun P, Jinfeng W, Xiaoying Z. Is the prevalence of MTHFR C677T polymorphism associated with ultraviolet radiation in Eurasia? J of Hum Genet. 2012;57,780-6.

10. Weiwei Z, Liping C, Dequan L. Association between dietary intake of folate, vitamin B6, B12 & MTHFR, MTR Genotype and breast cancer risk. Pak J Med Sci. 2014;30(1):106-10.

11. Lajin B, Alhaj Sakur A, Ghabreau L, Alachcar A. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes with breast cancer risk in Syrian women. Tumour Biol. 2012; 33(4):1133-9.

12. Zhang XF, Liu T, Li Y, Li S. Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk. Genet Mol Res. 2015;14 (4),16425-30.

13. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94:3290-5.

14. Zara-Lopes T, Gimenez-Martins AP, Nascimento-Filho CH, Castanhole-Nunes MM, Galbiatti-Dias AL, Padovani-Júnior JA, et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. Genet Mol Res. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028222. Disponible en http://www.geneticsmr.com/sites/default/files/articles/year2016/vol15-2/pdf/gmr8222_1.pdf

15. Batschauer AP, Cruz NG, Oliveira VC, Coelho FF, Santos IR, Alves MT, et al. HFE, MTHFR, and FGFR4 genes polymorphisms and breast cancer in Brazilian women. Mol Cell Biochem. 2011;357(1-2):247-53.

16. Ruiz-Linares A, Adhikari K, Acuña-Alonzo V, Quinto-Sanchez M, Jaramillo C, Arias W, et al. Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. PLoS Genet. 2014;10(9): e1004572.

17. Hernández-Guerrero C, Romo-Palafox I, Díaz-Gutiérrez MC, Iturbe-García M, Texcahua-Salazar A, Pérez-Lizaur AB. Prevalence of metilentetrahidrofolate reductase C677T polymorphism, consumption of vitamins B6, B9, B12 and determination of lipidic hydroperoxides in obese and normal weight Mexican population. Nutr Hosp. 2013;28(6):2142-50.

18. Ramos-Silva A, Figuera LE, Soto-Quintana OM, Puebla-Pérez AM, Ramirez-Patiño R, Gutiérrez-Hurtado I, et al. Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with breast cancer in a Mexican population. Genet Mol Res. 2015;14:4015-26.

19. Yang B, Liu Y, Li Y, Fan S, Zhi X, Lu X, et al. Geographical Distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G Gene Polymorphisms in China: Findings from 15357 Adults of Han Nationality. PloS ONE. 2013;8(3):e57917.

20. Hamner HC, Tinker SC. Fortification of corn masa flour with folic acid in the United States: an overview of the evidence. Ann N Y Acad Sci. 2014;1312:8-14.

Notas

* **Declaración de conflicto de interés**: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Información adicional

Pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29190865

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Enlace alternativo

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/544/2653 (pdf)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto