



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS

Para obtener el título
LICENCIATURA EN MEDICINA

ASOCIACIÓN DEL GEN MTHFR Y SUS
POLIMORFISMOS CON CÁNCER DE MAMA EN
POBLACIÓN LATINA

Médico pasante:

Perla Meneses Sánchez

Director experto:

D en C. Martha Elba González Mejía

Director metodológico:

D en C. Enrique Torres Rasgado

Puebla de Zaragoza, Puebla Agosto del 2018

AGRADECIMIENTOS

“Lo fácil ya lo hice, lo difícil lo estoy haciendo, lo imposible me tardaré pero lo lograré”. He repetido esta frase incontables veces a lo largo de mi carrera, en momentos difíciles principalmente, pero he podido superar esos momentos gracias al apoyo de las personas que he encontrado en este camino, y por ello quiero expresar mi agradecimiento.

Debo agradecer principalmente a la **D.C. Martha Elba González Mejía** por haberme dado la oportunidad de participar en su equipo de trabajo de Jóvenes investigadores, por involucrarme en el mundo de la investigación y por enseñarme la importancia de la presentación de un buen trabajo. También por brindarme su confianza, paciencia y transmitirme sus conocimientos a lo largo de estos años, por contribuir en mi formación como médico y como persona logrando desarrollar mi sentido de responsabilidad y juicio; realmente no tengo palabras para expresar mi gratitud.

Le agradezco de igual manera al **D.C. Leonardo M. Porchia** por su paciencia y apoyo en la realización de artículos que han sido publicados y por transmitirme sus conocimientos y enseñanzas. Realmente agradezco de manera conjunta a ambos doctores ya que sin ellos no sería lo que ahora: un médico con altas expectativas en la investigación con ánimos de continuar trabajando de manera conjunta para futuros proyectos.

Quiero agradecer al **D.C. Enrique Torres Rasgado** por otorgarme su conocimiento, apoyo, tiempo y disponibilidad para el desarrollo de esta tesis. También al **D.C. Ricardo Pérez Fuentes** por su tiempo y apoyo para la colaboración a esta tesis.

Así mismo agradezco a **Samantha Hernández García, Gabriela Vázquez Marroquín, Alejandra del Ángel Soto** por contribuir a la realización de esta tesis y colaboración de los artículos generados, igualmente al equipo de jóvenes investigadores por el apoyo otorgado. En especial agradezco a mi hermana **Celeste Meneses Sánchez** quien me apoyo y acompañó en momentos difíciles, sin ti este año no hubiera sido una de las mejores experiencias de mi carrera.

A la **Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado** y al **Dr. José Luis Gándara Ramírez** por mantener los programas de divulgación científica como lo es “Haciendo la ciencia y Jóvenes Investigadores en la BUAP” en donde participe en diversas ocasiones y me permitió concluir mi primera investigación derivada del proyecto: Identificación de Genes asociados a Cáncer en Población Latina.

Al **cuerpo de investigación académico CA-160 FACMED** por su apoyo al proyecto: D.C. Ricardo Pérez Fuentes, D.C. Enrique Torres Rasgado, D.C. Martha Elba González Mejía

A mi madre **Eva Sánchez De Gante** quien no solo es mi amiga, si no mi motor para continuar adelante, sin su apoyo, sus consejos y su ayuda no hubiera podido terminar este arduo camino que recorrí. A mi padre **Abelardo Meneses Curiel** por su apoyo académico incondicional y por su sacrificio para otorgarme los recursos necesarios para mi desarrollo profesional. A mi novio **Victor Hugo Gonzalez Izalde** por darme los ánimos necesarios y la tranquilidad que en muchos momentos me hizo falta.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. ANTECEDENTES.....	8
3.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	8
3.1.1. DEFINICIÓN DE CÁNCER	8
3.1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE CÁNCER	8
3.1.2.1. Mundial.....	8
3.1.2.2. México.....	9
3.1.3. TIPOS MÁS FRECUENTES DE CÁNCERES POR GÉNERO.....	9
3.1.3.1. Varones.....	9
3.1.3.2. Mujeres.....	10
3.1.4. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA.....	11
3.1.5. INCIDENCIA Y PREVALENCIA CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO.....	11
3.1.6. FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA.....	12
3.1.6.1. Histopatológica.....	12
3.1.6.2. Heterogeneidad Genética.....	13
3.1.7. CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.....	13
3.1.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA.....	15
3.1.8.1. Diagnóstico Clínico.....	15
3.1.8.2. Diagnostico por imagenología.....	15
3.1.8.3. Diagnóstico histopatológico.....	16
3.1.8.4. Diagnóstico molecular.....	16
3.1.9. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA	
3.1.9.1. Factores no modificables.....	16
3.1.9.2. Factores modificables	19
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	21
3.2.1. FOLATO.....	21
3.2.1.1. Estructura química.....	21
3.2.1.2. Regulación del Metabolismo del Folato.....	22

3.2.2. METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR), GEN ENCARGADO DEL METABOLISMO DEL FOLATO.....	23
3.2.2.1. Polimorfismos C677T.....	24
3.2.2.2. Polimorfismos A1298C.....	24
3.2.3. ENFERMEDADES RELACIONADAS A MUTACIONES DEL GEN MTHFR.....	25
3.2.3.1. Enfermedades de la Sangre.....	25
3.2.3.2. Complicaciones en el embarazo.....	25
3.2.3.3. Enfermedades cardiovasculares.....	26
3.2.3.4. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo.....	26
3.2.3.5. Cáncer.....	26
3.2.3.5.1. Cáncer de colon.....	27
3.2.3.5.2. Leucemias y linfomas.....	27
3.2.4. FOLATO Y CÁNCER DE MAMA.....	27
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
5. OBJETIVOS.....	30
5.1. Objetivo general.....	30
5.2. Objetivos específicos.....	30
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
6.1. Diseño de estudio.....	8
6.2. Ubicación espacio- temporal.....	8
6.3. Estrategia de trabajo.....	31
6.4. Muestreo.....	32
6.4.1. Definición de la unidad de población.....	32
6.4.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo.....	32
6.4.2.1. Criterios de inclusión.....	32
6.4.2.2. Criterios de exclusión.....	32
6.4.2.3. Criterios de eliminación.....	33
6.4.3. Diseño y tipo de muestreo.....	33
6.4.4. Tamaño de la muestra.....	33
6.5. Definición de las variables y escalas de medición.	33

6.6. Método de recolección de datos.....	35
6.6.1. Generación de base de datos general.	35
6.6.2. Análisis de sesgo y extracción de datos.....	36
6.7. Diseño estadístico.....	36
6.7.1. Hipótesis estadística.....	36
6.7.2. Pruebas estadísticas.....	37
7. RESULTADOS.....	39
8. DISCUSIÓN.....	50
9. CONCLUSIONES.....	52
10. BIBLIOGRAFÍA.....	53
11. ANEXOS.....	58

1. RESUMEN

Introducción: Previos estudios han demostrado una dependencia étnica del gen Metilenotetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) y sus polimorfismos C677T y A1298C en población caucásica y asiática. En población latina se han examinado estos polimorfismos y la susceptibilidad al desarrollo de cáncer de mama sin obtener ningún resultado conciso, por lo que el objetivo de este análisis es analizar el efecto de estos polimorfismos y la susceptibilidad para desarrollar cáncer de mama en población latina.

Métodos: Las bases de datos PubMed, EBSCO, Scopus y LILACS (base específica latina) fueron utilizadas para realizar la búsqueda de estudios que determinaran la asociación entre los polimorfismos de MTHFR y la susceptibilidad de cáncer de mama en los latinos hasta noviembre de 2017. Términos específicos de búsqueda fueron diseñados para el gen y los polimorfismos de estudio, cáncer de mama y población latina. Distribuciones de genotipo fueron extraídas y dependiendo del nivel de heterogeneidad fueron determinadas por la prueba de Q base de ψ^2 y la prueba de I², efectos de modelos fijos o efectos de modelos aleatorios y éstos se utilizaron para calcular los odds-ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los modelos genéticos heterocigoto, homocigoto, dominante, recesivo y alélico. Ningún sesgo de publicación fue detectado por la prueba de Begg Mazumdar y prueba de Egger.

Resultados: De las 280 publicaciones encontradas con los términos diseñados en esta búsqueda, solo 9 estudios cumplieron los criterios de inclusión de casos y controles con datos completos: 9 estudios para el polimorfismo C677T y 5 estudios para el polimorfismo A1298C. El polimorfismo C677T, mostró un riesgo elevado en el modelo homocigoto (OR = 1.42, IC del 95%: 1.05 – 1.92), en el modelo dominante (OR = 1.16, IC del 95%: 1.02-1.31), en el modelo recesivo (OR = 1.33, IC del 95%: 1.01-1.75) y el modelo alélico (OR = 1.17, IC del 95%: 1.03-1.33, $p < 0.01$). No se determinó ninguna asociación entre el polimorfismo A1298C y el riesgo a desarrollar cáncer de mama.

Conclusión: Los resultados indicaron que para los latinos, el polimorfismo C677T se asocia con un riesgo significativo del desarrollo a cáncer de mama, mientras que el polimorfismo de A1289C no confiere susceptibilidad.

2. INTRODUCCION

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En América Latina, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado, con más de 150.000 casos nuevos cada año (1). La asociación entre la exposición del paciente a la radiación ultravioleta y radiación ionizante, carcinógenos químicos, biológicos y dietéticos han sido identificados como factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama (2). Una enzima clave con influencias dietéticas asociada en el desarrollo de cáncer de mama es Metileno tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) (3). Esta enzima es codificada por el gen de la MTHFR en el cromosoma 1 y juega un papel importante para la reducción de 5, 10-metil tetrahidrofolato a 5-metil tetrahidrofolato. La 5-metil tetrahidrofolato es utilizada por la homocisteína y cobalamina generando metionina, cuya función de metilación promueve la expresión de ciertos oncogenes y la supresión de genes supresores de tumores (4).

Por lo que MTHFR proporciona un enlace clave entre el consumo de ácido fólico y la regulación de oncogenes asociados con desarrollo de cáncer (5). Dos polimorfismos (mutaciones puntuales) han demostrado afectar la actividad enzimática de la MTHFR. El polimorfismo C677T (Ala222Val, rs1801133) situado en el exón 4, disminuye la actividad enzimática en un 66% para el genotipo homocigoto. Mientras que polimorfismo A1298C (Glu429Ala, rs1801131) situado en el exón 7 disminuye la actividad enzimática en un 48% (6). Portadores estos polimorfismos MTHFR C677T y A1298C mostraron asociación con el desarrollo de cáncer de mama. Interesantemente estos polimorfismos parecen tener una dependencia étnica (7).

En población asiática, el polimorfismo C677T se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, comparado con el polimorfismo A1298C. En población caucásica, el polimorfismo A1298C se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y no el polimorfismo C677T (8). Diversas revisiones sistemáticas han intentado dilucidar el efecto, ya sea la determinación de efectos perjudiciales o ningún efecto en absoluto, en diversas etnias, sin embargo ninguno de estos estudios incluye población latina. Cabe mencionar que si existen estudios en población latinoamericana que han examinado el riesgo asociado de estos dos polimorfismos de MTHFR y el cáncer de mama, mostrando resultados contradictorios.

Por ello el objetivo de este estudio es identificar la asociación de las mutaciones MTHFR C677T y A1298C y el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en población latina.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES.

3.1.1. DEFINICIÓN DEL CÁNCER.

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo. Esta patología es el resultado del crecimiento celular incontrolado con propagación de células anormales capaces de infectar otros tejidos desencadenando la muerte de un individuo (9)

3.1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE CÁNCER.

3.1.2.1. Mundial.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad del mundo con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70% en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035. (10)

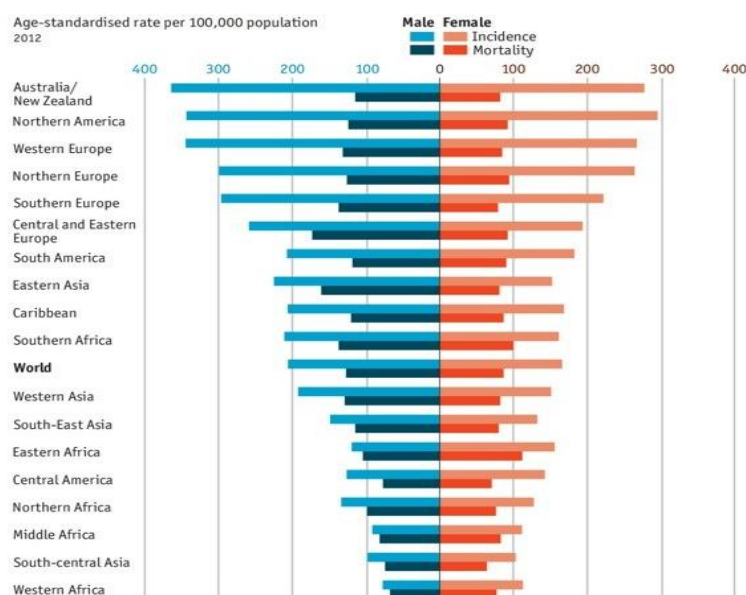


Figura 1. Incidencia y mortalidad de cáncer en el mundo. (11)

Es la principal causa de muerte a nivel mundial; en el 2015 se calcula que provocó 8.8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cancer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788 000 defunciones), cáncer colorrectal (774,000 muertes), cáncer gástrico (754,000 defunciones) y de mama (571,000 muertes). (12)

3.1.2.2. México.

México posee una tasa de incidencia mucho menor al realizar la comparación con otras regiones a nivel mundial; sin embargo, se puede observar una mortalidad similar, lo que nos puede indicar la falta de recursos para la detección entre otros factores (Figura 1). Durante el lapso de 2011 a 2016, dos de cada 100,000 habitantes de 0 a 17 años fallecieron anualmente por un tumor de órganos hematopoyéticos. Entre los jóvenes de 18 a 29 años, mueren tres de cada 100,000 hombres contra dos de cada 100,000 mujeres por esta causa. Tres de cada 10 muertes por cáncer en la población de 30 a 59 años, son consecuencia del cáncer en órganos digestivos. Para la población de 60 y más años, cuatro de cada 10 defunciones por cáncer en mujeres se deben a tumor en órganos digestivos, contra tres de cada 10 en varones, por la misma causa. (13)

3.1.3. TIPOS MÁS FRECUENTES DE CÁNCERES.

En el 2015, 8.8 millones de muertes fueron atribuidas a esta patología. (14) La Asociación Panamericana de la Salud ha reportado que los cánceres con más alta incidencia son: cáncer de mama (en mujeres) y cáncer prostático (en hombres), los canceres pulmonar, hepático, colorectal (para ambos sexos). En países subdesarrollados la supervivencia es de 30-45%, en contraste con países plenamente desarrollados donde es 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer y a un tratamiento óptimo. (10)

3.1.3.1. En Varones.

El cáncer de próstata es el tipo más frecuente de cáncer en el varón y su incidencia aumenta con la edad, hasta el punto de que se estima que a la edad de 80 años el 80% de los hombres habrán tenido este tipo de cáncer (Figura 2). Según datos de 2012 aportados en el informe de la Sociedad Española de Oncología, en términos de incidencia le siguen al cáncer de próstata

el colorrectal, de pulmón y estómago, de igual manera se reportan cáncer de vejiga, de laringe, linfomas, leucemias y el melanoma. (15)

3.1.3.2. En mujeres.

En cuanto a las mujeres, el 15.4% de las defunciones por tumores malignos correspondió a cáncer de mama, el 9.9% a cáncer de cuello y el 5.9% a cáncer de ovario (Figura 2). El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad. De acuerdo a cifras del INEGI del año para el año 2014 en México se registran 28.75 nuevos casos por cada 100 mil mujeres de ≥ 20 años. (16) Incluso se calcula que cada nueve minutos se detecta un nuevo caso, por lo que existen más de 60,000 mujeres de 14 años y más con este padecimiento. (17)

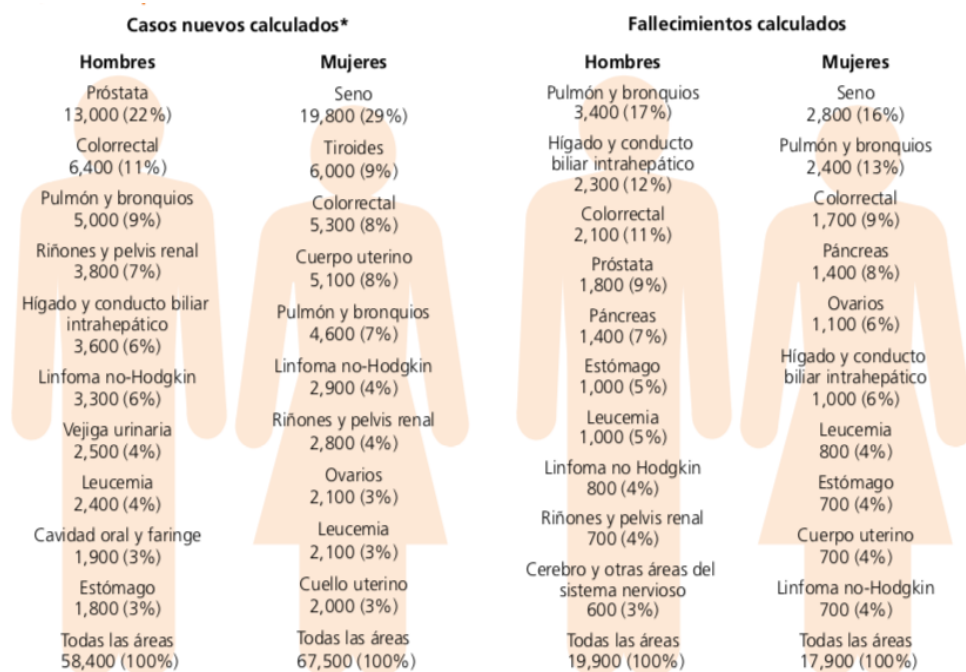


Figura 2. Incidencia y Prevalencia de Cáncer por órgano, mostrando los nuevos casos de cáncer y fallecimientos para hispanos. (18)

3.1.4. DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por proliferación anormal y la multiplicación incontrolable de células tumorales encontradas en los ductos y lobulillos del tejido mamario. En hombres y mujeres el cáncer de mama más común es el cáncer ductal. (9)

3.1.5. INCIDENCIA Y PREVALENCIA CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO.

Castrezana 2017 realizó un análisis; a partir del año 2000, que permitió identificar y delimitar doce entidades que, de manera sostenida, presentaron las tasas más altas de mortalidad y morbilidad del cáncer de mama a lo largo de doce años, destacando los estados de Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, San Luis Potosí, Jalisco y Nuevo León. También se seleccionaron con las tasas mas bajas al respecto y las entidades que destacaron fueron Oaxaca, Chiapas y Quintana Roo (Figura 3).



Figura 3. Cáncer de mama en México. En donde se muestran los estados con más incidencia y tasa municipal de mortalidad. (17)

3.1.6. FISIOPATOLOGÍA DEL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA.

3.1.6.1. Histopatológica.

Durante el ciclo menstrual, la mama sufre cambios constantes en el tejido, ya que esta en constante evolución y proliferación celular lo que favorece una mayor cantidad de cambios y mutaciones genéticas que pueden acumularse y provocar la enfermedad. (19)

El desarrollo y función de la glándula mamaria depende de estímulos de distintas hormonas por lo que los efectos de las hormonas productoras (estrogenos, progesterona y prolactina) son de mucha importancia. El estrógeno desencadena el desarrollo ductal, teniendo potencial mitótico sobre el epitelio mamario, la progesterona determina el desarrollo lobulillar al actuar sobre la diferenciación de las células epiteliales, la prolactina actúa sobre el desarrollo del tejido adiposo y junto con el cortisol y la hormona del crecimiento participa en el desarrollo del epitelio mamario. (20) El cáncer de mama invade localmente y posteriormente se disemina a través de los ganglios linfáticos regionales, la circulación sanguínea o ambos; esto condiciona la invasión a otros tejidos y forma parte de la historia natural de su evolución. El cáncer de mama de acuerdo a su progresión puede dividirse en estadios o etapas las cuales se encuentran en relación con la invasión al tejido sano como podemos observar en la Tabla 1. (21)

Tabla 1. Clasificación de estadios del cáncer de mama.

Estadio 0	Las células cancerosas no presentan carácter invasivo y están localizadas únicamente en el interior de los conductos mamarios: el tumor es un cáncer in situ.
Estadio I	El cáncer se concreta en un nódulo inferior a los 2 cm de diámetro y habitualmente no se extiende aún a otros tejidos fuera de la mama.
Estadio II	
IIA	Carcinoma invasivo <2cm con afectación de ganglios linfáticos axilares, o tumor de 2-5 cm sin presencia de ganlgios linfaticos. No hay metástasis.
IIB	Tumores de 2 a 5 cm con afectación de gánglios linfáticos axilares o tumor >5cm sin presencia de ganglios axilares. No hay metastasis.
Estadio III	
IIIA	Tumor primario de cualquier tamaño que no involucran piel ni a la pared torácica con afectación importante de ganglios linfáticos.
IIIB	El tumor primario esta infiltrando piel o pared toracica y puede acompañarse o no de afectación ganglionar.
IIIC	Tumores de cualquier tamaño con afectacion de ganglios supraclaviculares.
Estadio IV	El cáncer ha invadido otros órganos del cuerpo.

3.1.6.2. Heterogenicidad genética.

Se ha reportado que entre el 10 al 15% de todos los casos de cáncer de mama tienen un componente hereditario. Las mutaciones relacionadas a este padecimiento son el gen supresor BRCA1 y el gen supresor BRCA2 ambos asociados fuertemente al cáncer de mama en jóvenes. Otros genes que han sido identificados en el cáncer de mama son: ATM, BARD1, CHEK2, PALB2, PTEN y *TP53*, los cuales actúan con baja penetrancia para condicionar susceptibilidad a la enfermedad; sin embargo, pueden ser de gran importancia debido a los factores externos ambientales que pueden general un cambio conformacional de estos genes y así causar su desequilibrio ya que se ha documentado que tienen una frecuencia relativamente alta de variación genética. (22)

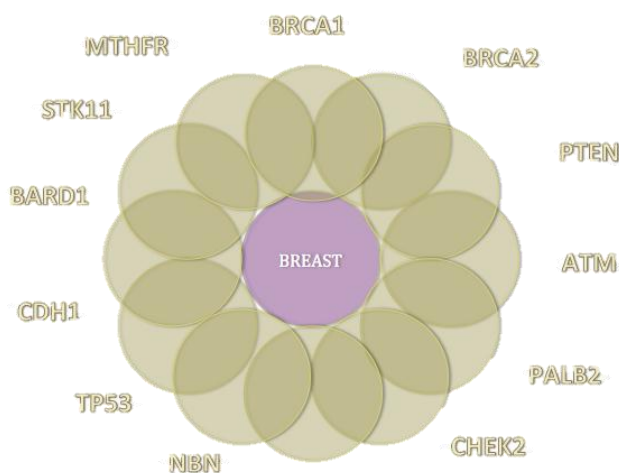


Figura 4. Genes relacionados al cáncer de mama (12)

3.1.7. CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama se entiende como un proceso oncológico en el que células sanas de la glándula mamaria degeneran, proliferan, y se indiferencian para convertirse después en un tumor. Existen dos formas de clasificar al cáncer de mama, la primera es la histológica basada en la extensión que presentan las masas tumorales. Esta ha sido basada inicialmente en el tipo de lesión generada, invasiva, no invasiva y epitelial con diversos tipos y subtipos como podemos observar en la tabla 2. (23)

La taxonomía molecular se encuentra basada en la identificación de una lista de genes y la posterior agrupación jerárquica de éstos. Este procedimiento identifica subgrupos de tumores mas homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos. (24) La distribución de cada tipo celular involucrado y su extensión es lo que hace heterogénea a la enfermedad por lo que se trata de una patología con un pronóstico pobremente predecible; sin embargo, ha permitido la utilización de agentes como blancos terapéuticos que tienen buenos resultados a largo plazo para las pacientes.

Tabla 2. Clasificación Histologica y Bioquímica del cáncer de mama (20)

HISTOLÓGICO	Tipo de lesiones	Tipo de Carcinoma	Subtipos histológicos	
	Invasivas	Ductal infiltrante	Ductal clásico, Medular, Papilar, Tubular, Mucinoso o coloide, Comedoniano, Sólido, Cribiforme, Papilar, Micropapilar	
		Lobulillar infiltrante	Celulas no cohesivas dispersas o en patron lineal en un estroma fibroso	
	No invasivas	Ductal in situ	Comedoniano, Sólido, Cribiforme, Papilar, Micropapilar	
		Lobulillar in situ	Proliferacion de celulas pequeñas con o sin infiltracion pagetoide del ducto terminal	
	Tumores epiteliales	Enfermedad de Paget de la mama	Presencia de celulas Paget en la epidermis del pezón.	
		Cistoadenoma Phyllodes	Originado en el estroma con proliferación rápida.	
BIOQUIMICA	Subtipo	Indice de Proliferación (por Ki-67)	Receptores ER/PR	Receptores HER2/Neu
	Luminal A	Bajo	Positivos	Negativos
	Luminal B	Alto	Positivos	Negativos/baja
	HER2/Neu positivo	Alto	Negativos	Positivos
	Basal / Triple Negativo	Alto	Negativos	Negativos

3.1.8. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA.

3.1.8.1. Diagnóstico clínico.

El diagnóstico correcto inicia con la realización de una historia clínica detallada de la paciente, lo cual, es un componente importante para la evaluación de la patología mamaria. Este incluye la edad, historia familiar de tipos cáncer (no solo de mama sino de otros tipos), historia ginecobstétrica, uso de terapia hormonal y estilo de vida, así como preguntas acerca de cambios en los senos (aparición, presencia de masas, dolor, prurito, manchado). (25)

Se realiza la exploración clínica de la región de la mama en condiciones adecuadas para la paciente en compañía de una enfermera o familiar. El mejor momento para realizar el examen es de 5 a 7 días después de la menstruación. Debe realizarse inspección, palpación (en diferentes posiciones con diferentes niveles de presión), y por último con una presión gentil del pezón para descartar presencia de secreciones anómalas. (26) Una vez con diagnóstico sugestivo, este debe ser acompañado por estudios complementarios de imagen y bioquímicos.

3.1.8.2. Diagnóstico por Imagenología.

El ultrasonido mamario nos ayuda a diferenciar las masas sólidas o quísticas, de igual manera, se encuentra indicado en pacientes menores de 30 años y con densidad mamaria abundante. (27) La mastografía fue considerada por muchos años el único método de imagen que demostró disminución de la mortalidad de 15% a 20% en mujeres de 40 a 74 años debido a la oportunidad de un diagnóstico temprano; sin embargo, recientes estudios demuestran que su uso como tamizaje no disminuye de manera significativa el número de muertes por cáncer mamario pero mejora la supervivencia global de las pacientes e incrementa el tiempo de vida. (25) La mastografía deberá ser interpretada y la conclusión emitida en sistema BIRADS (Breast Imaging reporting and data systems) por lo que esta técnica en general permite detectar, evaluar la extensión y dar seguimiento a las lesiones mamarias. (28)

3.1.8.3. Diagnóstico histopatológico.

La biopsia quirúrgica escisional ha sido tradicionalmente la técnica de confirmación diagnóstica. La punción con aspiración con aguja fina es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada y permite la obtención de la muestra de células para análisis citológico. Habitualmente esta indicada en lesiones palpables como no palpables y en general para realizar la diferenciación entre lesiones sólidas y quísticas. (29)

3.1.8.4. Diagnóstico Molecular.

Se han desarrollado líneas de investigación molecular a fin de estudiar la expresión génica de estos tumores y así determinar de forma más precisa que pacientes tienen más riesgo de presentar recidiva o recurrencia. La contribución fundamental de los microarreglos de ADN al estudio de cáncer de mama ha sido develar la complejidad de los tipos histológicos tradicionales, así como contribuir a las hipótesis que plantean que el cáncer mamario no es una enfermedad simple. (24)

3.1.9. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA.

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de desarrollo de cáncer; sin embargo, es importante saber que no todos los factores de riesgo provocan cáncer de forma directa. Muchas personas pueden poseer varios factores de riesgo y nunca desarrollar cáncer, mientras que otras personas con factores ya conocidos sí lo hacen.

3.1.9.1. Factores no modificables.

Los factores no modificables están conformados por aquellos factores con los que nace el individuo, los cuales no pueden controlarse de manera externa. Dentro del cáncer de mama podemos citar:

Edad: La edad en la mujer constituye un importante factor de riesgo en la presentación de cáncer de mama debido a las alteraciones hormonales presentadas en edades mayores; sin embargo, la presentación en edades tempranas no es excepcional ya que en los últimos años se ha presentado con más frecuencia en menor de 40 años, esto relacionado a factores

genéticos y ambientales como la nuliparidad, antecedentes de cáncer previo o historia familiar. (30) La incidencia del cáncer de mama incrementa con la edad coincidiendo con la edad premenopausica y posmenopausica de la mujer. La edad de 50 años es considerada la edad con mayor índice de presentación. (31)

Sexo femenino: La probabilidad de cáncer mama es mayor en mujeres que en hombres, ya que existe la probabilidad de desarrollar cáncer del 1%; sin embargo, esto no descarta la posibilidad de cáncer de mama en hombres. De acuerdo al instituto nacional de cáncer, el cáncer de mama en el hombre es una entidad poco frecuente, con una presentación unimodal a los 71 años de edad, se trata de una enfermedad poco conocida y su presentación se ha relacionado a la mutación del gen BRCA2, disfunción gonadal, hiperestrogenismo, obesidad y la ingesta elevada de alcohol. Tiene mal pronóstico y su es curso impredecible. (15)

Antecedentes personales o familiares de cáncer de mama: tener un familiar de primer grado (madre, hermana, hija) con cáncer de mama duplica o triplica el riesgo de cáncer de mama. Si 2 parientes de primer grado desarrollaron cáncer de mama, el riesgo es 5 veces el riesgo promedio.

Al observar los antecedentes familiares, también es importante considerar el lado paterno de la familia. El lado paterno es igual de importante que el lado materno en la determinación del riesgo personal de desarrollar cáncer de mama. (32)

Antecedentes previos de cáncer de mama y otros cánceres: El cáncer de mama esta relacionado al desarrollo de otros tipos de cáncer debido a su relación con la mutación de la línea germinal de BRCA y otros genes, por lo que es altamente probable el desarrollo posterior a otro tipo de cáncer. El riesgo de cancer de ovario puede llegar hasta al 80%. (16) El riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral después de la mastectomía es del 0.5% a 1% año de seguimiento; por ello, una mujer con cancer de mama tiene 4 veces mayor riesgo de un nuevo cáncer que aquellas que nunca han tenido cáncer. (33)

Antecedentes ginecológicos: Los factores de riesgo ginecológicos pueden dividirse a su vez en modificables y no modificables. Dentro de los no modificables pueden citarse la menarca

antes de los 12 años, lo cual se ha modificado con el paso de los años ya que cada vez mas se reportan menarcas por debajo de los 10 años, esto relacionado al peso de las pacientes y a su exposicion tanto endógena como exógena a hormonas asi como a la edad de presentación de familiares de primer grado o componente hereditario, (34) se han reportado estudios en los que se ha observado que en comparacion con las mujeres con una menarca menor o igual a 11 años, la posibilidad de presentar cáncer de mama fue 1.2 veces respecto a la posibilidad de presetarla en mujeres cuya menarca ocurrio a los 13 años. (26) Otro factor es el antecedente de hiperplasia ductal atípica, lo cual predispone a daño del tejido mamario y desarrollo posterior a otra lesiones que provocan un estado inflamatorio crónico relacionado al desarrollo de la patología, vida menstrual mayor de 40 años, lo cual favorece a una exposición mayor de hormonas (estrógenos y progesterona). Estudios recientes han correlacionado la asociación de riesgo de padecer cáncer de mama con la densidad mamaria, la cual de acuerdo a multiples meta- análisis han evidenciado un fuerte incremento de riesgo de cáncer mamario. (35)

Genéticos: Se han identificado numerosas mutaciones que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama lo cuales condicionan a la aparición de la patología en edades mas tempranas. El 5-10% de los casos de cáncer de mama estan relacionados a genes con susceptibilidad a cáncer. Dos de estos genes ya se tienen bien caracterizados y estudiados, BRCA1 y BRCA2, estos de igual manera relacionados con cáncer de ovario hereditarios. De igual manera existen síndromes genéticos con predisposición a cáncer de mama representados en menos del 1% de los casos, los mas representativos son: Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de Bloom, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de Werner. (18) Las mujeres que heredan la mutación en el gen BRCA tienen mayor riesgo de cáncer de mama, de ovario y los varones poseedores de dicho gen tienen un riesgo de cáncer de próstata. En estudios recientes se ha encontrado un riesgo moderado de 1.27 para un familiar de primer grado. (36)

Numerosos meta-análisis han examinado la relación de desarrollo de cáncer de mama con numerosos genes, algunos enfocados en población latina, en la cual se ha identificado una asociación positiva como se puede observar con el gen CYP1A1. (37)

3.1.9.2. Factores modificables.

Algunos autores concluyen que el 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas son atribuibles a estos factores. Entre algunos se pueden mencionar:

Antecedentes ginecológicos y obstétricos: Nuevamente aparecen estos factores de riesgo que constituyen los factores de riesgo mas importantes debido a la patogénesis hormonal que tiene esta patología. En los factores de riesgo relacionados al embarazo se encuentran haber dado a luz por primera vez a mayor edad, significativamente después de los 30 años; haber tenido un parto reciente ya que según algunos investigadores esto se debe a la concentración alta de hormonas lo que favorece un crecimiento rápido de los tumores; (32) o por otro lado, la nuliparidad principalmente relacionada a la lactancia materna y al desarrollo que conlleva este proceso en la mama, (21) sin embargo aun forma parte de los factores estudiados recientemente, por lo que esta asociación aún es débil.

Uso de anticonceptivos: Es un factor de riesgo importante debido a la patogenia de etiología hormonal que tiene esta enfermedad. El uso de anticonceptivos por mas de 10 años antes de los 20 a 25 años incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama, sin embargo, al suspender su uso este riesgo disminuye significativamente, (38) después de diversas investigaciones, estudios recientes relacionan a los anticonceptivos que contienen levonorgestrel, norethindrona o drospirenona con un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. (34)

Un análisis prospectivo reciente informó de riesgos de cáncer de seno asociados a formulaciones más recientes de anticonceptivos orales, una píldora “trifásica”, con un incremento cerca del 20% de riesgo relativo en comparación con pacientes que nunca habían tomado píldoras anticonceptivas. (39)

Ambiente: las asociaciones con radiación ionizante, campos electromagnéticos, plaguicidas, trabajo sedentario y una grande cantidad de empleos y profesiones con o sin exposiciones directamente cancerígenas forman parte de la patogénesis de la enfermedad.

Considerando las relaciones socioeconómicas y culturales de género, los perfiles de exposiciones ocupacionales cancerígenas, pueden ser muy diferentes entre las mujeres y los hombres. En general, la cantidad de mujeres expuestas a agentes cancerígenos es menor que

la de los hombres; sin embargo, la susceptibilidad de las mujeres a los efectos tóxicos y cancerígenos puede ser distinta por mecanismos biológicos. (2)

Hormonoterapia: Los niveles de estrógeno-receptor son bajos en el tejido mamario normal, varían de mujer a mujer y aumentan con la edad, es por esto que mujeres post menopausicas que reciben tratamiento de terapia de reemplazo hormonal son mas susceptibles al desarrollo de cáncer mamario. Se encuentra relacionado con el desarrollo de la enfermedad despues de los 5 años de uso. (40) Niveles altos de hormonas sexuales incrementan la actividad proliferante en las celulas mamarias y las hacen mas susceptibles a procesos carcinogénicos, sin embargo el efecto puede detenerse con el cese inmediato de la medicación. (39)

Dieta: se ha documentado que cuando la ingesta de lípidos, carbohidratos y proteínas es adecuada y el consumo de verduras es abundante en la dieta, se convierte en un factor protector contra diversos tipos de cáncer ya que se ha relacionado que hasta en un 50% con estos padecimientos, aunque comprobar que alimento o nutriente puede ser el causante resulta complicado. (41) Los nutrientes como las vitaminas A, C y E, el selenio y sustancias fitoquímicas tienen la capacidad de inhibir algunos pasos implicados en la iniciación y el progreso de los tumores, así pues, son imprescindibles en la dieta ya que regulan funciones celulares necesarias para el organismo, por ello, se han realizado diversos estudios y se ha evidenciado que existe fuerte evidencia de que verduras, frutas, cereales, fibra y ciertos micronutrientes como los folatos protegen contra el cáncer de mama. (38)

Algunos de los alimentos relacionados como factor protector o desencadenante contra distintos tipos de cáncer son: los cereales, papas, legumbres, vegetales, soya y sus derivados (por su alto contenido en fitoestrogenos), azucares, leche, aceites vegetales, café, te, vitamina A, vitamina C, vitamina E riboflavin, vitamina B6 y recientemente se ha incrementado el estudio relacionado a la ingesta de ácido Fólico. (42) Un análisis conjunto de ocho estudios de cohortes objetivó una reducción del riesgo de cáncer de mama (RR 0.81) en dietas ricas en carotenos, frutas y verduras que contienen un alto aporte en ácido fólico. (43) Debido a estos análisis se ha relacionado directamente el ácido fólico en procesos de regulación y protección contra el cáncer de mama. El ácido fólico, nutriente que forma parte de los grupos de folatos, es un importante regulador de la metilación del ADN junto con otros procesos

enzimáticos que se llevan a cabo en el organismo, por ello ha sido blanco de estudios recientes en la patogénesis de distintas enfermedades. La deficiencia de ácido fólico se presenta cuando las necesidades de ingesta incrementan en consecuencia de algún evento fisiológico como: la ingesta de folato inadecuada, deficiencia de B12, administración de medicamentos que interfieren con su metabolismo y por último la presencia de mutaciones genéticas en los genes que codifican para proteínas que intervienen en el metabolismo del ácido fólico como MTHFR. (44) En consecuencia a estos factores de riesgo muchos estudios han documentado las recomendaciones de cambios de estilos de vida como medida de prevención primaria. Algunas de estas recomendaciones son: no fumar, evitar la obesidad, aumentar el consumo de frutas y verduras, limitar el consumo de alcohol o alimentos que contienen grasa, evitar la exposición excesiva al sol y consumir los requerimientos necesarios de vitaminas como el ácido fólico. (45)

3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1. FOLATO.

El ácido Fólico es el término más utilizado para referirse a una familia de vitámeros de actividad biológica relacionada. En este nombre se agrupan un gran número de compuestos similares química y nutricionalmente al ácido fólico como son los folatos, la folacina y el pteroilmonoglutamato. (46)

3.2.1.1. Estructura química.

El ácido fólico, folacina o ácido pteroil-L- Glutámico (forma aniónica es llamada folato), conocida también como vitamina B9 es una vitamina hidrosoluble del complejo de las vitaminas B, necesaria para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina; su insuficiencia es rara en humanos ya que los depósitos suelen perdurar hasta 6 meses. Los términos “fólico” y “folato” derivan su nombre de la palabra latina “folium” que significa hoja de árbol. (42)

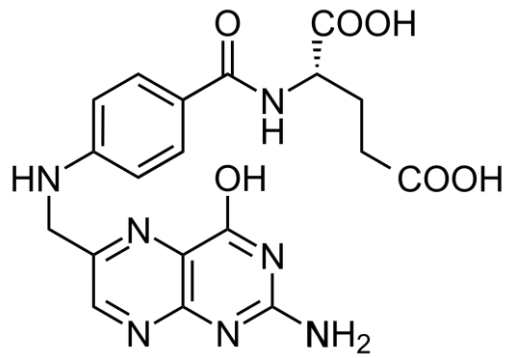


Figura 5. Estructura química del ácido fólico. (46).

Como puede observarse en la figura 2, todos los folatos tienen en común la estructura del ácido pteroilglutámico, la cual es una molécula constituida por un anillo de pteridina unido por un puente metileno a un residuo de ácido para aminobenzoico que de igual manera se une a un enlace de tipo amida a un residuo de ácido glutámico. (13)

3.2.1.2. Regulación del metabolismo del Folato.

El ácido fólico dentro de la célula hepática se reduce a tetrahydrofolato (THF) mediado por la enzima dihydrofolato reductasa (DHFR) donde se metila y se convierte en 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF). La molécula de folato 5-MTHF circula libre en el plasma o unido a la albumina y pasa a los tejidos. En la vía de la metionina, ésta se convierte en S-adenosilmetionina la cual es un compuesto fuente de grupos metilo requerido para mantener los patrones de metilación en el ADN que determinan la expresión génica y la conformación cromosómica (Figura 6).

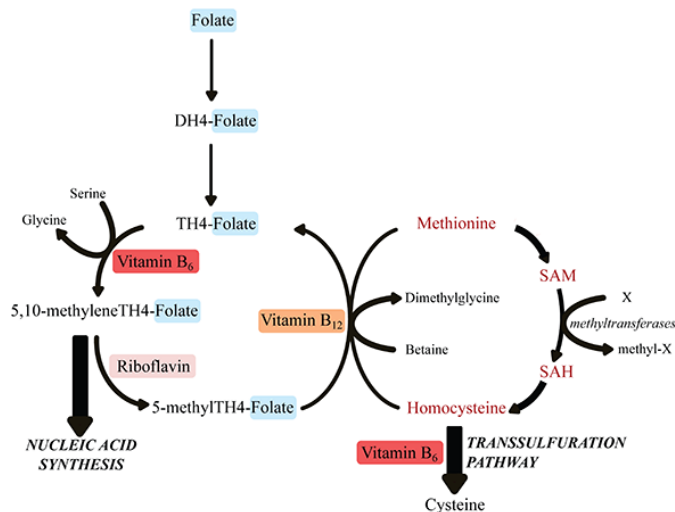


Figura 6. Rutas metabólicas del ácido fólico. El folato participa en diversas rutas metabólicas. (47)

3.2.2. METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR), GEN ENCARGADO DEL METABOLISMO DEL FOLATO.

El gen MTHFR se encuentra en el cromosoma 1.p36.22, compuesto por 2.2 kilo bases con un total de 11 exones (Figura 7) y es el encargado de producir la enzima llamada metilentetrahidrofolato reductasa. (48)

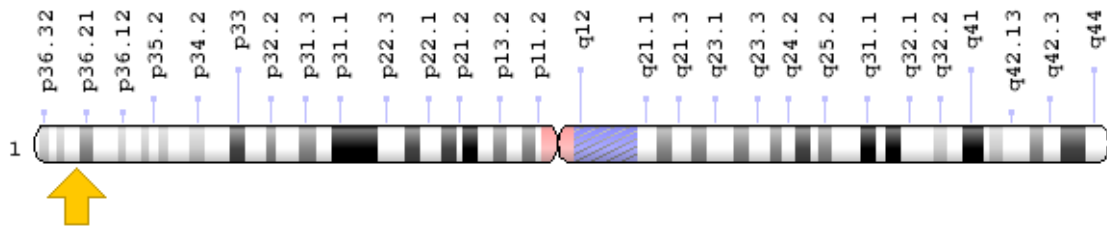


Figura 7. Localización del gen MTHFR 1.p36.22. (49)

Existen una serie de mutaciones en este gen, de las cuales algunas están asociadas a la disminución del metabolismo del folato, entre las que destacan los polimorfismos C677T y A1289C (Figura 8) por su importante asociación con cáncer de mama. (49)

Genotype	677CC 2 normal 677s	6T7CT heterozygous one 677 variant	677TT homozygous two 677 variants
1298AA two normal 1298s	100% enzyme acitivity	66% enzyme acitivity	25% enzyme acitivity
1298AC heterozygous one 1298 variant	83% enzyme acitivity	48% enzyme acitivity	not analyzed
1298CC homozygous two 1298 variants	61% enzyme acitivity	not analyzed	not analyzed

Figura 8. Polimorfismos de MTHFR y su relación con la actividad enzimática del folato (50)

3.2.2.1. Polimorfismos MTHFR C677T.

La transición de C a T en la posición de nucleótido 677 en el exón 4 de MTHFR genera una sustitución de alanina a valina en el aminoácido 222. Esta sustitución se encuentra en el sitio

de unión para el dinucleótido de flavina adenina, un co-factor importante para MTHFR. De acuerdo a recientes investigaciones el polimorfismo C677T, identificado desde el año 1995, ha incrementado presentándose hasta en un 20% de la población mundial. (51) Algunos estudios han documentado que el mejoramiento del estatus nutricional del folato en mujeres mayores con alelo T redujo la concentración de homocisteína en el plasma por lo que una pregunta importante es si la ingesta adecuada es suficiente para compensar la actividad reducida de la enzima MTHFR en individuos con al menos un alelo mutado. (52)

3.2.2.2. Polimorfismos MTHFR A1298C.

El segundo polimorfismo más estudiado en MTHFR es una sustitución de transversión de Adenina a Citocina en el nucleótido 298 (exón 7) que da como resultado una sustitución de glutamato por alanina en el codón 429. Una vez que esta sustitución de aminoácidos tiene lugar en el dominio regulador S-adenosilmetionina de la MTHFR, los polimorfismos generan una enzima con una actividad disminuida. (48)

3.2.3. ENFERMEDADES RELACIONADAS A MUTACIONES DEL GEN MTHFR.

Actualmente se han relacionado numerosas patologías relacionadas al déficit de ácido fólico, por ello, desde 1998 la administración de alimentos y medicamentos de los estados unidos (FDA) exige que la industria alimenticia agregue ácido fólico al pan, cereales, harina harina de maiz, pastas, arroz y otros productos a base de cereales que se venden en el país. (44)

3.2.3.1. Enfermedades de la Sangre.

La deficiencia de folato tiene como consecuencia anemia megaloblastica. Los errores congénitos del transporte y el metabolismo del folato son raros pero pueden ser mortales. Entre las enfermedades que cursan con anemia megaloblástica se pueden mencionar a la malabsorción hereditaria de folato y ciertas deficiencias enzimáticas. El déficit de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es la alteración congénita mas frecuente del metabolismo del folato. (53)

3.2.3.2. Complicaciones en el embarazo.

El crecimiento y desarrollo del feto se caracterizan por una división celular generalizada, por ello disponer de suficiente folato es crítico para la síntesis del ADN. Su deficiencia se encuentra relacionada a defectos del tubo neural, donde se incluyen la anencefalia y espina bífida entre otros; son resultante del fracaso del cierre del tubo neural embrionario entre los días 21 y 28 post- concepcionales, un tiempo en que muchas mujeres no se han dado cuenta de que están embarazadas por lo que se han implementado programas de suplementación de ácido fólico en mujeres en edad fértil; sin embargo a pesar de esto, se han observado aún recurrencias de defectos del tubo neural las cuales pueden ser atribuibles a interacciones específicas entre gen- folato. De igual manera se ha relacionado a malformaciones como defectos congénitos del corazón, fisura labial o labio leporino, en donde se ha reportado que la ingesta adecuada de ácido fólico disminuye un 64% la probabilidad de desarrollarlo; y el bajo peso al nacer, que puede influenciar la salud en la edad adulta. (54)

3.2.3.3. Enfermedades cardiovasculares.

La enfermedad cardiovascular debida a la disfunción de la enzima MTHFR se debe principalmente al mecanismo descrito en la vía de la metionina. La homocisteína acumulada puede incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares debida al daño al endotelio causando incremento de la coagulación sanguínea, vasodilatación arterial y engrosamiento de las paredes arteriales. (55) De igual manera puede dañar otras regiones arteriales por lo que puede estar relacionado a accidentes cerebrovasculares, hipertensión, infarto agudo al miocardio y tromboembolismo. Los trabajos analizados mostraron una relación entre la menor actividad de la enzima MTHFR, el incremento de homocisteína y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los valores de homocisteína en plasma se ven influenciados por deficiencias de vitaminas del grupo B. (56)

3.2.3.4. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo.

La enzima MTHFR ayuda a la reducción metabólica a la forma predominante del folato circulante el cual es requerido para el metabolismo de aminoácidos importantes como la metionina a partir de la homocisteína, por lo tanto una alteración en la enzima causaría una

deficiencia de folato que puede resultar en una disminución de la síntesis de metionina y una acumulación de homocisteína. Las concentraciones sanguíneas elevadas de homocisteína han sido consideradas como factor de riesgo para algunas enfermedades crónicas, incluyendo demencia; sin embargo, no se han encontrado que altas ingestas de folato estén asociadas con un mejoramiento en la cognición. (57)

3.2.3.5. Cáncer.

Se piensa que el cáncer surge de un daño al ADN por el exceso en la reparación continua de éste y/o de la expresión inadecuada de genes fundamentales; por ello, debido a las importantes funciones que desempeña el folato en la síntesis y metilación del ADN y ARN es posible que la ingesta inadecuada de folato contribuya a la inestabilidad del genoma y rotura de cromosomas que contribuyen al desarrollo de cáncer. (58)

3.2.3.5.1. Cáncer de colon.

Se ha documentado que los individuos portadores de la mutación MTHFR presentan tendencia hacia un riesgo aumentado de cáncer de colon en población mexicana, lo que sería congruente con el concepto de que la deficiencia de folatos contribuye con la patogenia. (59) De manera significativa se han encontrado odds ratio de 2.0 (CI 96% 1.33-3.33) ($p < 0.05$) que sugieren un riesgo significativo de desarrollo de cáncer de colon igualmente de población mexicana por lo que los estudios sugieren la implementación rigurosa de ácido fólico en la dieta de esta población. (60)

3.2.3.5.2. Leucemias y linfomas.

Se han realizado numerosos estudios debido a los resultados inconsistentes que se han documentado acerca de la relación entre la ingesta de ácido fólico y el desarrollo leucemias o linfomas. Tomando en cuenta las mutaciones C677T y A1298C de manera conjunta, no se han observado influencia significativa en el desarrollo de leucemia mielode; (61) sin embargo, existen estudios que muestran una relación fuertemente significativa con la mutación C677T para el desarrollo de leucemia linfoblástica. (62)

3.2.4. FOLATO Y CÁNCER DE MAMA.

El papel de los folatos es esencial en las reacciones de transferencia de las unidades un-carbono. Estas unidades un-carbono son sintetizadas en la célula durante el metabolismo y transportadas de una reacción a otra en forma de derivados del folato. Así, participan como cofactores en el metabolismo de monocarbonos, biosíntesis de nucleótidos, reacciones de metilación y el metabolismo de homocisteína a metionina. Por todo ello, su deficiencia puede afectar la integridad del genoma, afectando su síntesis, estabilidad y reparación del DNA, así como la regulación epigenética de la transcripción. (13)

En estudios recientes de cáncer de mama se ha descrito el hallazgo en biopsias de tejidos mamarios con presencia de ADN hipo-metilado y con un menor contenido de folatos, por ello, se postula que su efecto sobre el cáncer de mama podría estar mediado por los niveles de ácido fólico que actuaría modificando la regulación de la expresión de algunos genes, resultando en el silenciamiento de algunos o promoviendo la proliferación celular de tumores. (44) La existencia de polimorfismos de MTHFR, la cual es una enzima participante en el metabolismo del folato, podrían explicar las diferencias observadas en el riesgo de padecer cáncer de mama, especialmente en mujeres homocigotas de la mutación C677T que presentan una menor actividad enzimática. (63)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer es la causa principal de muerte en el mundo y en nuestro país. Se reportó en el 2015, que 8.8 millones de muertes fueron atribuidas a esta enfermedad incluso colocándose por arriba de las enfermedades de cardiovasculares. Se han identificado que los 5 tipos de cáncer que causan más muertes son: el pulmonar (1.69 millones de muertes), hepático (788,000 muertes), cáncer de colon y recto (774,000 muertes), gástrico (754,000 muertes) y cáncer de mama (571,000 muertes). El cáncer con mayor incidencia en la población femenina es el cáncer de mama (19,800 casos) seguido de tiroides (6,000 casos) y en la población masculina de cáncer prostático (13,000 casos) seguido del cáncer de colon y rectal (6,400 casos).

Dentro de los factores de riesgo no modificables encontramos la genética la cual ha relacionado numerosos genes para el desarrollo de cáncer. Recientemente se identificó una asociación de los polimorfismos C677T y A1289C del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) con cancer en población Caucásica y Asiática.

En los últimos años se han relacionado el gen MTHFR con la probabilidad de desarrollar cáncer de mama, sin embargo existen pocos reportes en población latina y sus resultados no han sido concluyentes por lo que es importante establecer una asociación positiva o negativa como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Existe asociación del gen MTHFR y sus polimorfismos con el desarrollo de cáncer de mama en población latina?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la asociación del gen MTHFR y sus polimorfismos con cáncer de mama en población latina

5.2. Objetivos específicos

Diseñar la estrategia de revisión estructurada en la literatura científica, con los términos que identifiquen cáncer de mama, los polimorfismos C677T, A1289C y la población latina.

Examinar las bases de datos PubMed, Ebsco, Scopus y bases latinas utilizando la estrategia de revisión estructurada con los términos que identifiquen cáncer de mama, los polimorfismos C677T, A1289C y la población latina.

Identificar las publicaciones de casos y controles para cáncer de mama, los polimorfismos C677T, A1289C y la población latina.

Determinar la asociación de los casos y controles de cáncer de mama, los polimorfismos C677T, A1289C y la población latina.

Establecer si existe asociación del gen MTHFR y sus polimorfismos C677T, A1289C con cáncer de mama en población latina

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de Tipo revisión sistemática. Con las siguientes características: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

6.2. Ubicación espacio-temporal

Realizado en el consultorio de Genética de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla dentro del Departamento de Genética.

6.3. Estrategia de trabajo

El proyecto de investigación se dividió en 3 etapas, a continuación se describe los procedimientos y actividades realizados.

1ra Etapa:

Se trabajó en el desarrollo de la estrategia de búsqueda basada en el uso de palabras clave de acuerdo a gen, polimorfismos, población latina y el tipo particular de cáncer a estudiar. Una vez seleccionados se inició la búsqueda de publicaciones de acuerdo a las palabras clave en diferentes bases de datos de datos PubMed, Scopus, Ebsco y bases de datos de publicaciones latinas. Se exportaron los resúmenes encontrados de cada base de datos una a la vez, auxiliados del programa EndNote.

2da Etapa:

Se realizó la revisión de todos los resúmenes exportados, revisando aproximadamente de 10-15 por día. Se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y se eliminaron aquellos que incluían modelos animales o in vitro, que no fueran casos y controles, que no especificaran el método diagnóstico para cáncer de mama o que hayan utilizado otros polimorfismos diferentes a los planeados.

3era Etapa:

Una vez completado el set de publicaciones para el estudio, se inició la exportación de los datos correspondientes a la presencia de los polimorfismos en casos y controles. Se inició el análisis de datos para establecer equilibrio de la mutación (HWE), y la asociación probabilística (Odds Ratio) de cada uno de ellos auxiliados por el programa RevMan.

Finalmente estableció una conclusión de la asociación de los polimorfismos con desarrollo de cáncer de mama en población latina y se procedió a la redacción de resultados.

6.4. Muestreo

6.4.1. Definición de la unidad de población

Se realizó la búsqueda de acuerdo a las palabras claves establecidas en las bases de datos PubMed, Scopus, Ebsco y bases latinas sin limitación en la cantidad de artículos encontrados. El resultante de artículos a analizar se definió que no deberá ser menor de 4 para obtener resultados confiables en esta investigación.

6.4.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo

6.4.2.1. Criterios de inclusión

Inicialmente los títulos y resúmenes fueron examinados y debieron ser artículos de investigación originales, enfocados en humanos, latinos americanos o descendientes de latinos americanos. Analizando al gen MTHFR y sus polimorfismos C677T y A1289C. Todos tenían que ser estudios de casos y controles. Todos los pacientes en los estudios tenían que tener diagnóstico de cáncer confirmado patológicamente o histológicamente. El artículo debió establecer que cada sujeto de estudio contaba con consentimientos informados de los pacientes.

6.4.2.2. Criterios de exclusión

Durante la revisión de títulos y resúmenes estos se excluyeron si no eran casos y controles, no se enfocaban en población de latino americana o los datos referentes a la población latina se encontraba mezclada con otras poblaciones (por ejemplo: africanos, africanos americanos o asiáticos, etc.), si no podían ser extraídas de igual manera y si la información del artículo había sido usada en otra publicación que ya había sido incluida; ya que con esto evitamos la repetición de datos, y en este caso se conservó el estudio más reciente o el que presentaba la información más completa. También fue excluida si la información genotípica no podía ser determinada, es decir se habla de haber utilizado las mutaciones específicas pero al presentarlas en sus resultados muestran resultado conjuntos y no separados. No se tomó información directa de artículos de revisión, meta-análisis, resúmenes o artículos de casos piloto.

6.4.2.3. Criterios de eliminación

Se eliminaron aquellos estudios que durante el análisis presentó discordancias o repetición en la información, así como no contar con los criterios suficientes de aprobación en heterogenicidad de los casos y los controles.

6.4.3. Diseño y tipo de muestreo

Se realizó un estudio descriptivo, con muestreo conveniente debido a que los casos no son seleccionados de la población si no que deben cumplir con el diagnóstico de cáncer comprobado histológicamente.

6.4.4. Tamaño de la muestra

La muestra fue determinada por el diseño de muestreo no probabilístico a conveniencia del estudio

6.5. Definición de las variables y escalas de medición

A continuación en la Tabla 3 se especificaran las características de las variables utilizadas para la captura de datos necesaria para el análisis de datos.

Tabla 3. Variables que serán utilizadas para el estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	OPERACIONALES	TIPO	ESCALA
Cáncer de mama	Proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos mamarios.	Confirmado positivo por histopatología o/y diagnóstico bioquímico	Cualitativa	Nominal: Positivo o negativo
Gen Metilentetrahidrofolato reductasa. (MTHFR)	Gen responsable de la producción de la proteína enzimática Metilentetrahidrofolato reductasa.(MTHFR)	Determinado por reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) Realizada mediante la exposición y lectura de las bases nitrogenadas blanco,	Cualitativa	Nominal: Positivo o negativo

		por ruptura de puentes de hidrogeno.		
Polimorfismo C677T	Consiste en el cambio de citosina a timina en la posición 677. Da lugar a un cambio aminoacídico de alanina a valina.	Determinado por Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) Realizada mediante la exposicion y lectura de las bases nitrogenadas blanco, por ruptura de puentes de hidrogeno.	Cualitativa	Nominal: Positivo o negativo
Polimorfismo A1289C	Consiste en una variación de una adenina por una citosina en la posición nucleotídica 1298, produciendo un cambio de un glutamato por una alanina en la secuencia de la proteína, disminuyendo también la actividad de la enzima MTHFR.	Determinado por Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) Realizada mediante la exposicion y lectura de las bases nitrogenadas blanco, por ruptura de puentes de hidrogeno.	Cualitativa	Nominal: Positivo o negativo
Homocigoto	Individuos con 2 alelos idénticos	CC	Cualitativa	Numérica
Heterocigoto	Individuos con diferentes alelos.	TC	Cualitativa	Numérica
Escala New Castle-Ottawa	Herramienta utilizada para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados con su diseño, contenido y facilidad de uso dirigidos a la tarea de interpretación de los resultados meta analíticos.	Escalas de preguntas El estudio sera considerado si el puntaje obtenido es >7	Caulitativa	Nominal: positivo o negativo
Modelo Alélico	Es la forma alternativa de un gen localizada en un loci específico. Variantes alelicas determinan	C frente a T	Cuantitativa	Numérica

	distintas características o rasgos que se heredan de padres a hijos.			
Modelo Dominante	Una única copia de C es suficiente para modificar el riesgo y que ser portador de 2 copias lo modifica en igual magnitud; es decir, heterocigotos TC y homocigotos CC tienen el mismo riesgo.	CT + CC frente a TT	Cuantitativo	Numérica
Modelo Recesivo	Son necesarias 2 copias de C para modificar el riesgo; por tanto, heterocigotos TC y homocigotos del alelo más frecuente TT tienen el mismo riesgo.	CC frente a CT + TT	Cuantitativo	Numérica
Asociación Probabilística	En un proceso aleatorio, razón entre el número de casos favorables y el número de casos posibles	Odds Ratio. El Odds Ratio será significativo si es > de 1 y mientras el intervalo de confianza lo excluya.	Cuantitativa	Numérica

6.6. Método y técnicas de recolección de datos

6.6.1 Generación de Base de Datos General.

Los resúmenes de las publicaciones fueron exportados a una base de datos utilizando el programa EndNote X7. Se utilizaron los términos que se diseñaron como criterios de búsqueda. Utilizando una de las bases de datos a la vez (PubMed, SCOPUS, EBSCO y bases de datos de publicaciones latinas) lo constituye el Nivel 1. De esta base general se eliminaron todos aquellos resúmenes que se hallan exportado de manera repetida, así mismo se eliminaron aquellos que no cumplan los criterios de inclusión, esto constituye el Nivel 2. Se

extrajeron los datos necesarios para el análisis de los resúmenes que permanezcan a la fase final de este análisis, esto constituyó el Nivel 3. Para capturar estos datos se generaron una tabla de comparación en Excel para el registro de los siguientes datos: a) Autores, año de publicación; b) Lugar de donde provienen los pacientes de estudio y controles; c) Tipo y Método de diagnóstico utilizada para determinar que el paciente tiene cáncer; d) Número de casos y controles positivos y negativos al polimorfismo de estudio.

6.6.2 Análisis de sesgo y extracción de datos.

Para la determinación de que todas las publicaciones pasan los criterios de calidad se utilizó la metodología Newcastle-Ottawa. (64) Esta propone que dos autores (tutor experto y tesista para nuestro caso) evaluarán de forma independiente la calidad de los estudios utilizando la escala de evaluación de calidad. Esta escala es una serie de observaciones en donde de ser positiva adquiere una estrella = 1 punto, y de ser negativa no adquiere nada = 0 puntos. Las publicaciones que obtengan seis o más estrellas se considerarán como un estudio de alta calidad, mientras que las publicaciones que obtengan 5 puntos o menos serán eliminadas del análisis. Las preguntas de evaluación comprenden lo siguiente: a) es la definición de caso adecuada; b) el estudio presenta representatividad de la región estudiada; c) lugar de selección de los controles; d) los casos están bien definidos; e) existe comparabilidad entre los casos y los controles; f) se definió el método de identificación con que fue determinado el polimorfismo; g) los casos y controles fueron evaluados utilizando el mismo método; h) El estudio determinó si su población de estudio estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg.

6.7. Diseño estadístico.

6.7.1. Hipótesis estadística.

El gen MTHFR y sus polimorfismos se asocian para el desarrollo de cáncer de mama en la población latina

6.7.2. Pruebas estadísticas.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Review Manager (RevMan) v5.3 (Copenhague, DK) y StatDirect Statistical Software v2.8 (Cheshire, Reino Unido). A continuación se mencionan todas las pruebas estadísticas ejecutadas.

Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Aun cuando las publicaciones seleccionadas tendrán en su publicación si su población estuvo o no en HWE, nos proponemos a corroborar este dato. El Equilibrio de Hardy-Weinberg se determinará mediante la prueba χ^2 para los controles y se considerará de acuerdo cuando el valor de p (referencia > 0,05). (65)

Evaluación Odds-Ratio: También llamada razón de momios o probabilidades, es una medida estadística que representa la probabilidad de ocurrencia de un evento. (66) Se usarán los odds ratios (OR) crudos y los Intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para evaluar la fuerza de la asociación entre los polimorfismos MTHFR C677T o A1298C y el riesgo de cáncer.

Modelos Genéticos: Esquema teórico de análisis de modelos génicos (alélico, dominante, recesivo, heterocigótica, homocigótica) se elabora para facilitar la comprensión y el estudio del comportamiento genético. (65) Los OR agrupados se calcularán para los modelos genéticos: alélico (C frente a T), dominante (CT + CC frente a TT), recesiva (CC frente a CT + TT), heterocigótica (CC frente a TC) y homocigótica (CC frente a TT). La heterogeneidad se determinará usando la prueba Q basada en χ^2 y su grado se evaluará mediante el valor del Índice de Inconsistencia (I²).

Método DerSimonian y Laird: Esta prueba estimara de la varianza de inter estudio: si el valor p de la prueba de heterogeneidad es superior a 0,5, el resultado del modelo de efectos aleatorios es igual al de efectos fijos; conforme el valor p de heterogeneidad es menor (DerSimonian y Laird). Dependiendo de los resultados de las pruebas de heterogeneidad, se seleccionará el modelo de efecto fijo (Mantel-Haenszel) o el modelo de efecto aleatorio para calcular el OR agrupado y el 95% CI. (67)

Método de regresión lineal de Egger: Consiste en una regresión lineal simple de la magnitud del efecto, dividida por su error estándar sobre el inverso del error estándar, en la que se prueba si la ordenada en el origen es estadísticamente significativa con $p < 0,1$. (68)

Test de Begg-Mazumdar: Este indicador de sesgo hace menos suposiciones que las de Egger et al. pero es insensible a muchos tipos de sesgo a los que la prueba de Egger es sensible. A menos que tenga muchos estudios en su meta-análisis, el método Begg tiene un poder muy bajo para detectar sesgos. (69)

7. RESULTADOS.

Selección de los estudios elegibles.

Un total de 280 publicaciones fueron obtenidas de la búsqueda de las múltiples bases de datos y otras de revisar bibliografías de las publicaciones (Figura 9). 252 publicaciones fueron excluidas ya que no eran artículos originales de investigación, se excluyeron las publicaciones enfocadas en animales o líneas celulares, de igual manera se excluyeron los estudios que no se centraban en cáncer de mama, o no se examinaban el gen MTHFR.

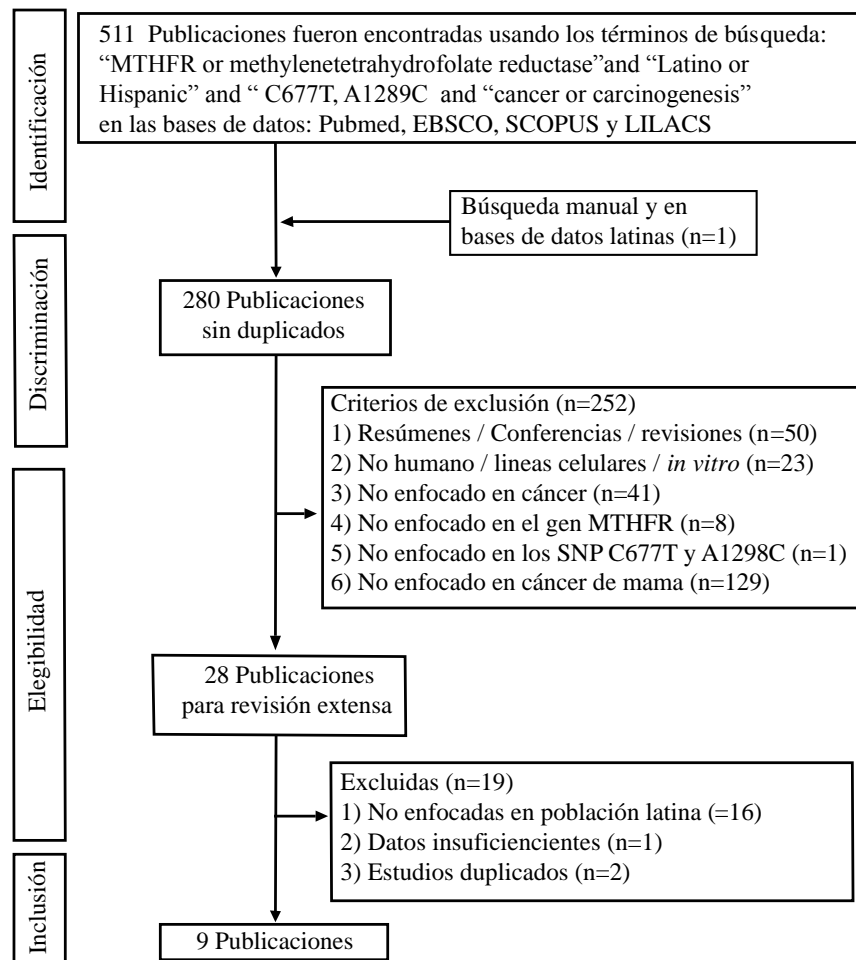


Figura 9: Diagrama de flujo. Selección de los estudios elegibles.

Las 28 publicaciones restantes fueron ampliamente evaluadas. 16 publicaciones no se centraban exclusivamente en la población Latina, 1 publicación carecía de información suficiente, y 2 publicaciones utilizaban datos previamente publicados. Esto dio lugar a 9 publicaciones, las cuales fueron incluidas en este metanálisis: 9 estudios para el polimorfismo C677T (casos = 2136 y controles = 2436) Batschauer et al., 2011 (22), Calderón-Garcidueñas et al., 2017 (70), Carvalho Barbosa Rde et al., 2012 (71), Le Marchand et al., 2004 (72), Lopez Cortes et al., 2015 (73), Ma. et al., 2009 (74), Ramos Silva et al., 2015 (75), Rezende et al., 2017 (51), Zara-Lopes et al., 2016 (50). Un total de 5 estudios para el polimorfismo A1298C (casos = 1226 y controles = 1739) Carvalho Barbosa Rde et al., 2012 (71), Le Marchand et al., 2004 (72), Lopez Cortes et al., 2015 (73), Ma et al., 2009 (74), Rezende et al., 2017 (51). Se determinó que solo el estudio de Calderón-Garcidueñas contiene un alto nivel de sesgo (70).

Posteriormente se analizó el nivel de sesgo con la escala Newcastle-Ottawa, Cuyo objetivo es identificar la calidad de los estudios. Todos los estudios incluidos para este análisis obtuvieron una puntuación <7 fueron por lo que fueron considerados con un nivel alto de calidad (Tabla 4 y Figura 10).

Tabla 4. Puntaje de sesgo calculado usando la escala Newcastle-Ottawa.

Publicación	Es la definición del caso adecuada?	Representatividad de los casos	Es la selección de los controles	Es la definición de los controles adecuada?	Comparabilidad de casos y controles, en base al diseño	Evaluación de la exposición?	Mismo metodo de evaluación de la mutacion en casos y controles	Respuesta a tratamientos?	Total de Puntos
1 Batschauer, 2011	★	★	★H	★	★★	★	★	★	9
2 Calderon-Garicduenas, 2017	★	☆	★M	★	★☆	★	★	☆	6
3 Cavalho Barbosa, 2012	★	★	★H	★	★★	★	★	☆	8
4 Le Marchand, 2004	★	★	★M	★	★☆	★	★	☆	7
5 Lopez-Cortes, 2015	★	★	★H	★	★★	★	☆	☆	7
6 Ma, 2009	★	★	★M	★	★★	★	★	☆	8
7 Ramos-Silva, 2015	★	★	★H	★	★☆	★	★	☆	7
8 Rezende, 2017	★	★	★H	★	★★	★	★	☆	8
9 Zara-Lopes, 2016	★	★	★H	★	★★	★	★	☆	8

R Indica si fueron de la Regional

M Indica si son un un estudio Multicentrico.

H Indica si son de un solo Hospital

Resultado que muestra que la selección entre casos y controles fue del 90%, la comparabilidad de edad y sexo fue del 100%, aunque la comparabilidad de factores adicionales fue del 70% (toxicomanías, años de tratamiento etc.) estos no son aplicables para este estudio. Todos los estudios obtuvieron 0% en la sección de tasa de respuesta al tratamiento pues para este análisis no se buscó eficiencia de algún tratamiento solo la presencia o ausencia de la mutación (Figura 10).

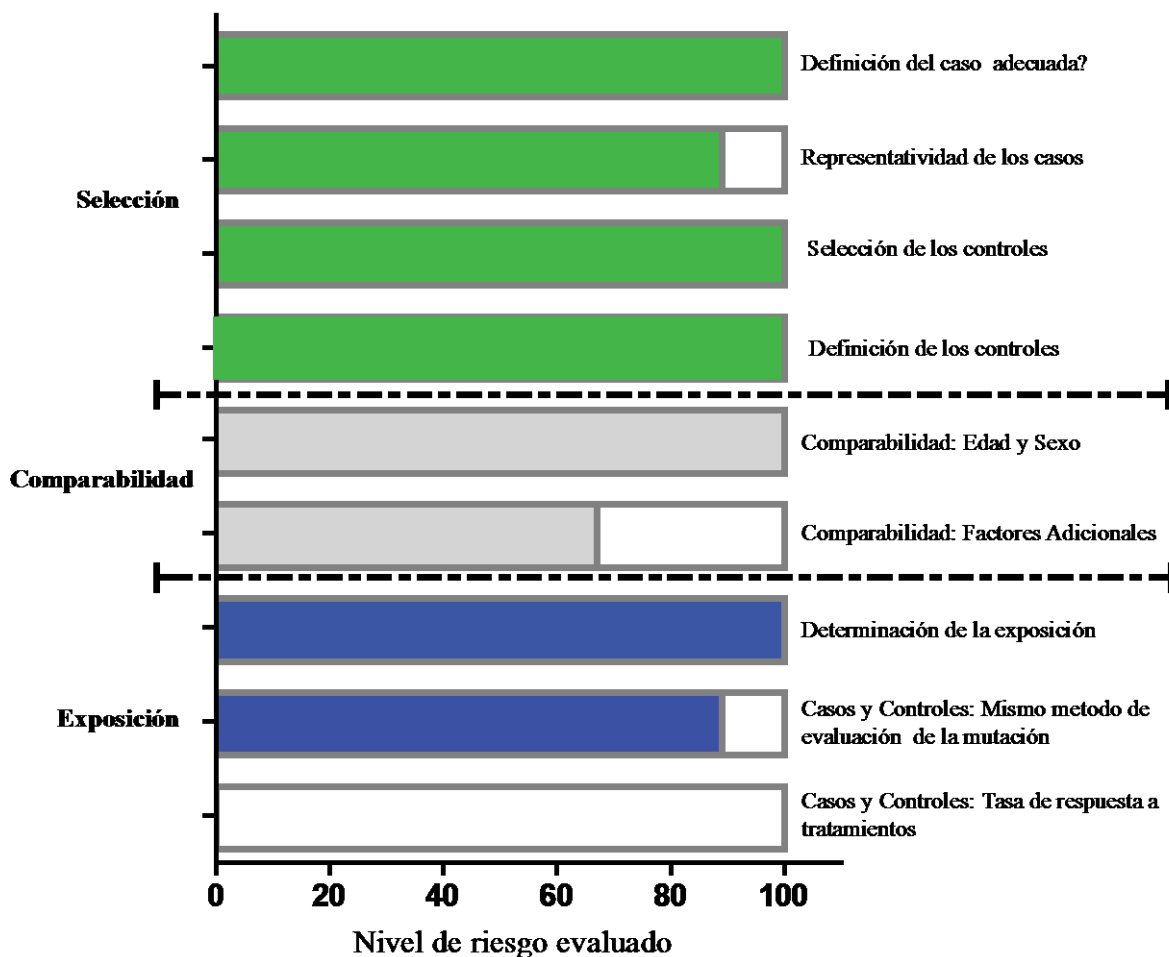


Figura 10. Puntaje de sesgo calculado usando la escala Newcastle-Ottawa.

Las distribuciones de genotipo de los controles eran constantes con HWE, excepto el estudio de Batschahuer (22) y el estudio de Lopez-Cortes (73).

Para el polimorfismo C677T, cuatro países diferentes están representados en este meta-análisis, la población más representativa es Brasil con 5 estudios (22, 50, 51, 71, 74), seguido por México con 2 estudios (70, 75), 1 estudio de los E.U el cual se centró en la población Latina (72) y 1 estudio de Ecuador (73). Para el polimorfismo A1289C, el país más representativo fue Brasil con 3 estudios (51, 71, 74), seguido un estudio de E.U (72) y el estudio de Ecuador de (73) Las características particulares de los estudios se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características de los estudios.

Estudio	País	Tipo de cancer	SNP	Grupos	11 ^a	12 ^a	22 ^a	HWE ^b	Fuente ^c	
Batschauer, 2011	Brazil	62 ductal invasivo, 6 in situ	C677T	Control	42	34	9	0.592	PB	
				Cases	27	34	7			
Calderon-Garcidueñas, 2017	Mexico	Neoplasia en estadio IIB y IIIB	C677T	Control	37	60	21	0.695	HB	
				Cases	70	113	51			
Cavalho Barbosa, 2012	Brazil	164 ductal invasivo, 8 lobulillar invasivo, 5 Medular, 3 Apocrino, 2 Mucinoso, 1 papilar	C677T	Control	87	70	19	0.388	PB	
				Cases	76	83	17			
			A1298C	Control	72	84	9			0.014*
				Cases	68	80	17			
Le Marchand, 2004	USA	Cáncer de mama invasivo	C677T	Control	218	319	127	0.593	PB	
				Cases	70	117	49			
			A1298C	Control	423	212	29			0.709
				Cases	146	77	13			
Lopez-Cortes, 2015	Ecuador	55 Luminal A, 26 Luminal B, 14 HER positivo, 19 Triple negativo	C677T	Control	69	113	13	<0.001*	PB	
				Cases	25	75	14			
			A1289C	Control	191	3	1			<0.001*
				Cases	110	3	1			
Ma, 2009	Brazil	458 cancer invasivo	C677T	Control	222	187	49	0.309	HB	
				Cases	225	188	45			
			A1298C	Control	279	157	22			0.988
				Cases	269	168	21			
Ramos-Silva, 2015	Mexico	438 ductal invasivo, 53 lobulillar invasivo, 6 mixto	C677T	Control	167	140	32	0.735	PB	
				Cases	216	178	103			
Rezende, 2017	Brazil	174 ductal Invasivo, 79 mixto	C677T	Control	111	119	27	0.555	PB	
				Cases	120	103	30			
			A1298C	Control	133	112	12			0.055
				Cases	135	104	14			
Zara-Lopes, 2016	Brazil	No indicado	C677T	Control	66	65	13	0.596	HB	
				Cases	35	48	17			

^a 11, 12, y 22 indican la frecuencia del gen patológico, el gen heterocigoto y el gen homocigoto respectivamente, donde 1 es el alelo C para el polimorfismo C677T y el alelo A del polimorfismo A1298C, y el 2 es el alelo T del polimorfismo C677T y el alelo C para el polimorfismo A1298C.

^b El equilibrio Hardy- Weinberg fue calculado con la prueba estadística X2 usando el programa SPSS. Una P- Value <0.05 fue considerada no acorde con el HWE y fue indicado con *.

^c La fuente de los controles. PB= Basado en población, HB= Basado en hospitalizados y N/I= No indicado.

El polimorfismo C677T de MTHFR aumenta el riesgo de cáncer de mama para los Latinos

En relación con el polimorfismo C677T, los modelos genéticos homocigoto, recesivo y alélico presentan heterogeneidad significativa ($p < 0.10$, $I^2 > 30\%$) (Figura 11). Utilizando el modelo de efectos aleatorios para estos modelos genéticos, determinamos que para el homocigoto (OR = 1.42, IC del 95%: 1.05-1.92, $p = 0.02$), el recesivo (o = 1.33, IC del 95%: 1.01-1.85, $p = 0.04$) y los modelos alélico (OR = 1.17, IC del 95%: 1.03-1.33, $p = 0.01$, tabla 2), el polimorfismo fue asociado significativamente con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Con los modelos restantes, utilizando el modelo de efectos fijos, se determinó que el modelo dominante se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR = 1.16, IC del 95%: 1.02-1.31, $p = 0.02$), mientras que el modelo heterocigoto no muestran ninguna asociación (OR = 1.09, IC 95%: 0.96-1.24, $p = 0.20$). Sin embargo, los resultados son similares independientemente del modelo de efectos utilizado. (Tabla 6)

Tabla 6. La asociación entre los polimorfismos de MTHFR y el desarrollo de cáncer de mama en latinos.

Modelo genético	Asociación ^b									
	Heterogeneidad ^a		Modelo fijo			Modelo aleatorio			Sesgo de publicación ^c	
	p-value	I ²	OR	95%CI	p-value	OR	95%CI	p-value	Begg	Egger
<i>C677T (9 estudios)</i>										
Heterocigoto	0.26	20%	1.09	(0.96-1.24)	0.20	1.10	(0.95-1.28)	0.20	p=0.04 *	p=0.04 *
Homocigoto	0.03	53%	1.40	(1.16-1.70)	<0.01 *	1.42	(1.05-1.92)	0.02 *	p=0.35	p=0.61
Dominante	0.19	28%	1.16	(1.02-1.31)	0.02 *	1.17	(1.01-1.37)	0.04 *	p=0.11	p=0.10
Recesivo	0.02	57%	1.34	(1.12-1.59)	<0.01 *	1.33	(1.01-1.75)	0.04 *	p=0.76	p=0.90
Alélico	0.06	47%	1.16	(1.06-1.27)	<0.01 *	1.17	(1.03-1.33)	0.01 *	p=0.18	p=0.44
<i>A1298C (5 estudios)</i>										
Heterocigoto	0.89	0%	1.04	(0.88-1.23)	0.64	1.04	(0.88-1.23)	0.64	p=0.81	p=0.58
Homocigoto	0.78	0%	1.25	(0.88-1.79)	0.21	1.25	(0.87-1.79)	0.22	p=0.23	p=0.47
Dominante	0.94	0%	1.06	(0.91-1.25)	0.45	1.06	(0.91-1.25)	0.45	p=0.81	p=0.35
Recesivo	0.73	0%	1.25	(0.88-1.77)	0.22	1.24	(0.87-1.77)	0.23	p=0.23	p=0.48
Alélico	0.85	0%	1.07	(0.94-1.22)	0.28	1.07	(0.94-1.22)	0.28	p=0.23	p=0.17

^a La heterogeneidad fue determinada por el test Cochran's Q (p -value) y el índice de inconsistencia (I^2). Una heterogeneidad significativa fue considerada cuando el p -value fue < 0.10 and $I^2 > 40\%$.

^b Los Odds ratios (OR) y el 95% intervalos de confianza (95%CI) fueron calculados con Revman V5.3. Los resultados resaltados indican el modelo correcto por heterogeneidad.

^c Los sesgos de publicación fue realizado por el test Egger's y el test Begg-Mazumdar's. Los P-values < 0.05 fueron considerados significativos e indicados por *.

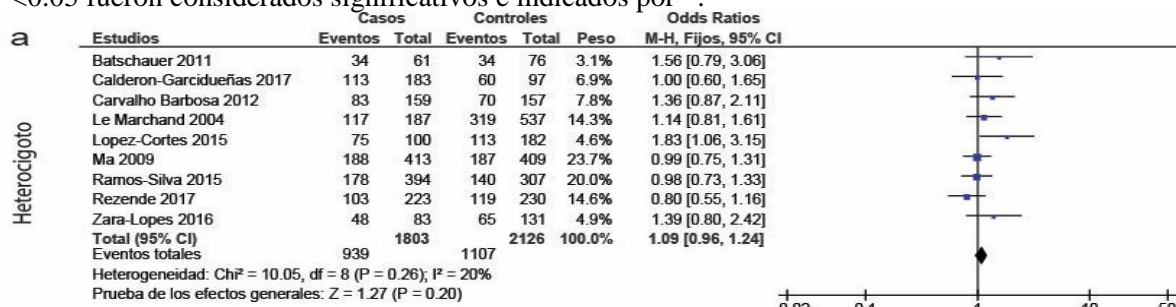


Figura 11. Modelos C677T, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e)alélico.

Cuando se determinó la sensibilidad de los resultados quitando un estudio y recalculando las Odds, los modelos heterozigóticos y alélicos fueron resistentes (Figura 12). Sin embargo,

para el modelo homocigoto, los resultados fueron sensibles para el estudio de Lopez-Cortes (OR = 1.34, IC del 95%: 0.99-1,80), el estudio de Ramos Silva (OR = 1,24, IC del 95%: 0.96 1.60) y el estudio de Zara-Lopes (OR = 1,35, IC del 95%: 0.99-1.85). Para el modelo dominante, los resultados fueron sensibles para el estudio de Lopez-Cortes (OR = 1.12, IC del 95%: 0.99-1,27) y el estudio de Ramos Silva (OR = 1.13, IC del 95%: 0.99-1.30). Por último, el modelo recesivo, los resultados fueron sensibles para el estudio de Calderón-Garcidueñas (OR = 1.33, IC del 95%: 0.97 1.82), el estudio de Le Marchand (OR = 1.37, IC del 95%: 0.99-1.90), el estudio Lopez-Cortes (OR = 1,28, IC del 95%: 1,72 0,96), el estudio de Ramos Silva (OR = 1,15 IC del 95%: 0,94-1.40), el estudio Rezende (OR = 1,35, IC del 95%: 0.99-1.85) y el estudio de Zara-Lopes (OR = 1,28, IC del 95%: 0,96-1.70).

Figura 12. Análisis de sensibilidad para los modelos C677T, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e) alélico

El sesgo de publicación se evaluó mediante el examen de embudo para cada uno de los modelos genéticos. Los diagramas no demostraron ninguna asimetría significativa y la forma de embudo no sugiere ninguna evidencia de sesgo de publicación. Sin embargo, el sesgo

de publicación significativa se determinó por la prueba de Begg Mazumdar y por la prueba de Egger solo para el modelo heterocigoto. Ninguna correlación se determinó por la prueba de Begg Mazumdar o sesgo por la prueba de Egger para los modelos restantes.

Figura 13. Sesgo de publicación para los modelos C677T, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e) alélico

El polimorfismo A1289C de MTHFR no aumentó el riesgo de cáncer de mama para los Latinos

En relación con el polimorfismo A1298C, ninguno de los modelos genéticos presentan heterogeneidad significativa ($p < 0.10$, $I^2 = 0\%$). En ningún modelo, usando el modelo de efectos fijos o modelos de efectos al azar, se observó asociación entre el polimorfismo A1298C y el riesgo a desarrollar cáncer de mama (Figura 15). La eliminación de estudios no tuvo efecto sobre los ORs para cualquiera de los modelos genéticos (Figura 14). Cuando se evaluó el sesgo de publicación, ninguna asimetría significativa se determinó examinando la gráfica de embudo y posteriormente fue confirmado por la prueba de Begg Mazumdar y prueba de Egger (Figura 16).

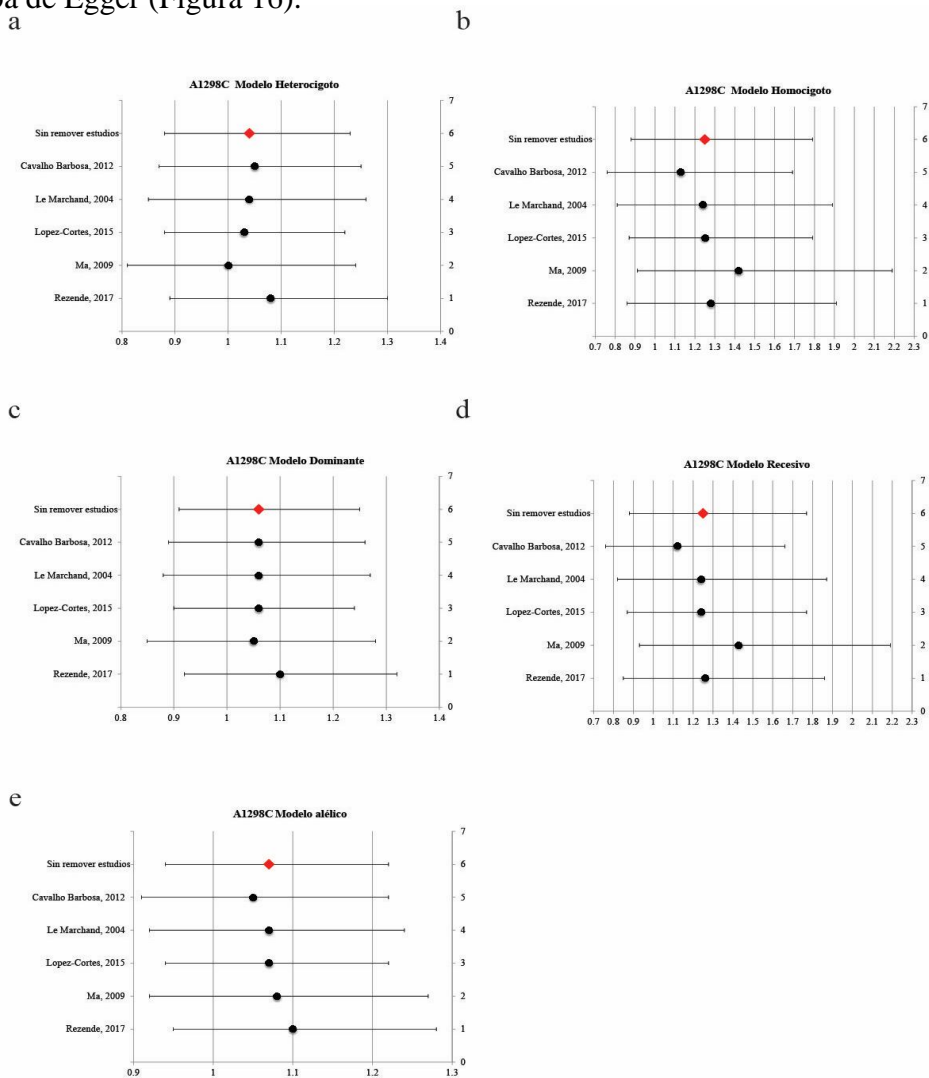


Figura 14. Análisis de sensibilidad para los modelos A1298C, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e) alélico

a	Estudios	Casos		Controlles		Peso	Odds Ratios M-H, Fijos, 95% CI
		Eventos	Total	Eventos	Total		
Heterocigoto	Carvalho Barbosa 2012	80	148	84	156	13.9%	1.01 [0.64, 1.58]
	Le Marchand 2004	77	223	212	635	26.6%	1.05 [0.76, 1.45]
	Lopez-Cortes 2015	3	113	3	194	0.8%	1.74 [0.34, 8.75]
	Ma 2009	168	437	157	436	35.7%	1.11 [0.84, 1.46]
	Rezende 2017	104	239	112	245	23.0%	0.91 [0.64, 1.31]
	Total (95% CI)		1160		1666	100.0%	1.04 [0.88, 1.23]
	Eventos totales	432		568			

Heterogeneidad: $\chi^2 = 1.12$, $df = 4$ ($P = 0.89$); $I^2 = 0\%$
 Prueba de los efectos generales: $Z = 0.47$ ($P = 0.64$)

Figura 15. Modelos A1298C, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e) alélico.

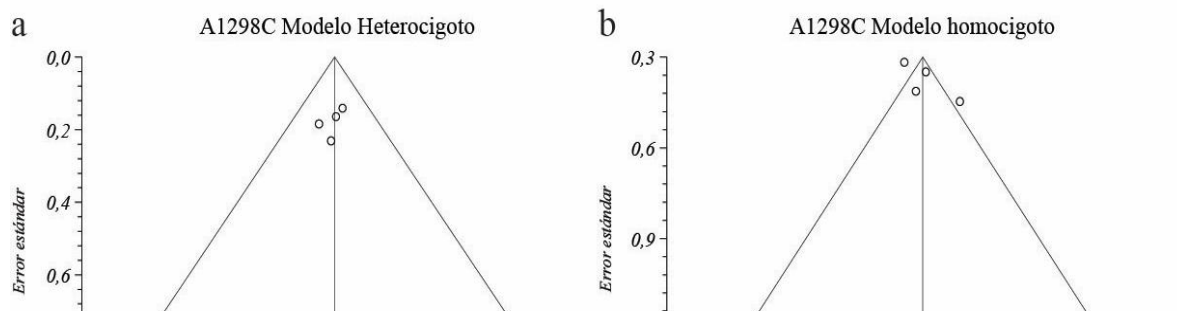


Figura 16. Sesgo de publicación para los modelos A1298C, a) Heterocigoto, b) Homocigoto, c) Dominante, d) Recesivo, e) alélico

8. DISCUSION

La deficiencia de folato puede influir en la estabilidad genética de ADN, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer (76) (4). Por otra parte, la desregulación de esta vía se asocia con muchos resultados patológicos, que van desde la aterotrombosis (77), riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (78) a varias formas de cáncer (79); (8). Aunque numerosos estudios de casos y controles así como metanálisis han investigado la asociación entre la C677T y A1298C los polimorfismos y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, no hay ninguna conclusión definitiva o un enfoque único para la población de América Latina. Aquí, se determinó que el polimorfismo C677T se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, mientras que el polimorfismo A1298C no tuvo ningún efecto. Para el polimorfismo C677T, hubo una importante presencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos en este metanálisis. El diagnóstico de cáncer de mama fue confirmado por histología o por técnicas bioquímicas y moleculares (Tabla 1). Así, es posible que el nivel de heterogeneidad es debida a las diferentes formas y proporciones de cáncer de mama. Otra causa de la heterogeneidad podría deberse a las poblaciones en sí mismos. Por ejemplo, en México la composición genética de los mexicanos, (que se compone de nativos americanos, europeos y africanos) varía de región a región (80), esto se observa también entre diferentes regiones del Brasil (75, 81). Estas diferencias conducen a diferentes índices de desarrollo de patologías de enfermedades similares. Otros meta-análisis han determinado que para los asiáticos, el polimorfismo C677T demuestra aumentar el riesgo de cáncer de mama (7) (82). Debido al alto nivel de influencia de la inmigración europea y africana, no se esperaba que el polimorfismo C677T también aumentara el riesgo de desarrollar cáncer de mama en América Latina. Curiosamente, el polimorfismo C677T fue asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, excepto en el modelo heterocigoto. El mecanismo oncogénico propuesto del polimorfismo C677T está muy relacionado con el consumo bajo de folato (47). Muchos países asiáticos y países de América Latina están plagados de bajo consumo de folato (83) (84), proporcionando así un vínculo entre los resultados observados aquí y los resultados para la población asiática. Esto indica que el consumo de folato podría atenuar los efectos del polimorfismo C677T.

El polimorfismo A1298C no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Debido a diferentes grados de actividad enzimática de los polimorfismos C677T y de A1298C de la MTHFR, se sugiere que para el cáncer de mama, el polimorfismo A1298C no inhibe actividad MTHFR lo suficiente para cambiar a una condición de promoción oncogénica, como se ha visto con el polimorfismo C677T. Curiosamente, otros meta-análisis han determinado una asociación significativa entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y el polimorfismo A1298C. Curiosamente este efecto normalmente es visto con los caucásicos (83) (8). Como se menciona arriba, los asiáticos tienen mínima influencia en la composición genética de los Latinos, como los europeos. Por otra parte, un estudio encontró que el polimorfismo A1298C se asoció con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama entre la población asiática (8). Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que la población de América Latina representa un grupo único, cuya ingesta de folato se debe tomar en consideración.

El efecto de folato en la metilación del ADN es dependiente en el nivel de folato sérico (76), que viene de su ingesta. Por lo tanto, es posible que para los Latinos, que por lo general consumen menor cantidad de ácido fólico (83) (75), la dieta no proporcione la cantidad suficiente de ácido fólico para inhibir un estado oncogénico cuando está comprometida la actividad de la MTHFR. Esto indica que el consumo alto de ácido fólico podría alterar el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Se requieren futuros estudios para abordar esta hipótesis. Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, sólo cinco países están representados en este metanálisis, que sugieren que partes de la comunidad de América Latina están sub-representadas. En segundo lugar, calculamos los OR crudos por lo que son estimaciones no ajustadas. En tercer lugar, no realizamos un análisis secundario de los tipos de cáncer de mama. Como indica el elevado nivel de heterogeneidad, las diferentes formas de diagnóstico pueden posiblemente afectar las asociaciones. Sin embargo, incluso con los OR crudos agrupados, han demostrado la asociación entre el polimorfismo C677T y cáncer de mama para los Latinos.

9. CONCLUSIONES

En general, los resultados indicaron que para los Latinos, el polimorfismo C677T se asocia con un riesgo significativo de desarrollar cáncer de mama. Por otra parte, el polimorfismo del A1289C no muestra una asociación al desarrollo de esta patología. Es de vital importancia la implementación de este conocimiento al sector salud para desarrollar nuevas estrategias de prevención y búsqueda de los diferentes mecanismos reportados para el desarrollo de esta patología de alta prevalencia.

El ácido fólico forma parte importante del proceso normal de la metilación del ADN por lo que es de suma importancia su consumo. Sin embargo, es imprescindible la identificación de sujetos con un metabolismo anómalo debido a esta mutación genética, para poder así prevenir el desarrollo de cáncer de mama. Por lo que se debe considerar el monitoreo de los niveles de folato y la suplementación adecuada considerando el déficit asociado a la mutación identificada.

Este trabajo nos amplía el panorama en relación a la medicina preventiva y a la búsqueda de pacientes con factores de riesgo modificables y no modificables, lo que mejora la atención primaria para la prevención de las patologías prevalentes en nuestra sociedad.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Organization WH. Cancer: key facts: E.U.; 2015 [updated Agos09/08/18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
2. Partanen T, Monge P, Wesseling C. Causas y prevención del cáncer ocupacional. *Acta Médica Costarricense*. 2009;51(4):195-205.
3. Yan W, Zhang Y, Zhao E, Zhang S. Association between the MTHFR C677T Polymorphism and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of 23 Case–Control Studies. *The breast journal*. 2016;22(5):593-4.
4. Kim Y-I. Nutritional epigenetics: impact of folate deficiency on DNA methylation and colon cancer susceptibility. *The Journal of nutrition*. 2005;135(11):2703-9.
5. Rodríguez Cuevas S, Macías Martínez CG, Labastida Almendaro S. Cáncer de mama en México ¿enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginecol obstet Méx*. 2000;68(5):185-90.
6. Friso S, Choi S-W, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, et al. A common mutation in the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(8):5606-11.
7. He L, Shen Y. MTHFR C677T polymorphism and breast, ovarian cancer risk: a meta-analysis of 19,260 patients and 26,364 controls. *OncoTargets and therapy*. 2017;10(1):227.
8. Zhu Q, Jin Z, Yuan Y, Lu Q, Ge D, Zong M. Impact of MTHFR gene C677T polymorphism on Bcl-2 gene methylation and protein expression in colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(4):436-45.
9. Hernández G, Bernardello E, Aristomedo P. Cáncer de mama. *Editorial Mc Graw Hill Interamericana*. 1998;1(1):537-45.
10. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Aspectos históricos y culturales sobre el cáncer de mama. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2009;25(3):160-6.
11. Cancer IAfRo. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 México2012 [updated 2018; cited 2018. 2012:[Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.29210>.
12. Bandi P. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2009-2011. *American Cancer Society*. 2011;1(4):1-42.
13. Carrillo-Gómez CS, Molina-Noyola LD, Torres-Bugarín O. Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. *El Residente*. 2017;12(3):89-103.
14. Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *The Journal of pathology*. 1999;189(3):300-8.
15. Martínez-Tlahuel JL, Arce C, Lara F. Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología*. 2006;1(1):201-10.
16. Quiles Vidal FdA. Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario: Estudio in vitro de variantes BRCA1 y BRCA2 de significado biológico desconocido y búsqueda de nuevos genes responsables de este síndrome. España: Universidad de Barcelona; 2016.
17. Campos MdRC. Geografía del cáncer de mama en México. *Investigaciones Geográficas*. 2017:140-57.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29.

19. Knaul FM, López Carrillo L, Lazcano Ponce E, Gómez Dantés H, Romieu I, Torres G. Cáncer de mama: un reto para la sociedad y los sistemas de salud. *Salud pública de México*. 2009;51(1):138-40.
20. Vargas AN, Aguilar MP, Millán BM, de Cima RB. Historia natural del cáncer de mama. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2006;74(2):115-20.
21. Salas I, Vega BLR, Apodaca E. Factores de riesgo para la presentación de cáncer de mama en el Centro Médico Nacional Siglo XXI Chihuahua, México. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2006;11(2):62-6.
22. 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. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;357(1-2):247-53.
23. Van't Veer LJ, Dai H, Van De Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530.
24. Imigo F, Mansilla E, Delama I. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuadernos de cirugía*. 2018;25(1):67-74.
25. Sánchez JC, Rocha JEB, Valle AE, Chacón AP, Castillo VV, Sánchez VP. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. In: *Oncología*, editor. Masson Doyma México, S.A ed. Colima: Elsevier; 2013. p. 133.
26. Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud pública de México*. 2009;51(1):165-71.
27. Torrealba E. Cáncer de mama: factores de riesgo [Tesis]. Venezuela: Universidad central de Venezuela; 2013.
28. Aibar L, Santalla A, López-Criado M, González-Pérez I, Calderón M, Gallo J, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2011;38(4):141-9.
29. Bolívar AV. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología*. 2011;53(6):531-43.
30. Gómez EM, Cuetos AC, Garrido CM, Martín CC, Velasco FA, Sánchez NG, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2016;43(1):17-23.
31. Pardo Montañez S, Ramírez Alemán I, Selva Capdesuñer A, Cuza Palácios M. Modificación de conocimientos sobre cáncer de mama en trabajadoras con factores de riesgo de la enfermedad. *Medisan*. 2011;15(1):92-8.
32. Vidal-Millán S. Cáncer de mama hereditario: identificación y elección de pacientes para estudio molecular de los genes BRCA. *Cancerología*. 2008;3(1):51-61.
33. Burak L, Boone B. College women and breast cancer: knowledge, behavior, and beliefs regarding risk reduction. *American Journal of Health Education*. 2008;39(4):206-12.
34. Valdés Gómez W, Espinosa Reyes T, de la Campa GLÁ. Menarquia y factores asociados. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2013;24(1):35-46.
35. Neira VP. Densidad mamaria y riesgo de cáncer mamario. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(1):122-30.
36. Del Valle SAC, Villegas LJ, Javier Gallón. Cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas de los BRCA 1 y 2. *Revista Ces Medicina*. 2012;26(2):185-200.
37. Porchia LM, Meneses-Sanchez P, Ruiz-Vivanco G, Perez-Fuentes R, Gonzalez-Mejia ME. CYP1A1 MspI polymorphism and cancer susceptibility among Latinos: A meta-analysis. *Meta Gene*. 2017;11(1):197-204.

38. Zumano SEP, Alonso LS, Martínez HT. Factores de riesgo para cáncer de mama. Revisión de la literatura: Rol potencial de Enfermería. *Enfermería Universitaria*. 2009;6(3):21-6.
39. Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, Arslanian KJ, Friedman AB, Yousif CB, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure A risk factor for breast cancer. *Evolution, medicine, and public health*. 2017;2017(1):97-108.
40. Morales GM. Terapia hormonal de reemplazo y cáncer. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004;55(1):40-59.
41. Robles-Agudo F, Sanz-Segovia F, López-Arrieta J, de la Ascensión MB. Alimentación y cáncer. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. 2005;40(3):184-94.
42. Cortés F, Hirsch S, De la Maza C, Pía M. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Revista médica de Chile*. 2000;128(2):213-20.
43. Rodríguez G. Ácido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. *Revista Cubana Aliment Nutr*. 1998;12(2):107-19.
44. Navarro-Pérez SF, Mayorquín-Galván EE, Río P-D, Casas-Castañeda M, Romero-Robles Gil BM, Torres-Bugarín O, et al. El ácido fólico como citoprotector después de una revisión. *El Residente*. 2016;11(2):51-9.
45. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, Nuin-Villanueva M, Bartolomé-Moreno C, Vilarrubí-Estrella M, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. *Atencion primaria*. 2012;44(1):23-35.
46. Suárez de Ronderos MdP. Ácido Fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*. 2003;45(1):05-9.
47. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista médica de Chile*. 2012;140(11):1464-75.
48. Castro R, Rivera I, Ravasco P, Camilo M, Jakobs C, Blom H, et al. 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C→ T and 1298A→ C mutations are associated with DNA hypomethylation. *Journal of medical genetics*. 2004;41(6):454-8.
49. González-Mercado MG, Rivas F, Salazar-Páramo M, Gallegos-Arreola MP, Morán-Moguel MC, Moreno A, et al. Homocisteína, polimorfismos MTHFR C677T, A1298C y variables clínico-bioquímicas en población mexicana. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2014;48(1):23-31.
50. Zara-Lopes T, Gimenez-Martins A, Nascimento-Filho C, Castanhole-Nunes M, Galbiatti-Dias A, Padovani-Júnior J, et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):11.
51. Rezende LM, Marson FAL, Lima CSP, Bertuzzo CS. Can MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms Alter the Risk and Severity of Sporadic Breast Cancer in Brazilian Women? *Clinical breast cancer*. 2017;17(4):199-208.
52. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2):5-16.
53. Rapaport SI. Anemia megaloblastica. In: Editores S, editor. *Introducción a la hematología*. 5. España: Biblioteca Médica de Bolsillo; 1989. p. 15-25.
54. Plasencia M. Ácido fólico: requerimientos dietéticos durante el embarazo. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2005;24(2):78-87.
55. Sánchez-Urbina R, Galaviz-Hernández C, Sierra-Ramírez JA, 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. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(2):158-63.

56. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):324-32.
57. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(7):476-83.
58. Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Revista panamericana de salud publica*. 2002;11(1):178-85.
59. Delgado I, Martinez S, Rojas A, Ortiz R, Bosques F, Calderon A, et al. 677T del gen MTHFR en adenomas y cáncer colorrectal en una muestra de la población del noreste de México. *Revista de Gastroenterología*. 2001;66(1):32-7.
60. Gallegos-Arreola M, Figuera L, Delgado J, Puebla-Pérez A, Zúñiga-González G. The MTHFR polymorphism C677T in adult patients with acute lymphoblastic leukemia is associated with an increased prevalence of cytogenetic abnormalities. *Blood cells, molecules & diseases*. 2008;40(2):244-5.
61. Barbosa CG, Souza CL, Moura Neto Jpd, Arruda MdGB, Barreto JH, Reis MG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in myeloid leukemia patients from Northeastern Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. 2008;31(1):29-32.
62. Ruiz-Argüelles GJ, Nancy Coconi-Linares L, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia patients is not associated with the MTHFR 677T allele in Mexico. *Hematology*. 2007;12(5):387-91.
63. Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Bonanni B, Botteri E, Iodice S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer risk: a nested-case-control study and a pooled meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2007;106(2):263-71.
64. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
65. Iniestaa R, Guinóa E, Morenoa Vc. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit* 2005;19(4):333-41.
66. Jaime C, Claudio V, Gabriel R. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista medica de Chile*. 2013;141(1329-1335).
67. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19(4):333-41.
68. Cerda J, Vera C, Rada G. Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista médica de Chile*. 2013;141(10):1329-35.
69. De Sousa MR, Ribeiro ALP. Revisión sistemática y metaanálisis de estudios de diagnóstico y pronóstico: una guía. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(3):235-45.
70. Calderón-Garcidueñas AL, Cerda-Flores RM, Castruita-Ávila AL, González-Guerrero JF, Barrera-Saldaña HA. SNP C677T del gen metilentetrahidrofolato-reductasa y cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(6):720-4.
71. Barbosa RdCC, Menezes DC, Freire TFV, Sales DC, Alencar VHM, Rabenhorst SHB. Associations of polymorphisms of folate cycle enzymes and risk of breast cancer in a Brazilian population are age dependent. *Molecular biology reports*. 2012;39(4):4899-907.
72. Le Marchand L, Haiman CA, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2004;13(12):2071-7.

73. López-Cortés A, Echeverría C, Oña-Cisneros F, Sánchez ME, Herrera C, Cabrera-Andrade A, et al. Breast cancer risk associated with gene expression and genotype polymorphisms of the folate-metabolizing MTHFR gene: a case-control study in a high altitude Ecuadorian mestizo population. *Tumor Biology*. 2015;36(8):6451-61.
74. Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SMT, et al. Dietary intake of folate, vitamin B 6, and vitamin B 12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC cancer*. 2009;9(1):122.
75. Ramos-Silva A, Figuera L, Soto-Quintana O, Puebla-Pérez A, 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(2):4015.
76. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *The Journal of nutrition*. 2002;132(8):2444-9.
77. Santilli F, Davì G, Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascular pharmacology*. 2016;78:1-9.
78. Zhou B-S, Bu G-Y, Li M, Chang B-G, Zhou Y-P. Tagging SNPs in the MTHFR Gene and Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(1):8931-40.
79. Xie S-Z, Liu Z-Z, Yu J-h, Liu L, Wang W, Xie D-L, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and risk of cancer: evidence from 446 case-control studies. *Tumor Biology*. 2015;36(11):8953-72.
80. Moreno-Estrada A, Gravel S, Zakharia F, McCauley JL, Byrnes JK, Gignoux CR, et al. Reconstructing the population genetic history of the Caribbean. *PLoS genetics*. 2013;9(11):e1003925.
81. Pena SD, Bastos-Rodrigues L, Pimenta J, Bydlowski S. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42(10):870-6.
82. Kumar P, Yadav U, Rai V. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and breast cancer risk: Evidence for genetic susceptibility. *Meta Gene*. 2015;6(1):72-84.
83. Liu W, Li Y, Li R, Han X, Ma Y, Liu B, et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism with breast cancer and/or ovarian cancer risk: an updated meta-analysis. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2016;13(5):72-86.
84. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the Magnitude of Folate and Vitamin B12 Deficiencies Worldwide. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008;29(2_suppl1):38-51.

11. ANEXOS

11.1. Artículo derivado del proyecto general Identificación de genes relacionados a cáncer en población latina, proyecto con el título: “The differential effects of the

methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (C677T and A1298C) on hematological cancers among latinos: a meta-analysis”

ScholarOne Manuscripts™

M. Elba Gonzalez-Mejia

Instructions & Forms

Help

Log Out



Genetics and Molecular Biology

Home

Author

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to Genetics and Molecular Biology

Manuscript ID GMB-2018-0161

Title The differential effects of the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (C677T and A1298C) on hematological cancers among Latinos: a meta-analysis

Authors Garcia-Hernandez, Samanta
Meneses-Sanchez, Perla
Porchia, Leonado
Torres-Rasgado, Enrique
Pérez-Fuentes, Ricardo
Gonzalez-Mejia, M. Elba

Date Submitted 30-May-2018

11.2. Correcciones del artículo: “The differential effects of the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (C677T and A1298C) on hematological cancers among latinos: a meta-analysis”

Decision Letter (GMB-2018-0161)

From: editor@gmb.org.br

To: elba.gonzalezmejia@gmail.com

CC:

Subject: Genetics and Molecular Biology - Decision on Manuscript ID GMB-2018-0161

Body: 06-Aug-2018

Manuscript ID GMB-2018-0161 entitled "The differential effects of the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (C677T and A1298C) on hematological cancers among Latinos: a meta-analysis"

Dear Dr. Gonzalez-Mejia,

Your manuscript which you submitted to Genetics and Molecular Biology, has now been reviewed. The comments of the reviewer(s) are included at the bottom of this letter.

The reviewer(s) and the assigned Associate Editor have recommended publication, but also concluded that your manuscript will require major revision. Therefore, I invite you to respond to the reviewer(s)' comments and revise your manuscript.

To revise your manuscript, log into <https://mc04.manuscriptcentral.com/gmb-scielo> and enter your Author Center, where you will find your manuscript title listed under "Manuscripts with Decisions." Under "Actions," click on "Create a Revision." Your manuscript number has been appended to denote a revision.

You may also click the below link to start the revision process (or continue the process if you have already started your revision) for your manuscript. If you use the below link you will not be required to login to ScholarOne Manuscripts.

11.3. Artículo derivado del proyecto general Identificación de genes relacionados a cáncer en población latina, proyecto con el título: “C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer susceptibility among Latinos: a meta-analysis”.

Biochemical Genetics

C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer susceptibility among Latinos: a meta-analysis

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:									
Full Title:	C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer susceptibility among Latinos: a meta-analysis								
Article Type:	Original Article								
Keywords:	MTHFR; Mutation; Carcinogenesis; Latin America								
Corresponding Author:	M. Elba Gonzalez-Mejia, M.D., Ph.D. Benemerita Universidad Autonoma de Puebla MEXICO								
Corresponding Author Secondary Information:									
Corresponding Author's Institution:	Benemerita Universidad Autonoma de Puebla								
Corresponding Author's Secondary Institution:									
First Author:	Perla Meneses-Sanchez								
First Author Secondary Information:									
Order of Authors:	Perla Meneses-Sanchez Samanta C Garcia-Hernandez Leonardo M. Porchia, Ph.D. Ricardo Pérez-Fuentes, M.D., Ph.D. Enrique Torres-Rasgado, Ph.D. Alejandra Del-Angel-Soto M. Elba Gonzalez-Mejia, M.D., Ph.D.								
Order of Authors Secondary Information:									
Funding Information:	<table border="1"> <tr> <td>Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (TORE-SAL18-G)</td> <td>Dr. Enrique Torres-Rasgado</td> </tr> <tr> <td>Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (GOMM-SAL18-I)</td> <td>Dr. M. Elba Gonzalez-Mejia</td> </tr> <tr> <td>Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (PEFR-SAL18-G)</td> <td>Dr. Ricardo Pérez-Fuentes</td> </tr> <tr> <td>Programa para el Desarrollo Profesional Docente (To CA-160)</td> <td>Not applicable</td> </tr> </table>	Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (TORE-SAL18-G)	Dr. Enrique Torres-Rasgado	Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (GOMM-SAL18-I)	Dr. M. Elba Gonzalez-Mejia	Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (PEFR-SAL18-G)	Dr. Ricardo Pérez-Fuentes	Programa para el Desarrollo Profesional Docente (To CA-160)	Not applicable
Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (TORE-SAL18-G)	Dr. Enrique Torres-Rasgado								
Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (GOMM-SAL18-I)	Dr. M. Elba Gonzalez-Mejia								
Vicerrectoria de Investigacion, Benemerita Universidad Autonoma de Puebla (PEFR-SAL18-G)	Dr. Ricardo Pérez-Fuentes								
Programa para el Desarrollo Profesional Docente (To CA-160)	Not applicable								
Abstract:	Background: Previous meta-analyses have shown an ethnic dependency of the C677T and the A1298C methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms, with no focus on the Latino population. For Latinos, many studies have examined these polymorphisms and breast cancer susceptibility, yielding no concise result. Therefore, we undertook this meta-analysis to determine the effect these polymorphisms have on breast cancer risk for Latinos. Methods: PubMed, EBSCO, LILACS, Scopus, and Latin-specific databases were searched for studies exploring the association between the MTHFR polymorphisms and breast cancer susceptibility in Latinos until November 2017. Genotype distributions were extracted and, depending on the level heterogeneity determined by the χ^2 -based Q-test and the I ² -test, Fixed-Effects or Random-Effects models were used to calculate pooled odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals								

11.4. Constancias derivadas del trabajo de investigación: “CYP1A1 Msp1 polymorphisms and susceptibility to cancer among Latinos: a meta-analysis”



11.5 Constancia de participación con el proyecto: “C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer susceptibility among Latinos: a meta-analysis”



11.6. Artículo derivado del proyecto general Identificación de genes relacionados a cáncer en población latina, proyecto con el título: “CYP1A1 Msp1 polymorphism and cancer susceptibility among latinos: a Meta-analysis”



Contents lists available at ScienceDirect

Meta Gene

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mgene



CYP1A1 Msp1 polymorphism and cancer susceptibility among Latinos: A meta-analysis



Leonardo M. Porchia^{a,1}, Perla Meneses-Sanchez^{b,*}, Guadalupe Ruiz-Vivanco^c,
Ricardo Pérez-Fuentes^{a,b}, M. Elba Gonzalez-Mejia^{b,*}

^a Laboratorio de Investigación en Fisiopatología de Enfermedades Crónicas, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS, Km 4.5 Carretera Federal Atlixco-Metepec, CP. 42730 Atlixco, Pue, Mexico

^b Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 13 Sur 2901 Col. Volcanes, CP. 72000 Puebla, Pue, Mexico

^c Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Carretera Federal Tlaxcala, Puebla, S/N; Km. 1.5, C.P. 90062 Tlaxcala, Tlax, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 May 2016

Revised 15 October 2016

Accepted 27 October 2016

Available online 29 October 2016

Keywords:

Cytochrome P450

Mutation

Carcinogenesis

Meta-analysis

Latin America

ABSTRACT

Background: Many studies and meta-analyses have examined the association between the CYP1A1 Msp1 polymorphism and cancer risk, yielding conflicting results and lacking a specific focus on the Latino population. Our objective was to determine the association between the Msp1 polymorphism and cancer risk for Latinos.

Methods: PubMed, OVID, Wiley, SCOPUS, EBSCO and LILACS databases and retrieved studies' bibliographies were searched for case-control studies that investigated the association between the Msp1 polymorphism and cancer among Latinos until December 2015. Genotype distributions were extracted and crude odds ratios (OR) were calculated. Depending on the level heterogeneity, determined by the ψ^2 -based Q-test and the I^2 -test, Fixed-Effects or Random-Effects models were used to calculate the pooled ORs and 95% CI for the heterozygous, homozygous, dominant, recessive, and allelic genetic models. No publication bias was detected by the Begg-Mazumdar's test and Egger's test.

Results: Thirty-six publications (38 studies) from 372 publications were included (4742 cases and 6778 controls). Overall, all genetic models demonstrated an association between the Msp1 polymorphism and cancer risk for Latinos: Heterozygous [OR = 1.21 (95% CI: 1.02–1.43)], Homozygous [OR = 1.48 (95% CI: 1.10–1.99)], Dominant [OR = 1.19 (95% CI: 1.01–1.41)], Recessive [OR = 1.34 (95% CI: 1.03–1.74)], and Allelic [OR = 1.22 (95% CI: 1.05–1.43)]. When stratified by cancer, a positive association was only observed for leukemia for the homozygous [OR = 2.82 (95% CI: 1.07–7.40)], Dominant [OR = 1.65 (95% CI: 1.06–6.55)], Recessive [OR = 2.57 (95% CI: 1.01–6.55)], and Allelic genetic models [OR = 1.69 (95% CI: 1.05–2.73)].

Conclusion: This meta-analysis demonstrates that the overall risk for cancer development is augmented by the CYP1A1 Msp1 polymorphism for the Latino population, more specifically for leukemia.

© 2016 Published by Elsevier B.V.