

1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

*“Construir, compartir y comunicar conocimiento situado: la Universidad como actor-motor de desarrollo”*

# Determinación de polimorfismo de MMP-9 en pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en la provincia de Misiones

Rossana Estela Gaona Montenegro<sup>1</sup>; Laura Antonella Sanchez<sup>1</sup>;  
Daiana Yessica Wanderer<sup>1</sup>; María Marinela Tibolla<sup>2</sup>;  
Nora R. Mohr<sup>3</sup>; María Mercedes Tiscornia<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Misiones. FCEQyN. Instituto de Biotecnología de Misiones “Dra. María Ebe Reca” (INBIOMIS). Laboratorio de Biotecnología Molecular. Misiones, AR

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Misiones. FCEQyN. Departamento de Bioquímica Clínica.

<sup>3</sup>Servicio de Oncología, Sanatorio Boratti.



# Cáncer de Mama



1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

- El Cáncer de Mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente y una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer entre las mujeres en todo el mundo (Jiang & Li, 2021).
- En Argentina, según estadísticas del año 2018, el CM es el cáncer con mayor incidencia, con una tasa de 73 casos por cada 100.000 mujeres (Instituto Nacional del Cáncer [INC], septiembre 2021).



# Cáncer de Mama



1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**

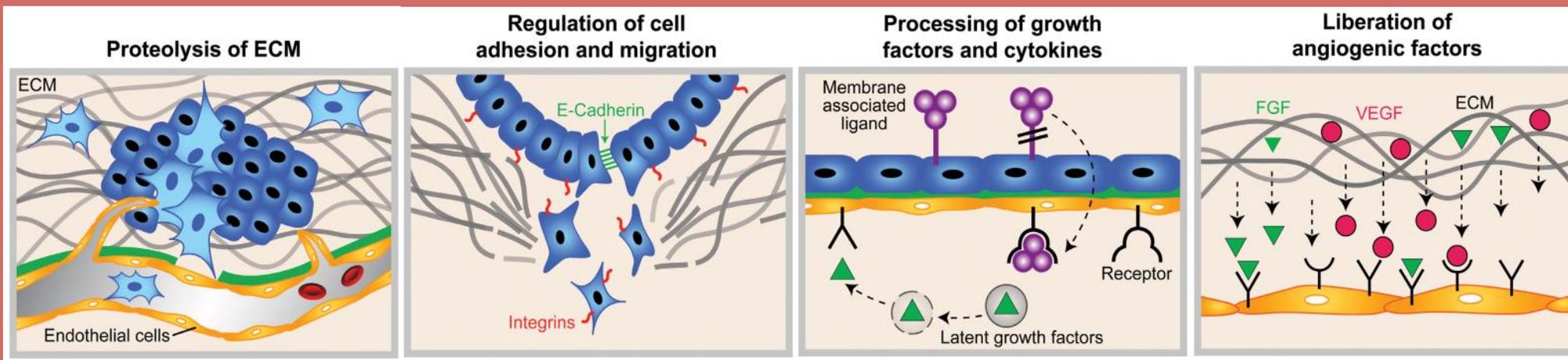
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

- El fenotipo invasivo de un tumor depende de la capacidad de sus células en atacar y degradar componentes de la matriz extracelular (MEC), para luego migrar a través.

AUMENTA EXPRESIÓN DE

## Metaloproteasas de Matriz Extracelular (MMP)

Endopeptidasas dependientes de zinc. Responsables de la remodelación de tejido fisiológico y patológico.



Múltiples funciones de MMPs sobre la MEC, vinculadas a la progresión del cáncer (Roy *et al.*, 2020)

# MMP – 9

COLAGENASA TIPO IV



1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

- Degrada la membrana basal y MEC, paso previo a la carcinogénesis
- Promueve la progresión del cáncer al aumenta la proliferación, migración, invasión, metástasis y angiogénesis de células cancerosas.
- Escinde diversos sustratos, pertenecientes a la MEC, a proteínas de unión al factores de crecimiento y precursores, receptores de tirosina quinasas, moléculas de adhesión celular, entre otros.

(Swain *et al.*, 2017)

# MMP – 9

COLAGENASA TIPO IV



1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

- A nivel transcripcional, fue identificada como predictiva de resultado adverso en CM (Radisky & Radisky, 2015).
- Su sobreexpresión está relacionada con características clínico-patológicas y se asocia a una supervivencia deficiente en pacientes con CM (Jiang & Li, 2021).

**Su estudio es clave para mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes**

## OBJETIVO

**Determinar el *Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP)* rs3787268 de MMP-9, en pacientes con CM y en mujeres clínicamente sanas de la provincia de Misiones**

# Metodología



- Se analizó el SNP **rs3787268** en muestras de sangre entera obtenidas por punción venosa (**13 casos y 14 controles**); adquiridas del Sanatorio Boratti, laboratorio CEBAC y Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos de Posadas

Extracción de ADN	<i>Salting Out</i> modificado de Miller et al. (1988)
Cebadores	Primer3. (F) 5'-3' GCAACATAGCCAGACTCCCA y (R) 5'-3' CCGGACTCAAAGGCACAGTA. Left Primer 2: GCAACATAGCCAGACTCCCA Start: 175 Length: 20 bp Tm: 59.7 C GC: 55.0 % Any: 0.0 End: 0.0 TB: 7.0 HP: 0.0 3' Stab: 4.4 Penalty: 0.253 Right Primer 2: CCGGACTCAAAGGCACAGTA Start: 728 Length: 20 bp Tm: 59.7 C GC: 55.0 % Any: 0.0 End: 0.0 TB: 8.0 HP: 0.0 3' Stab: 2.7 Penalty: 0.320 Pair: Product Size: 554 bp Any: 0.0 End: 0.0 TB: 15.0 Penalty: 0.573
PCR	1,5mM de MgCl <sub>2</sub> , 50μM de dNTPs 1μM de cada cebador
Programa de ciclado	Desnaturalización inicial 3 min 94°C. 30 ciclos de: Desnaturalización 30 seg 94°C, Hibridación 30 seg 59°C, Elongación 40 seg 72°C. Extensión final 5 min 72°C
Secuenciación	Macrogen Korea
Análisis estadístico	SNPstat

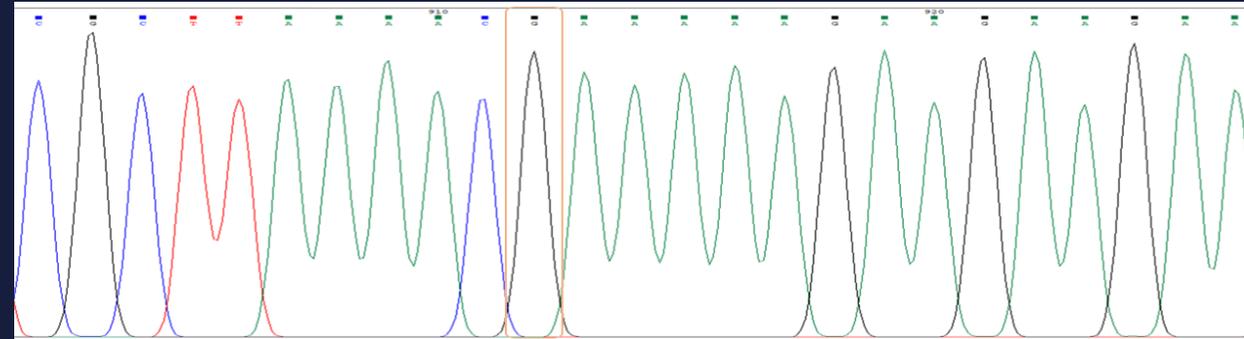
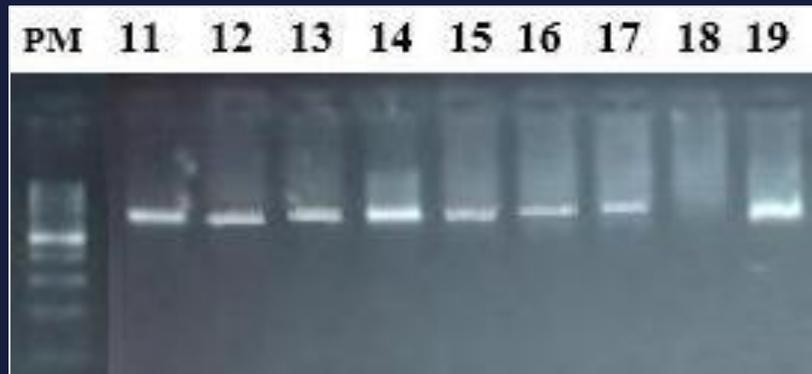
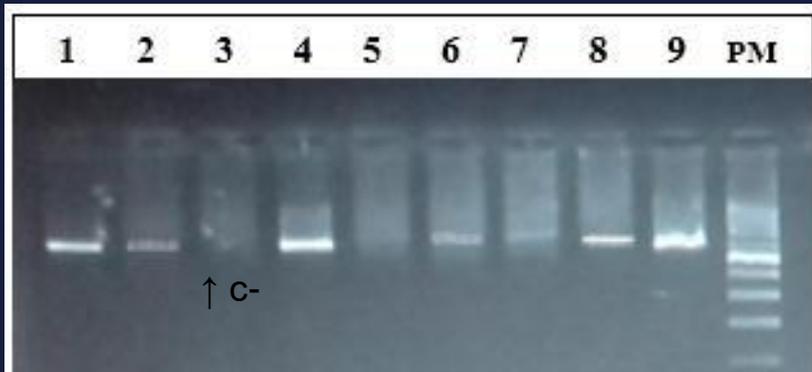
SNP	rs3787268
Posición en gen	9185
Cambio de base	A/G/T

# Resultados

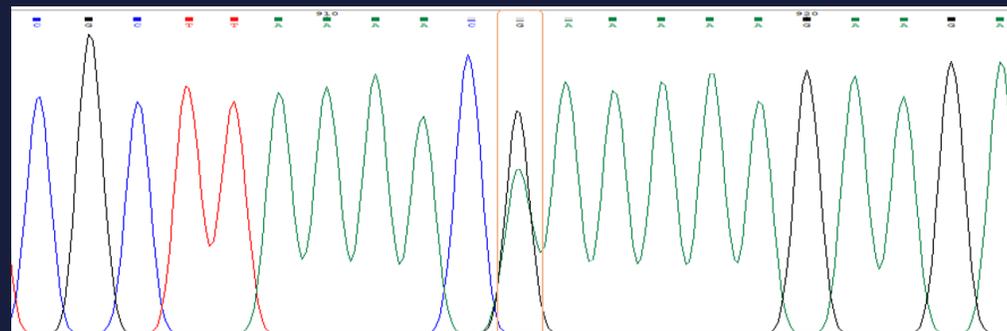


1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES



Fragmento de secuencia del rs3787268, homocigota G/G, perteneciente a la muestra 2.



Fragmento de secuencia, heterocigota G/A, muestra 3.

Amplificación de fragmento de 554 pb de rs3787268 en gel de agarosa al 2%.

# Resultados



Genotipo	Casos		Controles	
	Cantidad	Frecuencia	Cantidad	Frecuencia
G/G	9	0,69	8	0,57
G/A	4	0,31	5	0,36
A/A	0	0	1	0,07

◀ Frecuencias genotípicas de casos y controles

Alelo	Frecuencia	
	Casos	Controles
G	0,85	0,75
A	0,15	0,25

◀ Frecuencias génicas de casos y controles

MODELO	Genotipo	Casos	Controles	ODDS RATIO (IC 95%)
Codominante	G/G	9 (69,2%)	8 (57,1%)	1.41 (0.28-7.13)
	G/A	4 (30,8%)	5 (35,7%)	
	A/A	-	1 (7,1%)	
Dominante	G/G	9 (69,2%)	8 (57,1%)	1.69 (0.35-8.22)
	G/A, A/A	4 (30,8%)	6 (42,9%)	
Sobre-dominante	G/G, A/A	9 (69,2%)	9 (64,3%)	1.25 (0.25-6.23)
	G/A	4 (30,8%)	5 (35,7%)	
Aditivo	-	-	-	1.88 (0.46-7.72)

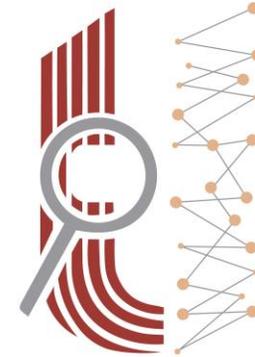
◀ Modelos de herencia y Odds - Ratio



# Conclusiones

- Dadas las frecuencias génicas y genotípicas existe mayor prevalencia del alelo G en la población; siendo mas frecuentes los genotipos homocigota G/G, seguido del heterocigota G/A.
- Teniendo en cuenta los OR obtenidos, no se encontró asociación significativa entre las poblaciones con y sin cáncer de mama.
- Preliminarmente podríamos concluir que no hay asociación del SNP rs3787268 con el riesgo de contraer cáncer de mama. Coincidente con la literatura (Dofara *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020)
- Sin embargo, para confirmar un resultado concluyente es necesario muestrear y secuenciar un mayor número de individuos.
- Se debería analizar asociación respecto de otros polimorfismos

# Gracias por su atención!



1° JORNADA DE  
**INVESTIGACIÓN  
Y EXTENSIÓN**

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE LAS MISIONES

## BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional del Cáncer [INC]. Ministerio de Salud Argentina. (2021, septiembre) <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
- Dofara, S. G., Chang, S. L., & Diorio, C. (2020). Gene Polymorphisms and Circulating Levels of MMP-2 and MMP-9: A Review of Their Role in Breast Cancer Risk. *Anticancer research*, 40(7), 3619–3631 <https://doi.org/10.21873/anticancer.14351>
- Jiang, H., & Li, H. (2021). Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12885-021-07860-2>
- Radisky, E. S., & Radisky, D. C. (2015). Matrix metalloproteinases as breast cancer drivers and therapeutic targets. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 20, 1144–1163. <https://doi.org/10.2741/4364>
- Roy, R., Morad, G., Jedinak, A., & Moses, M. A. (2020). Metalloproteinases and their roles in human cancer. *The Anatomical Record*, 303(6), 1557–1572. <https://doi.org/10.1002/AR.24188>
- Swain, N., Pathak, J., Patel, S., & Hosalkar, R. M. (2017). MMP-9. In *Encyclopedia of Signaling Molecules* (pp. 1–6). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9\\_102000-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9_102000-1)
- Xu, T., Zhang, S., Qiu, D., Li, X., & Fan, Y. (2020). Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*, 759, 144972. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2020.144972>