

## Identificación del polimorfismo en la MMP-7-181A>G en mujeres potosinas con neoplasia intraepitelial cervical

### Identification of MMP-7-181A>G polymorphism in potosine women with cervical intraepithelial neoplasia

Omar Medina-De la Cruz\*, Saúl E. Escoto-Chávez\*\*, Darío Gaytán-Hernández\*, Edgar Villegas-Hinojosa\*, Yolanda Terán-Figueroa\*, Verónica Gallegos-García\*✉

Medina-De la Cruz, O., Escoto-Chávez, S. E., Gaytán-Hernández, D., Villegas-Hinojosa, E., Terán-Figueroa, Y., & Gallegos-García, V. (2021). Identificación del polimorfismo en la MMP-7-181A>G en mujeres potosinas con neoplasia intraepitelial cervical. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*, 29(82), 33-41.

#### RESUMEN

Las metaloproteasas están implicadas en la regulación del crecimiento, diferenciación, apoptosis, invasión, migración, metástasis, angiogénesis y regulan el microambiente del tumor. El polimorfismo -181A>G del gen MMP-7 produce una sobreexpresión de la proteína y se ha asociado a diversos cánceres: hígado, pulmón, boca y cáncer cervicouterino (CaCu). En este estudio se recolectaron 103 muestras de células bucales descamadas de pacientes con diferentes grados de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y se aplicó el instrumento (30 preguntas) para la identificación de factor de riesgo y cofactores para el desarro-

**Palabras clave:** polimorfismo; MMP-7; neoplasia intraepitelial cervical; cáncer cervicouterino.

**Keywords:** polymorphism; MMP-7; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer.

Recibido: 31 de enero de 2020, aceptado: 12 de febrero de 2021

\* Facultad de Enfermería y Nutrición, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Niño Artillero No. 130, Zona Universitaria, C. P. 78240, San Luis Potosí, México. Correo electrónico: omar.medina@uaslp.mx; dgaytan@uaslp.mx; eedgaar21@gmail.com; yolanda@uaslp.mx; veronica.gallegos@uaslp.mx ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0239-7721>; <http://orcid.org/0000-0002-0545-076X>; <http://orcid.org/0000-0002-3508-8597>; <http://orcid.org/0000-0002-6118-6393>; <http://orcid.org/0000-0002-6218-4760>

\*\* Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Dr. Manuel Nava No. 8, Zona Universitaria Poniente, C. P. 78290, San Luis Potosí, México. Correo electrónico: saul.escoto@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2558-851X>

✉ Autor para correspondencia

llo de NIC y CaCu. Se amplificó por PCR un fragmento de 159pb del gen MMP-7 para la identificación del polimorfismo -181A>G a través de análisis de restricción. Se encontró que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg y el cálculo de Odds Ratio (OR) o razón de posibilidades del hábito tabáquico fue de OR= 2.93 (IC= 1.008-8.567 y  $p= 0.043$ ) y para el polimorfismo fue de OR= 0.812 (IC= 0.141-4.686 y  $p= 0.815$ ), esto indica que en mujeres potosinas el genotipo -181GG no está asociado al desarrollo de NIC.

#### ABSTRACT

Metalloproteases are involved in regulation growth, differentiation, apoptosis, invasion, migration, metastasis, angiogenesis and regulate the tumor microenvironment. The polymorphism -181A>G of the MMP-7 gene causes overexpression of the protein and has been associated with various cancers: liver, lung, mouth and Cervical Cancer (CC). In this study 103 samples of desquamated buccal cells were collected from patients with different degrees of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), and the instrument (30 items) for the identification of risk factor and co-factors for the development of CIN and CC was applied. A 159bp fragment of the MMP-7 gene was amplified by PCR for the identification of the -181A>G polymorphism through restriction analysis. It was found that the population is in Hardy-Weinberg equilibrium and the calculation of Odds Ratio (OR) or odds ratio for smoking was OR= 2.93 (CI= 1.008- 8.567 and  $p= 0.043$ ) for the polymorphism it was OR= 0.812 (CI= 0.141- 4.686 and  $p= 0.815$ ), this indicates that in Potosine women

the -181GG genotype is not associated with the development of CIN.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública y en países de ingresos medios y bajos como México se asocia con altos índices de mortalidad y morbilidad. En el año 2018 la tasa de prevalencia fue de 8.30 y la tasa de mortalidad estimada de 5.8 por 100,000 mujeres a nivel nacional; en San Luis Potosí la incidencia por CaCu fue de 52.80 por 100,000 mujeres con 98 defunciones de acuerdo con el Programa de Cáncer de la Mujer de Servicios de Salud de San Luis Potosí (Alarco-Tosoni & Castillo-García, 2018; Campos-Romero et al., 2019; Gutiérrez Enríquez et al., 2017; Rangel-Martínez, 5 de agosto de 2019; Terán-Hernández et al., 2016; WHO, 2018).

Antes de progresar a CaCu la zona de transformación del cérvix pasa por cambios que van desde una infección por el virus del papiloma humano (VPH) hasta el desarrollo de una neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, NIC II y NIC III) de acuerdo con la clasificación de Richart (Medina-Villaseñor et al., 2014).

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad (Bosch & Muñoz, 2002). Se requiere la presencia de cofactores intrínsecos y extrínsecos; genéticos, múltiples parejas sexuales, hábito tabáquico, inicio de vida sexual a edad temprana, por mencionar algunos. Estos influyen sobre el epitelio de la zona de transformación y alteran su estructura provocando daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) celular (Alaniz Sánchez, Flores Grimaldo, & Salazar Alarcón, 2009).

El ADN puede sufrir cambios en la secuencia de los nucleótidos que se originan por errores en los mecanismos de replicación y reparación, pero también por diversos factores ambientales que producen mutaciones (Chatterjee & Walker, 2017). Estas pueden tener efectos deletéreos y originar polimorfismos, que es cuando la frecuencia en uno de sus alelos se presenta en >1% de la población; los más frecuentes son los SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*, por sus siglas en inglés) (Checa-Caratachea, 2007).

Los SNP pueden modificar la expresión génica entre una persona y otra, hasta alterar el fenotipo de enfermedades complejas. Estos pueden originar cambios en la región promotora de los genes para modificar, destruir o crear sitios de unión y reconocimiento para algunos factores de transcripción; de esta manera hay variaciones en los niveles de expresión génica, lo que conlleva una sobreexpresión de los mismos (Ramírez-Bello, Vargas-Alarcón, Tovilla-Zárate, & Fragoso, 2013). Un ejemplo de ellos es el polimorfismo en el promotor del gen de la metaloproteasa-7 de matriz MMP-7, el cambio en el sitio -181A>G. Este polimorfismo se ha encontrado sobrerrepresentado en diferentes tipos de cáncer como colon, esófago, estómago, pulmón, hígado, ovario y CaCu (Li et al., 2009; Malik, Sharma, Zargar, & Mittal, 2011; Moreno-Ortiz et al., 2014; Qiu et al., 2008; Singh, Jain, & Mittal, 2008; Zhang et al., 2006).

La MMP-7 pertenece a las enzimas proteolíticas matrilisinas que tienen la capacidad de degradar matriz extracelular del tejido conectivo (elastina, fibronectina, proteoglicanos y colágeno tipo IV). Se ha reportado que la sobreexpresión de éstas es importante para la invasión y metástasis en múltiples carcinomas de origen epitelial (Coronato, Laguens, & Di Girolamo, 2012; Wu, Guan, Zhang, Li, & Bai, 2013). La región promotora del gen que codifica para MMP-7 contiene un sitio de unión para el factor de transcripción AP-1 (Proteína Activadora 1) que juega un papel importante en la regulación de la expresión del gen en respuesta a diversos estímulos (Ye, 2000).

El polimorfismo A>G en el promotor del gen MMP-7 modula la actividad transcripcional al influir en la unión de proteínas reguladoras nucleares, en donde el alelo G es el de mayor actividad transcripcional basal (Subramanian et al., 2019; Tacheva et al., 2017). Las proteínas nucleares se unen con mayor afinidad al alelo G que al alelo A, lo que resulta en un aumento significativo de la actividad del promotor (Beeghly-Fadiel et al., 2009). Por ello la identificación de las variantes génicas del polimorfismo MMP-7-181A>G en mujeres potosinas con diagnóstico de NIC resultará útil para comprender el desarrollo y la progresión de esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio de casos (con NIC) y controles (sin NIC) de corte transversal se realizó en la clínica de colposcopia del Hospital del Niño y la Mujer Dr. Alberto López Hermosa de los servicios de salud de San Luis Potosí en el periodo comprendido desde mayo hasta julio de 2015. La muestra fue no probabilística y por cuota. Las pacientes firmaron un consentimiento informado, 73 con diagnóstico de diferentes grados de NIC por resultado histopatológico y 30 pacientes con citología vaginal negativa con residencia en la ciudad de San Luis Potosí. Se utilizó un instrumento con confiabilidad y validado (Alfa de Cronbach 0.71) que contiene 30 preguntas para la identificación de factor de riesgo y cofactores para el desarrollo de NIC y CaCu.

### Análisis del polimorfismo

Las células se recolectaron con un cepillo estéril de cerdas suaves (Cytobrush) del interior de ambas mejillas y se almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento. Para la extracción del ADN se colocaron en 400  $\mu\text{l}$  de solución de lisis (Tris-HCl 100 mM pH 8.8, EDTA 5 mM, SDS 0.5%, NaCl 100 mM) y se añadieron 10  $\mu\text{l}$  de SDS a 10% y 45  $\mu\text{l}$  de proteinasa K a una concentración de 10 mg/ml (Invitrogen). Se incubaron por 3 h a  $55^{\circ}\text{C}$  con agitación de 300 r. p. m. La extracción se realizó con la técnica de fenol-cloroformo-alcohol isoamílico 25:24:1 (Sigma) y el ADN fue precipitado con etanol absoluto (Sigma). Se resuspendió en 50  $\mu\text{l}$  de agua destilada y se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la amplificación de la región promotora del gen *MMP-7* se llevó a cabo en un volumen de 25  $\mu\text{l}$ . La solución contuvo 150 ng de ADN genómico, 0.1 mM de cada oligonucleótido Fw- GGTACCATAATGTCCTGAATGATACCTATG y Rv- TCGTATTGGCAGGAAGCACACAATGAATT, 1x tampón de Taq polimerasa (1.4 mM  $\text{MgCl}_2$ ), 0.2 mM de dNTP's y 0.25 U de ADN Taq polimerasa (Invitrogen). Los oligonucleótidos utilizados son los reportados por Singh, Jain y Mittal (2008) con base en la secuencia del promotor de *MMP-7* (Genbank) de Homo Sapiens (Singh et al., 2008).

El producto de la amplificación con los oligonucleótidos antes mencionados corresponde a un fragmento de 159 pb, en el cual se localiza el sitio de restricción para la enzima EcoRI en cada

uno de los fragmentos. La PCR punto final se realizó en un termociclador programable (Primer) y las condiciones para la amplificación del fragmento de 159 pb de *MMP-7* fueron las siguientes: Un ciclo a  $94^{\circ}\text{C}$  durante 5 min; 35 ciclos a  $94^{\circ}\text{C}$  durante 30 seg,  $68^{\circ}\text{C}$  durante 30 seg y  $72^{\circ}\text{C}$  durante 50 seg y ciclo de extensión final a  $72^{\circ}\text{C}$  durante 6 min. El producto de PCR se resolvió por electroforesis en un gel de agarosa a 2% teñido con bromuro de etidio.

Posteriormente el producto de PCR se mezcló con 1 U EcoRI (Sigma) para la digestión enzimática, de acuerdo con las condiciones del fabricante. Los fragmentos esperados del producto de la digestión para cada genotipo son 159pb para el homocigoto (A/A); 159 pb, 129 pb y 30 pb para heterocigoto (A/G); 129 pb y 30 pb para el homocigoto (G/G). Los productos se resolvieron en un gel de agarosa a 3% teñido con bromuro de etidio. Algunas muestras fueron seleccionadas y se secuenciaron con el método de didesoxinucleótidos marcados en el secuenciador 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) (Datos no mostrados).

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva e inferencial. Las asociaciones entre los factores de riesgo de la génesis de la enfermedad se estimaron por (OR) y los intervalos de confianza asociados de 95% (IC) mediante el programa estadístico SPSS V.21. Se realizaron los cálculos de las frecuencias genotípicas esperadas para determinar si la población en estudio se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg (HW).

## RESULTADOS

El promedio de edad de las pacientes fue de 34 años con un rango de 18 a 66 años y una desviación estándar de 11.12. Se observó que la educación básica ocupa el rango más alto de estudios con 66.9% (69); en cuanto a ocupación 40.8% (42) de las participantes se autoemplean y en relación con estado civil 49.5% (51) de la población son casadas (tabla 1).

Tabla 1

*Características sociodemográficas de la población de estudio que acudió a la clínica de colposcopia del Hospital del Niño y la Mujer Dr. Alberto López Hermosa*

Características	Frecuencia (n= 103)	Porcentaje (100%)
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	26	25.2
Secundaria	43	41.7
Preparatoria	19	18.4
Licenciatura	10	9.7
Posgrado	5	4.9
<b>Ocupación</b>		
Labores del hogar	10	9.7
Labores del hogar/Estudiante	4	3.9
Estudiante	4	3.9
Empleada	38	36.9
Autoempleo	5	4.9
Profesionista	42	40.8
<b>Estado civil</b>		
Casada	51	49.5
Unión libre	31	30.1
Viuda	1	1
Divorciada	5	4.9
Soltera	15	14.6

Nota: Elaboración propia.

Tabla 2

*Cofactores asociados a NIC en la población de estudio que acudió a la clínica de colposcopia del Hospital del Niño y la Mujer Dr. Alberto López Hermosa*

Cofactor		NIC (73)		SIN NIC (30)		TOTAL (103) n	OR	INTERVALO 95%	P
		n	%	n	%				
Cocinar c/ leña	SI	18	69.24	8	30.76	26	0.90	(0.342-2.371)	0.830
	NO	55	71.43	22	28.57	77			
Hábito tabáquico	SI	27	84.37	5	15.63	32	2.93	(1.000-8.567)	0.043
	NO	46	64.78	25	35.21	71			
Fumadora pasiva	SI	41	77.35	12	22.65	53	1.92	(0.810-4.562)	0.136
	NO	32	64.00	18	36.00	50			
Familiares con NIC o CaCu	SI	20	80.00	5	20.00	25	1.887	(0.635-5.608)	0.248
	NO	53	67.94	25	32.06	78			
Inicio de vida sexual	<20 años	64	71.91	25	28.09	89	1.42	(0.434-4.661)	0.551
	>20 años	9	64.28	5	35.72	14			
Anticonceptivos hormonales orales	SI	15	71.42	6	28.58	21	1.034	(0.359-2.985)	0.590
	NO	58	70.73	24	29.27	82			
Enfermedades de transmisión sexual	SI	6	75.00	2	25.00	8	1.254	(0.238-6.594)	0.789
	NO	67	70.52	28	29.48	95			

Nota: Elaboración propia.



**Cofactores asociados al desarrollo de NIC**

De los factores de riesgo analizados en esta investigación, el que obtuvo una significancia estadística fue el hábito tabáquico con una OR de 2.93 (IC= 1.008-8.567 y p= 0.043), lo que indica que aquellas mujeres que fuman tienen 1.93 más probabilidades de desarrollar algún grado de NIC, respecto a las que no fuman (tabla 2).

**Amplificación y digestión enzimática del fragmento de 159pb**

Se realizó la PCR a 103 muestras de pacientes y el tamaño del producto de PCR que se obtuvo fue de 159 pb. El producto de PCR fue secuenciado y el tamaño corresponde con lo observado en el gel de agarosa (figura 1 inciso A). Para la identificación del polimorfismo MMP-7-181A>G se llevó a cabo el análisis de restricción, mismo que se observó en un gel de agarosa. Se encontraron los diferentes genotipos distribuidos en la población, tanto en las pacientes con NIC como en las pacientes sin neoplasia (figura 1 inciso B).

**Resultados moleculares del polimorfismo MMP-7-181A>G**

Se identificaron 2 alelos (A y G) y 3 genotipos: homocigoto -181AA (55.3%), heterocigoto -181AG (39.8%) y homocigoto -181GG (4.9%). La distribución del genotipo del polimorfismo MMP-7-181A>G en los controles se representan acorde al equilibrio HW. Las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo en los controles y en las pacientes con NIC se muestran

en la tabla 3. Los resultados indican que los individuos con el genotipo MMP-7-181GG no mostraron tener mayor riesgo para el desarrollo de NIC OR= 0.812 (IC= 0.141-4.686 y P= 0.815).

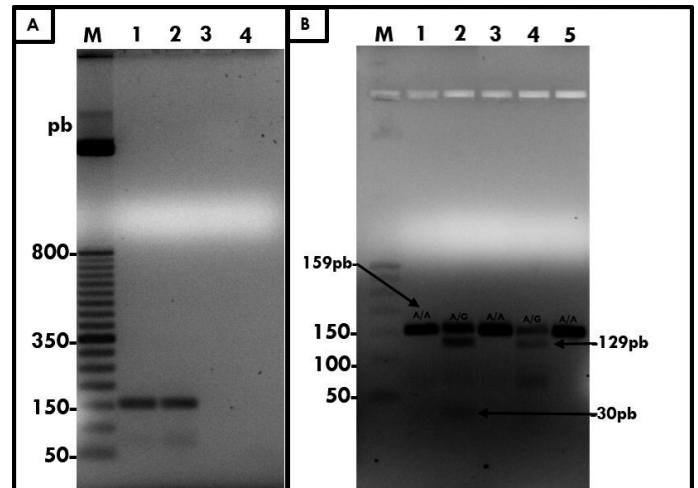


Figura 1. A) Amplificación de PCR punto final del fragmento de 159 pb del promotor del gen MMP-7. Marcador de peso molecular de 50 pb (carril M), fragmento de 159 pb (carriles 1 y 2), control negativo de la PCR (carril 3 y 4). Gel de agarosa a 2% teñido con bromuro de etidio. B) Análisis de fragmentos obtenidos después de fragmentación con la enzima de restricción EcoRI del producto de 159 pb. Marcador de peso molecular de 25 pb (carril M). Muestra representativa de algunos genotipos encontrados en la población de estudio AA (homocigoto) 159 pb (carril 1, 3 y 5), AG (heterocigoto) 159 pb, 129 pb y 30 pb (carril 2 y 4). Gel de agarosa a 3% teñido con bromuro de etidio. Elaboración propia.

Tabla 3

*Asociación de los genotipos de MMP-7-181A>G y el riesgo de desarrollar NIC de la población total de estudio que acudió a la clínica de colposcopia del Hospital del Niño y la Mujer Dr. Alberto López Hermosa*

Genotipo	NIC (n= 73)		SIN NIC (n= 30)		χ²	Valor P	OR (IC 95%)
	n	%	n	%			
AA	37	50.7	20	66.7	-	-	1 (Reference)
AG	33	45.2	8	26.7	2.639	0.104	2.146 (0.845-5.451)-
GG	3	4.1	2	6.7	0.055	0.815	0.812(0.141-4.686)

Nota: Elaboración propia.

### Asociación del polimorfismo MMP-7-181A>G con los distintos grados de NIC

La presencia de la mutación en el gen *MMP-7* y los parámetros histopatológicos se presentan en la tabla 4. No hubo una correlación estadísticamente significativa entre la incidencia de mutación en este gen y la progresión clínica de acuerdo con la clasificación de Richart.

homocigoto -181AA, heterocigoto -181AG y homocigoto -181GG. Estos se encuentran distribuidos homogéneamente entre las pacientes con y sin NIC, para lo cual no se ha detectado ninguna asociación entre el polimorfismo MMP-7-181A>G y el riesgo a desarrollar NIC, lo cual muestra que la población se encuentra en equilibrio de HW. Lo anterior difiere del estudio realizado por Singh et al. (2008), donde las pacientes que presentan el genotipo -181GG tienen más riesgo de desarrollar CaCu comparadas con

Tabla 4

Correlación entre los genotipos y grados de NIC en la población de estudio que acudió a la clínica de colposcopia del Hospital del Niño y la Mujer Dr. Alberto López Hermosa

Resultado histopatología	por n= 45	Genotipo identificado en la paciente			
		A/G+G/G 100%	$\chi^2$	Valor P	OR (IC 95%)
Normal	10	22.2	1.845	0.174	0.543 (0.224-1.318)
NIC I	15	33.3	0.685	0.408	1.433 (0.610- 3.367)
NIC II	14	31.1	0.153	0.696	1.185 (0.505-2.786)
NIC III	6	13.3	0.0037	0.848	1.121 (0.349- 3.602)

Nota: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

La *MMP-7* se localiza en células epiteliales y se ha inmunolocalizado en el citoplasma de células del carcinoma cervical, monocitos y mucosas (Singh et al., 2008). Otras investigaciones mencionan que la *MMP-7* tiene actividad para eliminar el dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico, factor de necrosis tumoral y la E-caderina (Yu, Woessner, McNeish, & Stamenkovic, 2002). Al alelo *MMP-7-181G* se le ha atribuido una mayor actividad promotora (2-3 veces) en comparación con el alelo -181A. En la línea celular U938 la presencia de un supuesto sitio de unión (NGAAN) para el factor de transcripción de choque térmico en el alelo -181G se encuentra ausente en el alelo -181A (Yari, Rahimi, Payandeh, & Rahimi, 2015), lo anterior sugiere la diferencia en la actividad del promotor.

De acuerdo con el presente estudio se logró la identificación de tres genotipos diferentes:

Varios estudios han informado sobre estas variantes y su asociación con otros cánceres como el estudio de Kubben et al. (2006), en el que en pacientes con cáncer gástrico se encontró que los genotipos -181AG y GG estaban asociados con una mayor mortalidad (Kubben et al., 2006). En otras investigaciones se ha observado un aumento en los niveles de ARNm de *MMP-7* que se correlaciona con una mayor desdiferenciación y metástasis en cáncer de colon (Yoshimoto et al., 1993).

Estudios sobre la *MMP-7* han descrito variaciones sobre cómo influye en la aparición de distintas enfermedades de una población a otra. Por ejemplo, Mogulkoc et al. (2012) muestran que el genotipo homocigoto -181AA se asocia con enfermedad pulmonar obstructiva en pacientes de Turquía. También incrementa el riesgo para el síndrome de bronquiolitis obliterante en pacientes holandeses (Kastelijn et al., 2010; Mogulkoc et al., 2012). Por otro lado, el genotipo -181GG se ha

asociado con cáncer de esófago, estómago y pulmón en poblaciones de Asia (Zhang et al., 2005).

Jormsjö et al. (2001) encontraron que la variante alélica -181G resulta en un elevado nivel de expresión de la MMP-7 en individuos con enfermedad coronaria; mientras que Moreno et al. (2014) en un estudio de Jalisco encontraron que el genotipo homocigoto -181GG influye genéticamente al dar susceptibilidad para cáncer colorrectal; esto difiere con lo encontrado en esta investigación (Moreno-Ortiz et al., 2014).

Ghilardi, Biondi, Erario, Guagnellini y Scorza (2003) mencionan que este polimorfismo no se asocia con cáncer colorrectal en pacientes de Italia (Ghilardi et al., 2003). Sin embargo, en la presente investigación el genotipo MMP-7-181GG en mujeres potosinas no mostró asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de NIC. Esta disparidad puede atribuirse a diferencias en el contexto genético de la población, el cual puede estar influido por diversos factores de tipo ambiental y así como al tamaño de la muestra.

Uno de los cofactores más estudiados en torno al desarrollo de NIC es el hábito tabáquico y para esta investigación se encontró un OR= 2.93 de posibilidades más de riesgo al desarrollo de NIC para las mujeres fumadoras respecto a las no fumadoras. El hábito tabáquico se consideró como el haber consumido más de 100 cigarrillos durante su vida según una investigación realizada en la ciudad de Colima por Baltazar-Rodríguez et al. (2008). Castellsagué et al. (2002) mencionan que las mujeres con hábito tabáquico tienen 2.2 más probabilidades de desarrollar NIC respecto a las que no, similar a lo encontrado en este estudio. Otros estudios sugieren que hay una acción sinérgica entre el VPH y el hábito tabáquico, lo que aumenta las probabilidades de que las mujeres desarrollen NIC (Gunnell et al., 2006).

Se han propuesto dos mecanismos biológicos en cuanto a la relación entre humo de cigarro y desarrollo de CaCu. El primero consiste en que 16 de los compuestos del cigarro clasificados como cancerígenos para los humanos por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer se transportan al moco cervical e interactúan con los oncogenes supresores de tumores; lo anterior

se confirma con la observación de la presencia de aductos de ADN en el cuello uterino de las fumadoras ocasionados por carcinógenos como 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (Sugawara et al., 2018).

El segundo mecanismo favorece la infección persistente por VPH a través del deterioro de la función inmunitaria, ya que se ha mostrado que la actividad de las células *natural killer* es más baja en las pacientes fumadoras; así como los niveles de IgG e IgA, lo que se asocia con una reducción de linfocitos CD4 (Sugawara et al., 2018). En el presente estudio se encontró que los demás factores de riesgo que se analizaron no tuvieron significancia estadística. Dicha falta de asociación quizá se puede relacionar con el tamaño de la muestra, por lo que se sugiere aumentarlo en futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos muestran que el polimorfismo MMP-7-181A>G puede no estar asociado con la susceptibilidad al desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical en la población potosina. Sin embargo, el cofactor hábito tabáquico mostró asociación para el desarrollo de NIC en las pacientes de la población estudiada en el presente trabajo.

## REFERENCIAS

- Alaniz Sánchez, A., Flores Grimaldo, J., & Salazar Alarcón, C. E. (2009). Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 52(2), 69-72. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=19577>
- Alarco-Tosoni, G., & Castillo-García, C. (2018). América Latina en la trampa de los ingresos medios o del lento crecimiento. *Análisis Económico*, 33(82), 5-29. Recuperado de <https://www.redalyc.org/jatsRepo/413/41355807002/html/index.html>
- Baltazar-Rodríguez, L. M., Anaya-Ventura, A., Andrade-Soto, M., Monroy-Guizar, E. A., Bautista-Lam, J. R., Jonguitud-Olguin, G., ... Delgado-Enciso, I. (2008). Polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 gene promoter is associated with cervical neoplasm risk in Mexican women. *Biochemical Genetics*, 46(3-4), 137-144. doi: 10.1007/s10528-007-9136-4

- Beeghly-Fadiel, A., Shu, X. o., Long, J., Li, C., Cai, Q., Cai, H., ... Zheng, W. (2009). Genetic polymorphisms in the MMP-7 gene and breast cancer survival. *International Journal of Cancer*, 124(1), 208-214. doi: 10.1002/ijc.23859
- Bosch, F. X., & Muñoz, N. (2002). The viral etiology of cervical cancer. *Virus Research*, 89(2), 183-190. doi: 10.1016/s0168-1702(02)00187-9
- Campos-Romero, A., Anderson, K. S., Longatto-Filho, A., Luna-Ruiz Esparza, M. A., Morán-Portela, D. J., Castro-Menéndez, J. A.,... Alcántar-Fernández, J. (2019). The burden of 14 hr-HPV genotypes in women attending routine cervical cancer screening in 20 states of Mexico: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 9(1), 10094. doi: 10.1038/s41598-019-46543-8
- Castellsagué, X., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J. L. M., Shah, K. V., De Sanjosé, S.,... Smith, J. S. (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England Journal of Medicine*, 346(15), 1105-1112. doi: 10.1056/NEJMoa011688
- Chatterjee, N., & Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 58(5), 235-263. doi: 10.1002/em.22087
- Checa-Caratachea, M. A. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213-221. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>
- Coronato, S., Laguens, G., & Di Girolamo, V. (2012). Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. *Medicina (Buenos Aires)*, 72(6), 495-502. Recuperado de <http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol72-12/6/495-502-MED5-15.pdf>
- Ghilardi, G., Biondi, M. L., Erario, M., Guagnellini, E., & Scorza, R. (2003). Colorectal carcinoma susceptibility and metastases are associated with matrix metalloproteinase-7 promoter polymorphisms. *Clinical Chemistry*, 49(11), 1940-1942. doi: 10.1373/clinchem.2003.018911
- Gunnell, A. S., Tran, T. N., Torrång, A., Dickman, P. W., Sparén, P., Palmgren, J., & Ylitalo, N. (2006). Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 15(11), 2141-2147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0399
- Gutiérrez Enríquez, S. O., Méndez Donjuan, L. F., Terán Figueroa, Y., Gaytán Hernández, D., Oros Valle, C., & Díaz Oviedo, A. (2017). Impacto de la aplicación de una estrategia de aprendizaje para mejorar la calidad de la muestra en el tamizaje cervical en personal de enfermería en servicio social. *Investigación y Educación en Enfermería*, 35(3), 340-347. doi: 10.17533/udea.iee.v35n3a10
- Jormsjö, S., Whatling, C., Walter, D. H., Zeiher, A. M., Hamsten, A., & Eriksson, P. (2001). Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(11), 1834-1839. doi: 10.1161/hq1101.098229
- Kastelijin, E. A., van Moorsel, C. H., Ruven, H. J., Karthaus, V., Kwakkel-van Erp, J. M., van de Graaf, E. A.,... van den Bosch, J. M. (2010). Genetic polymorphisms in MMP7 and reduced serum levels associate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 29(6), 680-686. doi: 10.1016/j.healun.2010.01.008
- Kubben, F. J. G. M., Sier, C. F. M., Meijer, M. J. W., van den Berg, M., van der Reijden, J. J., Griffioen, G.,... Verspaget, H. W. (2006). Clinical impact of MMP and TIMP gene polymorphisms in gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 95(6), 744-751. doi: 10.1038/sj.bjc.6603307
- Li, Y., Jia, J. H., Kang, S., Zhang, X. J., Zhao, J., Wang, N., ... Wang, D. J. (2009). The functional polymorphisms on promoter region of matrix metalloproteinase-12,-13 genes may alter the risk of epithelial ovarian carcinoma in Chinese. *International Journal of Gynecological Cancer*, 19(1), 129-133. doi: 10.1111/IGC.0b013e31819a1d8e
- Malik, M. A., Sharma, K. L., Zargar, S. A., & Mittal, B. (2011). Association of matrix metalloproteinase-7 (-181A> G) polymorphism with risk of esophageal squamous cell carcinoma in Kashmir Valley. *The Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 17(5), 301-306. doi: 10.4103/1319-3767.84480
- Medina-Villaseñor, E. A., Oliver-Parra, P. A., Neyra-Ortiz, E., Pérez-Castro, J. A., Sánchez-Orozco, J. R., & Contreras-González, N. (2014). Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(1), 12-25. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-neoplasia-intraepitelial-cervical-analisis-caracteristicas-X166592011427863X>
- Mogulkoc, U., Coskunpinar, E., Aynaci, E., Çağlar, E., Ortakoylu, M. G., Ozkan, G.,... Eraltan, I. Y. (2012). Is MMP-7 gene polymorphism a possible risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(6), 519-523. doi: 10.1089/gtmb.2011.0271



- Moreno-Ortiz, J. M., Gutiérrez-Angulo, M., Partida-Pérez, M., Peregrina-Sandoval, J., Ramírez-Ramírez, R., Muniz-Mendoza, R.,...Ayala-Madrigal, M. L. (2014). Association of MMP7-181A/G and MMP13-77A/G polymorphisms with colorectal cancer in a Mexican population. *Genetics and Molecular Research*, 13(2), 3537-3544. doi: 10.4238/2014.February.14.1
- Qiu, W., Zhou, G., Zhai, Y., Zhang, X., Xie, W., Zhang, H., ... He, F. (2008). No association of MMP-7, MMP-8, and MMP-21 polymorphisms with the risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 17(9), 2514-2518. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0557
- Ramírez-Bello, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Zárate, C., & Fragoso, J. M. (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México*, 149(2), 220-228. Recuperado de [https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n2/GMM\\_149\\_2013\\_2\\_220-228.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2013/n2/GMM_149_2013_2_220-228.pdf)
- Rangel-Martínez, M. L. (5 de agosto de 2019). Segundo cáncer en mujeres es el Cervicouterino: SS. [Portal electrónico]. Recuperado de <https://slp.gob.mx/SSALUD/Paginas/Noticias/Segundo-c%C3%A1ncer-en-mujeres-es-el-Cervicouterino-SS.aspx>
- Singh, H., Jain, M., & Mittal, B. (2008). MMP-7 (-181A>G) promoter polymorphisms and risk for cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 110(1), 71-75. doi: 10.1016/j.gyno.2008.03.007
- Subramanian, L., Maghajoithi, S., Singh, M., Kesh, K., Kalyani, A., Sharma, S., ... Mahapatra, N. R. (2019). A common tag nucleotide variant in MMP7 promoter increases risk for hypertension via enhanced interactions with CREB (cyclic AMP response element-binding protein) transcription factor. *Hypertension*, 74(6), 1448-1459. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12960
- Sugawara, Y., Tsuji, I., Mizoue, T., Inoue, M., Sawada, N., Matsuo, K., . . . Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. (2019). Cigarette smoking and cervical cancer risk: An evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(1), 77-86. doi: 10.1093/jjco/hyy158
- Tacheva, T., Dimov, D., Anastasov, A., Zhelyazkova, Y., Kurzawski, M., Gulubova, M.,...Vlaykova, T. (2017). Association of the MMP7-181A>G promoter polymorphism with early onset of chronic obstructive pulmonary disease. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 20(2), 59-65. doi: 10.1515/bjmg-2017-0023
- Terán-Hernández, M., Ramis-Prieto, R., Calderón-Hernández, J., Garrocho-Rangel, C. F., Campos-Alanís, J., Ávalos-Lozano, J. A.,...Aguilar-Robledo, M. (2016). Geographic variations in cervical cancer risk in San Luis Potosi state, Mexico: A spatial statistical approach. *International Journal for Equity in Health*, 15(1). doi: 10.1186/s12939-016-0448-z
- World Health Organization. (2018). Global Health Observatory [Portal electrónico]. Recuperado de <https://www.who.int/data/gho/>
- Wu, J., Guan, X., Zhang, K., Li, Y. T., & Bai, P. (2013). A/G polymorphism of matrix metalloproteinase 7 gene promoter region and cancer risk: A meta-analysis. *Biomedical Reports*, 1(5), 792-796. doi: 10.3892/br.2013.131
- Yari, K., Rahimi, Z., Payandeh, M., & Rahimi, Z. (2015). MMP-7 A-181G polymorphism in breast cancer patients from western Iran. *Breast Care*, 10(6), 398-402. doi: 10.1159/000442231
- Ye, S. (2000). Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: Implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biology*, 19(7), 623-629. doi: 10.1016/S0945-053X(00)00102-5
- Yoshimoto, M., Itoh, F., Yamamoto, H., Hinoda, Y., Imai, K., & Yachi, A. (1993). Expression of MMP-7 (pump-1) mRNA in human colorectal cancers. *International Journal of Cancer*, 54(4), 614-618. doi: 10.1002/ijc.2910540415
- Yu, W. H., Woessner, J. F., McNeish, J. D., & Stamenkovic, I. (2002). CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes & Development*, 16(3), 307-323. doi: 10.1101/gad.925702
- Zhang, X. J., Guo, W., Wang, N., Zhou, R. M., Dong, X. J., & Li, Y. (2006). The association of MMP-13 polymorphism with susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardiac adenocarcinoma. *Yi chuan= Hereditas*, 28(12), 1500-1504. Recuperado de [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138534/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138534/)
- Zhang, J., Jin, X., Fang, S., Wang, R., Li, Y., Wang, N., . . . Kuang, G. (2005). The functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-7 promoter increases susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma, gastric cardiac adenocarcinoma and non-small cell lung carcinoma. *Carcinogenesis*, 26(10), 1748-1753. doi: 10.1093/carcin/bgi144