



## Análisis del gen *ORM1* en cáncer de mama: ¿es un factor de riesgo en población mexicana?

Liliana García-Ortiz<sup>1\*</sup>, José Gutiérrez-Salinas<sup>2</sup>, Mariana Téllez-Araiza<sup>3</sup>, Mauricio González-Avante<sup>4</sup>, Octavio D. Reyes-Hernández<sup>5</sup> y Mónica Sierra-Martínez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>División de Medicina Genómica; <sup>2</sup>Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); <sup>3</sup>Laboratorio de Autoinmunidad, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; <sup>4</sup>Banco de Sangre, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>5</sup>Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer, UMIEZ, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>6</sup>Laboratorio de Genética y Diagnóstico Molecular, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** El gen *ORM1* codifica para la glucoproteína alfa-1-ácida (AGP1), contiene dos variantes de un solo nucleótido (SNV) localizadas en el exón 1 y 5, las cuales están implicados en actividades inmunsupresoras que afectan el progreso y curso clínico de enfermedades como el cáncer. Debido a lo anterior, el objetivo del trabajo fue determinar la frecuencia genotípica y alélica de las variantes del gen *ORM1*, para evaluar su asociación con el cáncer de mama (CM).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles, se incluyeron 101 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de glándula mamaria y 104 mujeres sanas. De cada participante se obtuvo DNA para la genotipificación de variantes del gen *ORM1* y valorar su correlación clínica. **Resultados:** El análisis de las frecuencias genotípicas de la variante c. 520G>A del exón 5 mostró que las pacientes con CM tuvieron una mayor frecuencia del genotipo GG en comparación con las controles (99 vs. 89.42%, respectivamente). Mientras que la correlación fenotipo-genotípico del exón 1 mostró que pacientes con CM y genotipo GG tuvieron una mayor edad al momento de su fecha de último parto, en comparación con las pacientes de genotipo AA y AG ( $36.44 \pm 0.83$  vs.  $32.35 \pm 0.98$  y  $31.44 \pm 0.83$ , respectivamente), siendo ambos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** Los polimorfismos del gen *ORM1* y su proteína podrían intervenir en el CM afectando el curso clínico y progresión de la enfermedad.

**Palabras clave:** *ORM1*. SNV. Cáncer de mama. AGP1.

### Analysis of *ORM1* gene in breast cancer: is a risk factor in Mexican population?

### Abstract

**Introduction:** *ORM1* gene located on the long arm of chromosome 9 encodes for alpha-1-acid glycoprotein (AGP1), the gene contains two single nucleotide variants located in exon 1 and exon 5, which are implicated in immunosuppressive activities of AGP1, affecting the progress and clinical course of diseases such as cancer. Due to the foregoing, the objective of this study was to determine the genotypic and allelic frequency of variants c.113G>A of exon 1 and c.520G>A of exon 5 of the *ORM1* gene, to evaluate their association with breast cancer (BC). **Materials and methods:** A case-control study was conducted, 101 patients diagnosed with adenocarcinoma of mammary gland and 104 healthy women were included. Of each

### Correspondencia:

\*Liliana García-Ortiz

E-mail: garortiz@yahoo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-08-2019

Fecha de aceptación: 23-11-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000349

Disponible en internet: 20-12-2019

Gac Mex Oncol. 2020;19(2):42-48

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

participant DNA was obtained for the genotyping of 2 variants of the gene *ORM1* and assesses its clinical correlation. **Results:** The analysis of the genotypic and allelic frequencies of the variant c.520G>A of exon 5 showed that patients with BC had a higher frequency of the GG genotype compared to controls (99% vs. 89.42%; respectively). While the phenotype-genotype correlation of exon 1 showed that patients with BC and GG genotype had a higher age at the time of their last calving date, compared to genotype AA and AG patients ( $36.44 \pm 0.83$  vs.  $32.35 \pm 0.98$  and  $31.44 \pm 0.83$ , respectively), both results were statistically significant ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** The polymorphisms of the gene *ORM1* and its protein could intervene in BC affecting the clinical course and progression of the disease.

**Key words:** *ORM1*. Single nucleotide variant. Breast cancer. AGP.

## Introducción

El gen *ORM1* está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 en la región 31-32 (9q31-32), contiene 5 exones y codifica para la glucoproteína alfa-1-ácida (AGP1), que posee funciones inmunomoduladoras tales como la inhibición celular de neutrófilos y linfocitos T, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de interleucina (IL) 2 durante procesos inflamatorios y la inhibición de la producción de IL-1 en macrófagos<sup>1,2</sup>; todas ellas involucradas en la respuesta inmunológica antitumoral.

Se ha reportado que la variante de un solo nucleótido (SNV) c.113G>A en el exón 1 del gen *ORM1* es capaz de producir una alteración fenotípica en la proteína AGP1, originando que esta tenga una migración electroforética lenta (fenotipo S), lo cual se relaciona con una función inmunosupresora más potente en comparación con la isoforma con migración electroforética rápida (fenotipo F), codificada por la variante c.520G>A del exón 5 del mismo gen; por lo que al parecer estas variantes son capaces de modular las características bioquímicas y funciones biológicas de la proteína AGP1, afectando así el progreso y curso clínico de enfermedades como el cáncer<sup>3-8</sup>.

En el proceso de tumorogénesis del cáncer de mama (CM), por ejemplo, el cual se considera un problema mundial de salud pública<sup>9</sup>, se han detectado diversas alteraciones estructurales en el DNA, que van desde grandes rearreglos cromosómicos, translocaciones, delecciones, inserciones y variación en el número de copias hasta variantes de un solo nucleótido (SNV) en diversos genes, entre los que se encuentra el gen *ORM1*<sup>10-12</sup>.

En poblaciones japonesas, alemanas y suecas, se ha descrito que las SNV del gen *ORM1* están asociadas a un bloqueo de la respuesta inmunológica antitumoral, contribuyendo así a la preservación y el desarrollo de células tumorales en tejido de la glándula mamaria<sup>1,3,4,12</sup>.

Por lo anterior, en el mundo diversos grupos destacan la necesidad de estudiar el genoma del CM para

ayudar a puntualizar cuáles son los mecanismos biológicos de inicio y progresión del cáncer, y poder hallar biomarcadores que permitan realizar diagnósticos oportunos y prevenir el CM<sup>10,13,14</sup>.

Debido a lo anterior, el objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia genotípica y alélica de las variantes c.113G>A del exón 1 y c.520G>A del exón 5 del gen *ORM1*, que codifican a las isoformas S y F de la glucoproteína AGP1, para evaluar su asociación clínica con el CM en una muestra de la población mexicana.

## Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles en el periodo 2015 a 2016, el cual fue aprobado por los respectivos comités de investigación y ética de las instituciones participantes. Se incluyeron 101 pacientes referidas de la Consulta de Oncología del Hospital Juárez de México y del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), con diagnóstico de adenocarcinoma de glándula mamaria confirmado por estudio histopatológico, en cualquier estadio clínico, sin antecedentes de enfermedades concomitantes y que al momento de la toma de la muestra no hubieran recibido tratamiento quirúrgico, ni quimioterapia o radioterapia. Se tomó en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad, el cual se definió como el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento que la paciente fue ingresada al protocolo.

También se incluyeron 104 mujeres sanas referidas de los mismos hospitales antes mencionados, pareadas por edad con los controles, y a las cuales se les realizó una entrevista clínica, exploración física y análisis bioquímico que incluía biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos y panel viral, los cuales debieron acreditar como exámenes normales para poderlas clasificar como personas sanas. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado y de cada una de ellas se obtuvo sangre venosa periférica,

que fue colectada en un tubo Vacutainer™ de 5 ml con ácido etilendiaminotetraacético para la extracción de DNA. El DNA genómico fue obtenido de leucocitos utilizando el método de expulsión salina<sup>15</sup>.

La genotipificación de la variante c.113G>A del exón 1 fue realizada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación automatizada. Mientras que la determinación de la variante c.520G>A del exón 5 fue realizada por PCR-RFLP (polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción) de acuerdo con García-Ortiz<sup>16</sup>.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa GraphPad Prism® versión 4.0 para Windows® (GraphPad Software, San Diego, CA, EE.UU.), utilizando una base de datos de Excel®. De los datos se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas de las SNV del exón 1 y exón 5 del gen *ORM1*, así como el equilibrio de Hardy-Weinberg. La asociación entre las variantes genéticas y las características clínicas se realizó utilizando la prueba de  $\chi^2$  para tendencias, calculando el intervalo de confianza y la *odds ratio* (OR) según correspondiera. Las características clínicas cuantitativas fueron evaluadas utilizando la prueba t de Student, no pareada, con post-test de Wilcoxon o ANOVA, según correspondiera y la asociación entre variables por medio del coeficiente de Spearman. Para todos los análisis la significancia estadística fue asumida con un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se incluyeron 101 pacientes con diagnóstico de CM que cumplieron con los criterios de inclusión para este protocolo y 104 mujeres sanas del grupo control. La edad promedio de las pacientes con CM fue de  $52.83 \pm 0.85$ , mientras que la edad promedio para el grupo control fue de  $55.76 \pm 0.85$ . Los promedios de la edad de la menarca, edad de la primera gestación, el número de gestaciones, abortos y edad de la menopausia, no tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 1**).

Para conocer si las variantes c.113G>A del exón 1 y c.520G>A del exón 5 del gen *ORM1*, que codifican a las isoformas S y F, respectivamente, de la glucoproteína AGP1, están asociadas con el CM, se realizó un primer análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas de estas variantes, las cuales estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg (**Tabla 2**). Como puede observarse, las frecuencias genotípicas de la variante c.113G>A del

**Tabla 1.** Características generales de las pacientes con cáncer de mama (CM) y el grupo control

Parámetro	CM (n = 101)	Controles (n = 104)
Edad (años)	$52.83 \pm 0.85$ (28-80)	$55.76 \pm 0.85$ (25-78)
Edad de menarca	$12.81 \pm 0.83$ (10-16)	$12.03 \pm 0.87$ (11-14)
Edad 1.ª gestación	$22.78 \pm 2.30$ (15-37)	$21.52 \pm 3.01$ (16-36)
Gestaciones	$2.59 \pm 1.20$ (0-12)	$3.02 \pm 1.50$ (0-10)
Abortos	$0.48 \pm 0.42$ (0-3)	$1.02 \pm 0.25$ (0-4)
Edad de menopausia	$44.48 \pm 5.23$ (0-65)	$43.95 \pm 4.21$ (0-58)

Todos los resultados están expresados en promedios ± error estándar (rango).

exón 1 fueron similares para las pacientes con CM y el grupo control, en ambos grupos se presentó una mayor proporción del genotipo AG, seguido del AA y el GG.

Por otra parte, el análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante c.520G>A del exón 5 mostró que tanto las pacientes con CM como las del grupo control tuvieron una mayor frecuencia del genotipo GG (99 y 89.42%, respectivamente) en comparación con los genotipos GA y AA, que mostraron una menor proporción en ambos grupos; no obstante, estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre los grupos estudiados: GA vs. GG (OR: 24.7; intervalo de confianza [IC]: 1.4-4.25;  $p = 0.008$ ) y AA vs. GG (OR: 0.014; IC: 0-1.04;  $p = 0.0005$ ).

Debido a que la distribución de los genotipos del exón 5 se concentró prácticamente en el genotipo GG, tanto en pacientes con CM como en el grupo control, solo se consideró realizar el análisis de las características clinicopatológicas en las pacientes con CM y su relación con los diferentes genotipos para el exón 1 del gen *ORM1*.

Al realizar el análisis de las características ginecológicas divididas por genotipo AA, AG y GG del exón 1 en pacientes con CM y el grupo control, no se encontró diferencia significativa entre la menarca, edad de la primera gestación, número de gestaciones, partos, abortos, fecha de última menstruación ni menopausia. Solo se encontró que las pacientes con CM y genotipo GG tuvieron una mayor edad al momento de su fecha del último parto, en comparación con las pacientes de genotipo AA y AG ( $36.44 \pm 0.83$  vs.  $32.35 \pm 0.98$  y  $31.44 \pm 0.83$ , respectivamente), siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) (**Tabla 3**).

**Tabla 2.** Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo c.113G>A del exón 1 y c.520G>A del exón 5 del gen *ORM1* en pacientes con cáncer de mama (CM) (n = 101) y el grupo control (n = 104)

Exón 1 A/G (c.113G>A)	Frecuencia genotipo		OR (IC 95%)	p	Alelo	Frecuencia alélica		p				
	n (%)					n (%)						
	CM	Controles				CM	Controles					
AA	34 (0.337)	42 (0.404)										
			1.44 (0.79-2.62)	N.S.	A	0.609	0.634					
AG	55 (0.544)	47 (0.452)						N.S.				
			0.98 (0.4-2.4)	N.S.	G	0.391	0.366					
GG	12 (0.119)	15 (0.144)										
<b>Exón 5 G/A (c.520G&gt;A)</b>												
GG	100 (0.990)	93 (0.894)										
			24.7 (1.4-4.25)	< 0.05	G	0.99	0.951					
GA	0 (0.000)	11 (0.106)						< 0.05				
			0.014 (0-1.04)	< 0.05	A	0.01	0.049					
AA	1 (0.010)	0 (0.000)										

Todos los grupos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg.  
OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N.S.: no significativo.

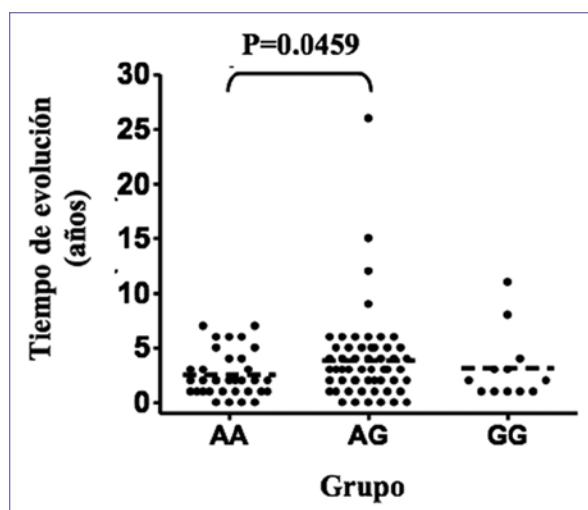
El análisis de las características histopatológicas del tumor, divididas por genotipos, mostró que las pacientes con CM y genotipo AA presentaron un menor promedio de tamaño de tumor ( $2.57 \pm 0.25$  cm) en comparación con las que tenían genotipo AG ( $3.51 \pm 0.35$  cm) y GG ( $3.18 \pm 0.46$  cm), sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Solo pudimos observar una tendencia significativa en el subtipo histológico, cuando las muestras eran triple negativo y estaban agrupadas en el genotipo GG; así como para la presencia de metástasis y su relación con el genotipo GG del exón 1 del gen *ORM1* (Tabla 1).

El estudio en las pacientes con CM del tiempo de evolución de la enfermedad, dividido por genotipos AA, AG y GG, mostró que las pacientes con genotipo AG presentaron el mayor promedio en el tipo de evolución de la enfermedad en comparación con las pacientes con genotipo AA ( $3.9 \pm 0.6$  vs.  $2.53 \pm 0.36$  años, respectivamente;  $p < 0.05$ ) y genotipo GG ( $3.12 \pm 0.92$  años) (Fig. 1).

## Discusión

Nuestro trabajo es el primero que estudia la relación que existe entre las características clínicas del CM y



**Figura 1.** Tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama dividido por genotipo del exón 1 del gen *ORM1*.

las variantes c.113G>A del exón 1 y c.520G>A del exón 5 del gen *ORM1* en población mexicana, las cuales pueden modificar la estructura primaria de la proteína que codifican la AGP1. Esta proteína está relacionada

**Tabla 3.** Características ginecoobstétricas en pacientes con CM divididas por genotipo del exón 1 del gen *ORM1*

Variable	AA (n = 34)	AG (n = 55)	GG (n = 12)	Comparación de genotipos	Valor de p
Menarca (edad)	12.94 ± 0.28 (10-16)	12.78 ± 0.16 (10-16)	12.78 ± 0.16 (10-16)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.591 0.494 0.603
Edad 1. <sup>a</sup> gestación	21.53 ± 0.88 (16-37)	21.75 ± 1.12 (0-36)	21.75 ± 1.12 (0-36)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.078 0.495 0.608
Gestaciones (n)	4.18 ± 0.43 (1-13)	3.35 ± 0.32 (0-15)	3.345 ± 0.32 (0-15)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.277 0.932 0.392
Paras (n)	2.97 ± 0.45 (0-12)	2.15 ± 0.28 (0-11)	2.15 ± 0.28 (0-11)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.521 0.562 0.222
Abortos (n)	0.5 ± 0.15 (0-3)	0.51 ± 0.12 (0-3)	0.51 ± 0.12 (0-3)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.963 0.545 0.525
FUP (edad)	32.35 ± 0.98 (24-41)	31.44 ± 0.83 (20-48)	36.44 ± 1.48 (31-46)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.4916 < 0.05 < 0.05
FUM (edad)	45.32 ± 0.84 (33-54)	44.73 ± 0.80 (26-59)	44.73 ± 0.80 (26-59)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.626 0.117 0.076
Menopausia (edad)	45.63 ± 1.02 (35-62)	47.11 ± 1.05 (26-65)	47.11 ± 1.05 (26-65)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.335 0.506 0.961

Los resultados están dados en promedios ± error estándar (rangos).

FUM: fecha de última menstruación; FUP: fecha del último parto.

**Tabla 4.** Características histopatológicas del tumor en pacientes con cáncer de mama divididas por genotipos del exón 1 del gen *ORM1*

Variables	AA (n = 34)	AG (n = 55)	GG (n = 12)	Genotipos	OR (IC 95%)	p
*Tamaño del tumor (cm)	2.57 ± 0.25 (0.5-5)	3.51 ± 0.35 (0.9-14)	3.18 ± 0.46 (1-6)	AA vs. AG AA vs. GG AG vs. GG	0.72 (0.30-1.70) 1.03 (0.42-2.23) 0.97 (0.39-2.37)	0.45 0.94 0.94
Subtipo histológico (%)						
Luminal A	23.5	25	0	AA vs. AG	0.79 (0.20-3.04)	0.93
Luminal B	17.7	21.9	20	AA vs. GG	2.80 (0.20-157.11)	0.73
Triple negativo	58.8	53.1	80	AG vs. GG	3.52 (0.30-32.54)	0.52
Estadio (%)						
I	8.8	12.7	8.3	AA vs. AG	0.45 (0.12-1.98)	0.12
II	38.2	52.7	41.7	AA vs. GG	0.98 (0.22-4.27)	0.97
III	53	29.1	50	AG vs. GG	2.9 (0.11-7.1)	0.45
IV	0	5.5	0			
Metástasis (%)						
Sí						
Local	91.2	81.8	91.7	AA vs. AG	0.84 (0.35-2.0)	0.7
Distal	0	5.5	0	AA vs. GG	2.53 (0.63-10)	0.18
No	8.8	12.7	8.3	AG vs. GG	3 (0.8-11.2)	0.09

\*Los resultados están dados en promedios ± error estándar (rangos).

con procesos biológicos tales como la respuesta de fase aguda e inflamación, regulación negativa de la producción de IL-6 y del factor de necrosis tumoral, así como la desgranulación de neutrófilos y plaquetas; todos ellos asociados a respuesta antitumoral<sup>2,8,17-21</sup>.

Estas variantes del gen *ORM1*, de igual forma, pueden modificar funciones que tiene la proteína AGP1 relacionadas con el transporte de fármacos, ya que estas variables difieren entre sí en el sitio activo de unión a fármacos, afectando finalmente el curso clínico de enfermedades como el CM<sup>2,8,17-21</sup>.

En regiones del norte de Suecia se ha reportado que el genotipo GG de la variante c.113G>A del exón 1 de este gen tiene una frecuencia significativamente mayor en pacientes con CM en comparación con el grupo control de la misma área geográfica. Similares resultados se obtienen para la población del sur de Alemania en diferentes tipos de cáncer, incluido el CM<sup>8,22</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio los genotipos de esta variante se distribuyen de manera similar entre las pacientes con CM y el grupo control.

En relación con los parámetros clínicos asociados con las variantes del exón 1, existe en general escasa información en la literatura. No obstante cuando se estudia al CM y su relación con variantes genéticas, debemos tomar en cuenta en el análisis, factores como la edad y antecedentes ginecoobstétricos (edad de la primera gestación, número de gestaciones, partos, abortos, etc.), ya que se ha descrito que estas variables pueden aumentar la concentración plasmática de proteínas proinflamatorias y/o cambiar la expresión génica de proteínas relacionadas con la respuesta inmunitaria, favoreciendo y/o anulando la presencia de mecanismos antitumorales a largo plazo<sup>23-25</sup>.

Así, nuestro estudio muestra que las pacientes con CM y genotipo GG del exón 1 presentaron una mayor edad al momento de su fecha de último parto; lo que posiblemente indica que esta variante podría estar aumentando la concentración plasmática de la proteína AGP1, favoreciendo su actividad inmunomoduladora durante la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, estudios de la variante c.520G>A del exón 5 en estirpe europea, americana y asiática, muestran que el genotipo GG, es el genotipo predominante<sup>26</sup>, tal como sucedió para la población mexicana. Esta distribución es difícil de explicar, sin embargo especulamos que el fenómeno podría ser parte de una deriva génica, donde se ha fijado o extinguido uno de los alelos, lo que provoca de manera general una disminución de la variabilidad genética en la población humana.

Nuestro estudio también muestra que en pacientes con CM, el genotipo GG del exón 5, el cual codifica la isoforma F1 de la proteína AGP1, es predominantemente significativo con respecto a los genotipos GA, AA del mismo grupo, así como con los genotipos del grupo control. Por lo que en nuestra población la variante GG del exón 5 (isoforma F1) podría estar asociada a cáncer, al contrario de lo que se publica para la población europea, en la cual aunque la variante GG del exón 5 también es predominante, al parecer la variante c.113G>A del exón 1 (es decir, la isoforma S) está asociada con cáncer, al ser más inmunosupresora que la isoforma F<sup>3,4</sup>.

Estos resultados discrepantes pueden estar determinados por las diferencias étnicas de las poblaciones estudiadas. En México los antecedentes históricos de mestizaje se han descrito desde el periodo virreinal; de la convivencia de los tres principales grupos étnicos primarios (indígenas, españoles y negros) emergieron nuevos grupos secundarios creando un mestizaje vasto. Por lo que conocer la variabilidad genética de esta y otras variantes que se presentan en nuestra población permitirá establecer las bases biológicas para comprender su relación con enfermedades e influir en el pronóstico de estas<sup>27</sup>.

El gen *ORM1* presenta diversas variantes genéticas, que pudieran funcionar como sitios blanco para microRNA y regular la expresión del gen *ORM1*<sup>28</sup>; ya que algunos trabajos publicados en proteómica reportan la relación que existe entre la proteína AGP1 y el pronóstico de pacientes con CM<sup>29</sup>, así como la correlación que existe entre esta proteína y los diferentes estadios clínicos del cáncer<sup>7,17,30,31</sup>.

Debido a lo anterior, consideramos que una limitación de nuestro estudio es, entonces, la falta de correlación entre el genotipo del gen *ORM1* y el fenotipo (definido por los niveles séricos de AGP1 que presentan las pacientes con CM), además de cómo estos diferentes genotipos podrían estar influenciando la efectividad de la quimioterapia y la tasa global de supervivencia, por lo que se tendrán que realizar estudios longitudinales que nos permitan resolver estas incertidumbres hasta ahora existentes.

Como podemos observar, las variantes del gen *ORM1* podrían intervenir en CM, afectando el curso clínico y progresión de la enfermedad<sup>8,29</sup>. Sin embargo, serán necesarios futuros estudios en diferentes poblaciones, que nos ayuden a vincular a estas variantes con las características clínicas del CM.

Así, las variantes del gen *ORM1* y su proteína AGP1 parecen ser potenciales componentes de una red

biológica de señalización en padecimientos como el cáncer, por lo que estudiarlos podría servir para el seguimiento, pronóstico y tratamiento de pacientes con CM<sup>18,28,32-34</sup>.

## Conclusiones

Nuestro estudio muestra que en pacientes con CM, el genotipo GG de la variante c.520G>A del exón 5 (isoforma F de la proteína AGP1) es más frecuente en comparación con los genotipos GA y AA, siendo por lo tanto más inmunosupresor que los otros genotipos. Contrario a lo que se publica para otras regiones del mundo, en donde se asevera que la variante c.113G>A del exón 1 (isoforma S de la proteína AGP1) es más inmunosupresora que la isoforma F.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

La Dra. Liliana García Ortiz expresa su agradecimiento al CONACYT (Fondo Sectorial en Salud; proyecto salud 2012-01-181582) y al Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE (clave E015) por su apoyo para la realización de este estudio. Además, nuestro agradecimiento a todas las mujeres que participaron de manera voluntaria en el estudio.

## Bibliografía

- Luo Z, Lei H, Sun Y, Liu X, Su DF. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *J Physiol Biochem.* 2015; 71(2):329-40.
- Hochepied T, Berger FG, Baumann H, Libert C.  $\alpha$ -1-Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(1):25-34.
- Mittermüller J, Weidinger S. Genetic study of orosomucoid by isoelectric focusing and immunoprinting in patients with carcinoma. *Electrophoresis.* 1992;13(9-10):785-6.
- Fan C, Stendahl U, Stjernberg N, Beckman L. Association between orosomucoid types and cancer. *Oncology.* 1995;52(6):498-500.
- Balmaña M, Giménez E, Puerta A, Llop E, Figueras J, Fort E, et al. Increased  $\alpha$ 1-3 fucosylation of  $\alpha$ -1-acid glycoprotein (AGP) in pancreatic cancer. *J Proteomics.* 2016;132:144-54.
- Ferens-Sieczkowska M, Kratz EM, Kossowska B, Passowicz-Muszyńska E, Jankowska R. Comparison of haptoglobin and alpha-acid glycoprotein glycosylation in the sera of small cell and non-small cell lung cancer patients. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2013;67:828-36.
- Hashimoto S, Asao T, Takahashi J, Yagihashi Y, Nishimura T, Saniaabadi AR, et al. Alpha1-acid glycoprotein fucosylation as a marker of carcinoma progression and prognosis. *Cancer.* 2004;101(12):2825-36.
- Fan C, Nylander PO, Stendahl U, Thunell M, Beckman L. Synergistic interaction between ORM1 and C3 types in disease associations. *Exp Clin Immunogenet.* 1995;12(2):92-5.
- Reynoso-Noverón N, Villaseñor-Navarro Y, Hernández-Ávila M, Mohar-Betancourt A. Carcinoma *in situ* e infiltrante identificado por tamizaje mamográfico oportunitista en mujeres asintomáticas de la Ciudad de México. *Salud Pública Méx.* 2013;55(5):469-77.
- Li J. Novel methods in the study of the breast cancer genome: Towards a better understanding of the disease of breast cancer. *J Cancer Ther.* 2012;3:797-809.
- Mitrunen K, Sillanpää P, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2001;22(5):827-9.
- Yuasa I, Umetsu K, Vogt U, Nakamura H, Namba E, Tamaki N, et al. Human orosomucoid polymorphism: molecular basis of the three common ORM1 alleles, ORM1\*F1, ORM1\*F2, and ORM1\*S. *Hum Genet.* 1997;99(3):393-8.
- Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, Brown KK, Carter SL, Frederick AM, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature.* 2012;486(7403):405-9.
- Goncalves R, Warner WA, Luo J, Ellis MJ. New concepts in breast cancer genomics and genetics. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):460.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
- García-Ortiz L, Vargas-Alarcón G, Fragozo JM, Granados J, Maldonado Noriega L, Navas Pérez A, et al. *Genet Mol Res.* 2008;7(1):7-15.
- Ayyub A, Saleem M, Fatima I, Tariq A, Hashmi N, Musharraf SG. Glycosylated Alpha-1-acid glycoprotein 1 as a potential lung cancer serum biomarker. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;70(Jan):68-75.
- Patwa TH, Zhao J, Anderson MA, Simeone DM, Lubman DM. Screening of glycosylation patterns in serum using natural glycoprotein microarrays and multi-lectin fluorescence detection. *Anal Chem.* 2006;78(18):6411-21.
- Paterson SC, Lim CK, Smith KD. Analysis of the interaction between alpha-1-acid glycoprotein and tamoxifen and its metabolites. *Biomed Chromatogr.* 2003;17(2-3):143-8.
- ORM1 orosomucoid 1 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Bethesda, MD, EE.UU.: National Center for Biotechnology Information (NCBI), U.S. National Library of Medicine [fecha última actualización: 5 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5004>
- Marcucci G, Perrotti D, Caligiuri MA. Understanding the molecular basis of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukemia and the related mechanisms of resistance. *Commentary re: A. N. Mohamed et al., The effect of imatinib mesylate on patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia with secondary chromosomal aberrations. Clin Cancer Res.* 9: 1333-1337, 2003. *Clin Cancer Res.* 2003;9(4):1248-52.
- Duché JC, Hervé F, Tillement JP. Study of the expression of the genetic variants of human  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in healthy subjects using isoelectric focusing and immunoblotting. *J Chromatogr.* 1998;715(1):103-9.
- Reference SNP (rs) Report. rs2636890 [Internet]. Johns Hopkins University: The OMIM® database 2018. NCBI dbSNP Short Genetic Variations [fecha de consulta: 5 de octubre de 2018]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?type=rs&rs=2636890](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?type=rs&rs=2636890).
- Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R, Mathesius U, Tawfik S, Perugini MA, Monagle P. Age-related differences in plasma proteins: how plasma proteins change from neonates to adults. *PLoS One.* 2011;6(2):e17213.
- Lund E, Nakamura A, Snapkov I, Thalabard JC, Olsen KS, Holden L, et al. Each pregnancy linearly changes immune gene expression in the blood of healthy women compared with breast cancer patients. *Clin Epidemiol.* 2018;10:931-40.
- Milan-Mattos JC, Anibal FF, Persegüini NM, Minatel V, Rehder-Santos P, Castro CA, et al. Effects of natural aging and gender on pro-inflammatory markers. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(9):e8392.
- López-Beltrán C, García-Deister V. Aproximaciones científicas al mestizo mexicano. *Hist Cienc Saude – Manguinhos.* 2013;20(2):391-410.
- Gao X, Yang J, Wang M, Zhang J. TCF21 genetic polymorphisms and breast cancer risk in Chinese women. *Oncotarget.* 2016;7(34):55757-64.
- Smith KD, Behan J, Matthews-Smith G, Magliocco AM. Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) as a potential biomarker for breast cancer. En: Petrescu S, editor. *Glycosylation.* Croacia: InTech; 2012. pp. 201-222.
- Hanada K, Yamanaka E, Yamamoto N, Minami H, Kawai S, Sasaki Y, et al. Effects of surgery and chronic disease states on the concentrations and phenotype distribution of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein: studies in patients with breast cancer and patients with chronic inflammatory disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(7):415-21.
- Uslu C, Taysi S, Akçay F, Subabay MY, Bakan N. Serum free and bound sialic acid and alpha-1-acid glycoprotein in patients with laryngeal cancer. *Ann Clin Lab Sci.* 2003;33(2):156-9.
- Yuasa I, Nakamura H, Umetsu K, Iriizawa Y, Henke L, Henke J. The structure and diversity of alpha1-acid glycoprotein/orosomucoid gene in Africans. *Biochem Genet.* 2006;44(3-4):145-60.
- Alexander H, Stegner AL, Wagner-Mann C, Du Bois GC, Alexander S, Sauter ER. Proteomic analysis to identify breast cancer biomarkers in nipple aspirate fluid. *Clin Cancer Res.* 2004;10(22):7500-10.
- Hervé F, d'Athis P, Tremblay D, Tillement JP, Barré J. Glycosylation study of the major genetic variants of human  $\alpha$ 1-acid glycoprotein and of their pharmacokinetics in the rat. *J Chromatogr B.* 2003;798(2):283-94.