

## **POLIMORFISMOS DE LA METALOPROTEASA DE MATRIZ 9 (MMP-9) EN EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA PROSTÁTICO. EXPERIENCIA PRELIMINAR**

Rodrigo Gil Ugarteburu, Manuel Rivas del Fresno, Iván González Rodríguez, Patricia González Arriaga, Felicitas López Cima, Ana Fernandez Samoano, Isabel Fernández García, Priscila Benito García, Valentín Muruamendiaraz Fernández y Adonina Tardón.

Servicio de Urología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

**Resumen.-** Los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T en el gen de la MMP-9 se han relacionado con el riesgo de padecer cáncer y con la agresividad tumoral de varios tipos de cánceres. Hasta ahora no existen estudios en la literatura que analicen la asociación de los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9 con el cáncer prostático.

**OBJETIVOS:** Determinar las diferencias de presencia de los polimorfismos en el gen de la MMP-9 (Q279R, P574R y -1562 C/T) en función del resultado de la biopsia prostática, de las cifras del PSA y el grado histológico Gleason.

**MÉTODOS:** Se trata de una cohorte de base hospitalaria que incluye 100 pacientes con sospecha de carcinoma prostático, sometidos a biopsia prostática, a los que se determinaron los polimorfismos de la MMP-9 (Q279R, P574R y -1562 C/T) mediante la técnica de PCR-RFLP.

**RESULTADOS:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9, en función del resultado de la biopsia prostática ( $p = 0,264$ ,  $p = 0,406$ ,  $p = 0,860$ , respectivamente), ni en función del grado Gleason ( $p = 0,373$ ,  $p = 0,367$ ,  $p = 0,476$ ). Al comparar los distintos genotipos de los polimorfismos Q279R y P574R de la MMP-9 en función del resultado de la biopsia prostática, haciendo subgrupos según las cifras del PSA, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,332$  y  $p = 0,393$ , respectivamente). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los distintos genotipos del polimorfismo -1562 C/T de la MMP-9, en pacientes con biopsia positiva para tumor maligno respecto a biopsia negativa para tumor maligno en el subgrupo de pacientes de PSA > 10 ng/ml ( $p = 0,049$ ). El análisis conjunto de los tres polimorfismos de la MMP-9, mediante un estudio de regresión logística, no reveló diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo a desarrollar cáncer prostático basado en la presencia de los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9 ( $p = 0,424$ ).

**CONCLUSIÓN:** Los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9, no se asocian con la agresividad del carcinoma prostático, ni tampoco se asocian con el riesgo de padecer cáncer prostático.

### CORRESPONDENCIA



Rodrigo Gil Ugarteburu  
Servicio de Urología.  
Hospital de Cabueñes  
De los Prados, 395.  
33203 Gijón. Asturias. (España).

guerrillas3@hotmail.com

Aceptado para publicar: 24 de marzo 2009

**Palabras clave:** Metaloproteasa de matriz extracelular 9. Cáncer prostático. Biopsia prostática.

**Summary.-** Polymorphisms Q279R, P574R and -1562 C/T of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene have been linked with the risk of cancer and with tumoral aggressiveness in various types of cancer. So far there are no studies in the literature analysing the link between polymorphisms Q279R, P574R and -1562 C/T of MMP-9 and prostate cancer.

**OBJECTIVES:** To establish the presence of the MMP-9's gene polymorphisms (Q279R, P574R and -1562 C/T) in relation to results of prostate biopsy, PSA values and Gleason score.

**METHODS:** Hospital cohort of 100 patients with suspected prostate cancer, subjected to prostate biopsy, in whom the MMP-9 polymorphisms (Q279R, P574R and -1562 C/T) were analysed using the PCR-RFLP technique.

**RESULTS:** No statistically significant differences were found in the presence of the Q279R, P574R and -1562 C/T polymorphisms in terms of prostate biopsy results ( $p = 0.264$ ,  $p = 0.406$ ,  $p = 0.860$ , respectively), or Gleason score ( $p = 0.373$ ,  $p = 0.367$ ,  $p = 0.476$ ). Comparing the genotypes of the Q279R, P574R and -1562 C/T polymorphisms resulting from prostate biopsy, using subgroups according to PSA values, no statistically significant differences were found either ( $p = 0.332$  y  $p = 0.393$ , respectively). However, statistically significant differences were found when comparing the genotypes of the -1562 C/T polymorphism of the MMP-9 in patients showing positive biopsy for malignant tumour in comparison to a negative biopsy for a malignant tumour in the subgroup of patients with PSA > 10 ng/ml ( $p=0.049$ ). The joint analysis of the three MMP-9 polymorphisms, using logistical regression study did not reveal any statistically significant differences as far as the risk of developing prostate cancer is concerned based on the presence of the Q279R, P574R and -1562 C/T polymorphisms.

**CONCLUSION:** The Q279R, P574R and -1562 C/T polymorphisms are not linked with the aggressiveness in prostate cancer, neither they are linked to the risk of suffering prostate cancer.

**Keywords:** Extracellular matrix metalloproteinase 9. Prostate Cancer. Prostatic Biopsy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata se sitúa, en nuestro país, en el tercer puesto en las listas de causas de muerte por cáncer. En las últimas décadas la incidencia del cáncer de próstata ha aumentado a expensas de tumores más localizados y de menor agresividad. Este hecho se debe al uso generalizado del PSA, en el diagnóstico de sospecha del carcinoma prostático.

El PSA es capaz de detectar tumores en fases muy tempranas de la enfermedad, pero su uso generalizado conlleva una serie de problemas. El primer problema es que el PSA genera un elevado número de falsos positivos, sobretudo en el rango 4-10 ng/dl. Este hecho determina que sean necesarias 100 biopsias prostáticas para diagnosticar 30 cánceres de próstata, aumentado así el número de pruebas invasivas innecesarias (1). Por otro lado, muchos de los cánceres detectados mediante el PSA no tendrán repercusión clínica a lo largo de la vida del paciente. Se estima que tan sólo uno de cada 5,4 cánceres prostáticos diagnosticados por PSA producen la muerte del paciente (2).

La MMP-9 es una endopeptidasa de la familia de las metaloproteasas de matriz extracelular, cuya función principal es degradar componentes de la matriz extracelular. Se ha demostrado que en pacientes con cáncer prostático existe un aumento de niveles séricos y tisulares de la MMP-9 (3), aumento de la actividad enzimática de la MMP-9 y de la expresión del RNAm (4), y por último se ha demostrado una asociación entre los niveles séricos de MMP-9 y el grado histológico del tumor prostático (5). Existen estudios que demuestran una asociación entre polimorfismos del gen de las metaloproteasas y el riesgo de padecer cáncer pulmonar (6).

El presente estudio analiza los polimorfismos -1562 C/T, Q279R, P574R de la MMP-9. Los polimorfismos Q279R y P574R son polimorfismos de un solo nucleótido no sinónimos con repercusión funcional en actividad de la MMP-9. El polimorfismo -1562 C/T se encuentra en la región del promotor del gen de la MMP-9. Los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9 se han relacionado con el riesgo de padecer cáncer y con la agresividad tumoral de cánceres de localizaciones distintas a la glándula prostática (Tabla I). En la actualidad no existen estudios que relacionen los polimorfismos Q279R, P574R y -1562 C/T de la MMP-9 con el carcinoma prostático.

## PRESENTACIÓN

El objetivo de este trabajo es determinar la capacidad diagnóstica y pronóstica de los polimorfismos de la MMP-9. En concreto:

1. Determinar las diferencias de presencia de los polimorfismos del gen de la MMP-9 (-1562 C/T, Q279R, P574R) en función del resultado de la biopsia prostática.
2. Determinar las diferencias de presencia de los poli-

morfismos del gen de la MMP-9 (-1562 C/T, Q279R, P574R) en función del grado histológico Gleason.

**3.** Determinar las diferencias de presencia de los polimorfismos de la MMP-9 a estudio (-1562 C/T, Q279R, P574R), en función del resultado de la biopsia prostática y de las cifras del PSA.

**4.** Determinar, si los polimorfismos que afectan al gen de la MMP-9 (-1562 C/T, Q279R, P574R) guardan relación con el riesgo de padecer cáncer de próstata.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una cohorte de base hospitalaria, en la cual se incluyeron pacientes con sospecha de padecer cáncer prostático, a los que se practicó una biopsia prostática.

Fueron incluidos los pacientes que aceptaran participar en el estudio y cumplieran al menos uno de los siguientes criterios de inclusión:

1. Elevación del PSA por encima de 4 ng/ml.
2. Tacto rectal sospechoso de tumor maligno.
3. Lesión sospechosa de neoformación maligna en ecografía transrectal previa.

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplieran los siguientes criterios de exclusión:

1. Pacientes que nieguen su consentimiento para participar en el estudio.
2. Diagnóstico previo de otro tumor maligno activo en cualquier parte del organismo.
3. Presencia de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas que puedan alterar los niveles de MMP-9.
4. Ingesta de medicamentos que alteren los niveles de PSA en los últimos 6 meses: estrógenos, antiandrógenos, análogos de la LH-RH, inhibidores de la 5 alfa reductasa y corticoides.

De cada paciente se extrajeron 20 ml de sangre, antes de realizar la biopsia prostática, almacenándose en tubos EDTA. La extracción del ADN leucocitario se realizó mediante técnicas estándar de un laboratorio de biología molecular. El análisis de los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R, se realizó mediante la técnica PCR-RFLP (reacción en cadena de la polimerasa – polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción). La secuencia de los oligonucleótidos utilizados como cebadores para el polimorfismo -1562 C/T fueron: 5'-GCCTGGCACA-TAGTAGGCC-3' y el reverso 5'-CTTCCTAGCCA-

GCCGGCATC-3', para el polimorfismo Q279R fueron: 5'-TCCATGGGTCAAAGAACAGGAC-3', y el reverso 5'-TGGGGGCCAATACATGAATGAGA-3' y para el polimorfismo P574R fueron: 5'-GCAAGCTGGACTCGGTCTTTG-3' y el reverso 5'-AGAGGAGGGGGCAGAAACTCA-3'. Las enzimas de restricción utilizadas para los polimorfismos -1562 C/T, Q279R, P574R de la MMP-9 fueron respectivamente: Sph I (Fermentas®), Sma I (Fermentas®), Nla IV (Fermentas®). El lugar de corte de las enzimas de restricción y los patrones de bandas de la técnica RFLP se muestran en las Figuras 1 y 2 respectivamente.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Stata/SE 8.2. La comparación de variables categóricas se hizo mediante tablas de contingencia con el test  $\chi^2$  de Pearson. Para la comparación de una variable continua según diferentes categorías se emplearon los test no paramétricos de Kruskal-Wallis y Mann-Whitney, pues previamente se había comprobado el no ajuste a la normalidad (test de Lilliefors, Levene y el test T).

## RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes en el plazo aproximado de 6 meses. Se excluyeron 3 pacientes del estudio. Uno de ellos por no obtener muestra de sangre y los otros dos por presentar cifras extremas del PSA (165,5 y 299 ng/dl). Por tanto, el estudio

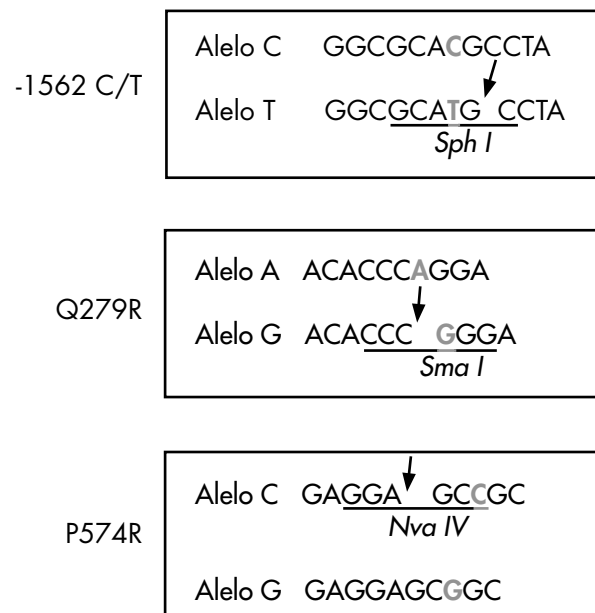


FIGURA 1. Lugares de corte de las enzimas de restricción.

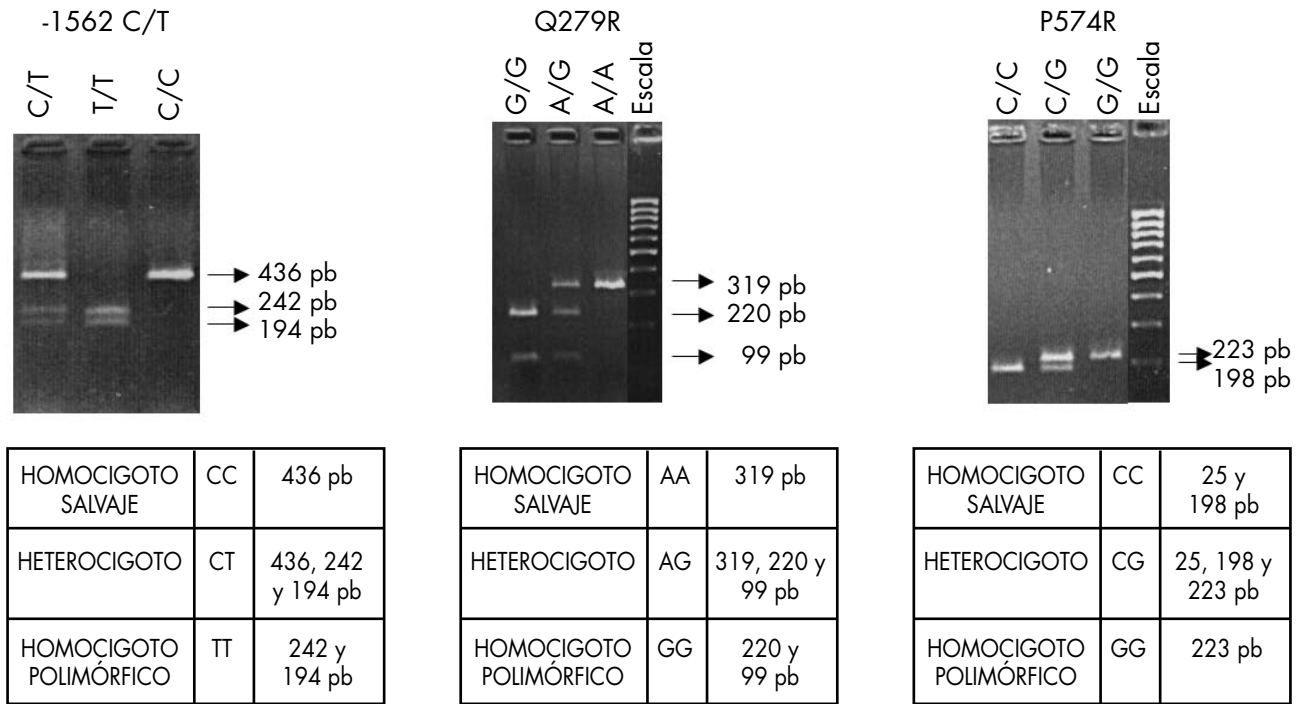


FIGURA 2. Patrones de bandas de la técnica RFLP y su correspondencia genotípica.

TABLA I. ESTUDIOS QUE RELACIONAN LOS POLIMORFISMOS -1562 C/T, Q279R, P574R DE LA MMP-9 CON EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER Y LA AGRESIVIDAD TUMORAL.

POLIMORFISMOS	LOCALIZACIÓN	POBLACIÓN	CASOS CONTROLES	RESULTADOS	REFERENCIAS
-1562 C/T	RIÑÓN	JAPONESA	179/211	No asociación	Yasuo Awakura 2006
	ESTÓMAGO	JAPONESA	177/224	Asociación del alelo -1562T con factores de mal pronóstico	Matsumura S 2004
	PULMÓN	CHINA	243/350	No asociación	Wang, 2005
	COLON	CHINA	126/126	No asociación	Xu, E 2007
	OVARIO	CHINA	602/398	No asociación	Yan Li 2005
	MAMA	AUSTRALIANA	251 casos	Asociación del alelo -1562T con factores de mal pronóstico	Fabienne Grieu 2004
	ENDOMETRIO	JAPONESA	107/213	El alelo -1562 T incrementa el riesgo	Sugimoto M 2006
	ORAL	GRIEGA	152/162	El alelo -1562 T incrementa el riesgo	Vairaktaris E 2007
Q279R	RIÑÓN	JAPONESA	179/211	Asociación de genotipos RQ y RR con alto grado	Yasuo Awakura 2006
	PULMÓN	CHINA	744/747	El genotipo RR aumenta el riesgo de metástasis	Zhibin Hu 2005
P574R	PULMÓN	CHINA	744/747	El genotipo PR y PP aumenta el riesgo	Zhibin Hu 2005

consta de 97 pacientes de los cuales, 32 (32,99%) tuvieron biopsia positiva para adenocarcinoma prostático, 59 (60,82%) biopsia negativa para tumor maligno y los 6 restantes (6,19%) fueron lesiones dudosas (PIN o proliferaciones atípicas). La media de la variable edad fue 64,82 años, siendo la edad mínima 46 años y la edad máxima 81 años. Se clasifican los valores del PSA en tres grupos: normal (< 4 ng/ml), dudoso (4-10 ng/ml) y patológico (>10 ng/ml). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la distribución del PSA, al comparar los grupos en función del resultado de la biopsia ( $p = 0,030$ ). Al agrupar los grados Gleason en bajo (< 5), medio (de 5 a 6), y alto (de 7 a 10), se objetiva que el 45,2% presentan grado medio y el 52% grado alto. Solo hubo un caso de Gleason bajo.

El primer análisis consistió en evaluar los polimorfismos como factor de riesgo de padecer cáncer prostático. Al comparar la presencia de los genotipos de los tres polimorfismos, entre los pacientes clasificados en función del resultado de la biopsia prostática, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:  $p=0,860$  para -1562 C/T,  $p=0,264$  para Q279R y  $p=0,406$  para P574R. Se agrupó el genotipo homocigoto polimórfico y heterocigoto

en genotipo polimórfico, y se repitió el análisis sin encontrar diferencias estadísticamente significativas:  $p= 0,910$  para -1562 C/T y  $p=0,135$  para Q279R (no se analizó para P574R por no haber genotipos homocigotos polimórficos). Al comparar las frecuencias alélicas de los alelos polimórficos en función del resultado de la biopsia prostática, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla II). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la presencia de los distintos genotipos, en función del resultado de la biopsia prostática, agrupando los pacientes en función de las cifras de PSA (No se realizó para valores de PSA <4 ng/dl por no haber más que un caso, se hizo para valores 4-10 ng/dl y >10 ng/dl.):  $p=0,424$  y  $p=0,100$  para -1562 C/T,  $p=0,972$  y  $p=0,451$  para Q279R, y  $p=0,324$  y  $p=0,965$  para P574R, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes con PSA >10 ng/dl, para el polimorfismo -1562 C/T al agrupar los genotipos y comparar su presencia en función del resultado de la biopsia prostática ( $p=0,049$ ).

Posteriormente se realizó un análisis para ver si existía relación con el grado histológico Gleason. No se encontraron diferencias estadísticamente sig-

TABLA II. SE MUESTRA EL ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO -1562 C/T COMO FACTOR DE RIESGO DE PADECER CÁNCER PROSTÁTICO. SE MUESTRAN LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS POLIMÓRFICAS.

-1562 C/T	No	Si	Lesión dudosa	TOTAL
CC	44 74.58	25 78.13	4 80.00	73 76.04
CT	13 22.03	7 21.88	1 20.00	21 21.88
TT	2 3.39	0 0.00	0 0.00	2 2.08
TOTAL	59 100.00	32 100.00	5 100.00	96 100.00

-1562 C/T	No	Si	Lesión dudosa	TOTAL
CC	44 74.58	25 78.13	4 80.00	73 76.04
CT&TT	15 25.42	7 21.88	1 20.00	23 23.96
TOTAL	59 100.00	32 100.00	5 100.00	96 100.00

	ALELO T	ALELO G	ALELO G
BIOPSIA NEGATIVA PARA TUMOR MALIGNO	14,41%	36,44%	6,78%
BIOPSIA POSITIVA PARA TUMOR MALIGNO	10,94%	37,5%	3,12%
PVALOR	0,509	0.887	0,301

TABLA III. ANÁLISIS DE LOS GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO -1562 C/T EN FUNCIÓN DEL GRADO HISTOLÓGICO GLEASON.

Grado Gleason medio	-1562 C/T	No Ca	Si Ca	TOTAL
	CC	44 74.58	10 71.43	73 76.04
	CT	13 22.03	4 28.57	21 21.88
	TT	2 3.39	0 0.00	2 2.74
	TOTAL	59 100.00	14 100.00	73 100.00

p = 0,706

Grado Gleason alto	-1562 C/T	No Ca	Si Ca	TOTAL
	CC	44 74.58	14 87.50	58 77.33
	CT	13 22.03	2 12.50	15 20.00
	TT	2 3.39	0 0.00	2 2.67
	TOTAL	59 100.00	16 100.00	75 100.00

p = 0,500

-1562 C/T	Gleason bajo	Gleason medio	Gleason alto	TOTAL
CC	1 100.00	10 71.43	14 87.50	25 80.65
CT	0 0.00	4 28.57	2 12.50	6 19.35
TOTAL	1 100.00	14 100.00	16 100.00	31 100.00

p = 0,476

nificativas al comparar la presencia de los distintos genotipos en los pacientes con tumor maligno, en función del grado Gleason:  $p=0,476$  para -1562 C/T,  $p=0,373$  para Q279R, y  $p=0,367$  para P574R. Al comparar la presencia de los distintos genotipos en los pacientes con tumor maligno agrupados según el grado Gleason (solo para grado medio y alto, ya que solo hubo un caso con Gleason bajo) y los pacientes sin tumor maligno, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas:  $p=0,706$  y  $p=0,500$  para -1562 C/T,  $p=0,199$  y  $p=0,895$  para Q279R, y  $p=0,144$  y  $p=0,912$  para P574R, respectivamente (Tabla III).

Se realizó un estudio conjunto de los tres polimorfismos para analizar si el mayor número de polimorfismos en una misma persona incrementaba el riesgo de padecer cáncer prostático. Para ello se realizó un estudio de regresión logística no condicionado para la variable tumor benigno/maligno según el número de polimorfismos, no detectándose diferencias estadísticamente significativas. Este análisis se repitió para los pacientes con PSA = 4-10 ng/ml, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV).

## DISCUSIÓN

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que analice la posible relación de los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 con el carcinoma prostático. Trabajos anteriores han encontrado asociación de estos polimorfismos con dos aspectos del cáncer: riesgo de desarrollo y agresividad tumoral. Una asociación positiva de los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 con el cáncer prostático podría ayudar a perfeccionar el diagnóstico de esta enfermedad. En primer lugar, se podría disminuir el número de falsos positivos que genera el PSA en el diagnóstico del carcinoma prostático y consecuentemente el número de pruebas invasivas innecesarias, como es la biopsia prostática. Por otro lado, si la asociación con el grado Gleason fuera positiva, los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 podrían ayudarnos a seleccionar aquellos tumores prostáticos que vayan a tener repercusión clínica en la vida del paciente, y por lo tanto necesiten tratamiento.

En el presente trabajo se exponen los datos preliminares de los 100 primeros pacientes de un estudio más amplio, todos ellos con la sospecha clínica de padecer cáncer prostático. No se ha encontrado asociación de los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 con el riesgo de padecer cáncer prostático, ni con la agresividad tumoral, ni con

el estadio clínico tumoral. Solo hemos encontrado un resultado estadísticamente significativo, al comparar la presencia de los genotipos salvaje y polimórfico del polimorfismo -1562 C/T en función del resultado de la biopsia prostática y para el grupo de pacientes con PSA > de 10 ng/dl. Este resultado apunta a que el polimorfismo -1562 C/T, pudiera ejercer un papel protector frente al cáncer en este subgrupo de pacientes, puesto que hay más genotipos polimórficos en los pacientes sin cáncer prostático. Sin embargo, este resultado carece de relevancia clínica puesto que el análisis por subgrupos se realizó con objeto de encontrar diferencias en el subgrupo de pacientes con PSA 4-10 ng/dl, subgrupo conflictivo por presentar mayor número de falsos positivos. Además existe una clara indicación de realizar una biopsia prostática para PSA > 10 ng/dl.

Este estudio presenta una serie de limitaciones que pueden haber afectado a los resultados finales. En primer lugar, se sabe que un 13% de los pacientes con primera biopsia prostática negativa para cáncer prostático (7) y entre 20-50% con lesiones dudosas en la primera biopsia, serán diagnosticados de carcinoma prostático en sucesivas biopsias (8). Es decir que existe aproximadamente un 15% de pacientes en los que el diagnóstico va a cambiar a lo largo de la evolución natural de la enfermedad.

Por otro lado, no existe una correlación exacta entre el grado Gleason de la biopsia y el grado Gleason de la pieza de prostatectomía radical (9). En este estudio preliminar, por cuestiones de tiempo, se ha empleado el grado Gleason de la biopsia prostática, en un futuro realizaremos el análisis con el grado Gleason de la pieza de prostatectomía radical. El tercer limitante del presente estudio es que solo se han incluido pacientes con sospecha de carcinoma prostático, que en un futuro se compararán con datos de controles no sospechosos de patología tumoral prostática. Por último al ser un estudio preliminar, el pequeño tamaño muestral puede haber influido en los resultados, puesto que otros estudios que evalúan los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 presentan mayores tamaños muestrales.

Es bien sabido que en el desarrollo del cáncer prostático influyen un factor genético y un factor ambiental. Los países asiáticos presentan una de las tasas más bajas de incidencia del cáncer de próstata del mundo. Durante el transcurso de este estudio se ha objetivado que la distribución de los genotipos del polimorfismo Q279R es radicalmente distinta en la raza asiática y la raza caucásica. De hecho el genotipo homocigoto RR presenta una frecuencia genotípica de 12,5% en la población caucásica y de 48,9% en la población asiática (10). A pesar de no

TABLA IV. ANÁLISIS QUE EVALUA EL RIESGO DE PADECER CÁNCER PROSTÁTICO EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE POLIMORFISMOS. LA TABLA INFERIOR ES SOLO PARA EL RANGO DE PSA ENTRE 4-10 ng/dl.

Nº POLIMORF	OR [IC 95%] <sup>a</sup>	P	OR [IC 95%] <sup>b</sup>	P	OR [IC 95%] <sup>c</sup>	P
NINGUNA	Referencia	valor	Referencia	valor	Referencia	valor
1	0.73 [0.27-1.98]	0.537	0.68 [0.25-1.87]	0.461	0.63 [0.21-1.87]	0.409
2	0.64 [0.20-2.02]	0.443	0.68 [0.22-2.16]	0.517	0.59 [0.17-2.03]	0.406
P-TREND	0.422		0.473		0.376	

Nº POLIMORF	OR [IC 95%] <sup>a</sup>	P	OR [IC 95%] <sup>b</sup>	P	OR [IC 95%] <sup>c</sup>	P
NINGUNA	Referencia	valor	Referencia	valor	Referencia	valor
1	0.61 [0.15-2.48]	0.489	0.54 [0.13-2.31]	0.407	0.54 [0.13-2.31]	0.406
2	1.17 [0.24-5.55]	0.846	2.24 [0.39-13.01]	0.368	2.24 [0.38-13.00]	0.369
P-TREND	0.954		0.593		0.594	

a = OR cruda, b = OR ajustada por edad, c = OR ajustada por edad y PSA.

encontrar diferencias significativas en cuanto a la distribución de los genotipos del polimorfismo Q279R, se hallaron mayor número de genotipos polimórficos (RR y QR) en pacientes sin cáncer prostático. Nuestra hipótesis es que cuando aumentemos el tamaño muestral, si se confirma que los genotipos polimórficos del Q279R actúan como factor protector frente al desarrollo del cáncer prostático, podríamos proponer al polimorfismo Q279R como uno de los componentes del factor genético que influye en el desarrollo del cáncer prostático.

## CONCLUSIONES

Los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 no se asocian con el riesgo de padecer cáncer prostático ni con la agresividad del cáncer prostático. No existe relación de los polimorfismos -1562 C/T, Q279R y P574R de la MMP-9 con el riesgo de desarrollar cáncer prostático cuando estos se dan de forma simultánea.

## BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\* lectura fundamental)

1. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147(3Pt2): 841-5.
2. Albertsen PC. Screening for prostate cancer in neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am* 1996; 23 (4): 521-30.
3. Morgia G, Falsperla M, Malaponte G, Madonia M, Indelicat M, Travali S, et al. Matrix metalloproteinase as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol Res* 200; 33(1): 44-50.
- \*4. Zhang L, Shi J, Feng J, Klocker H, Lee C, Zhang J. Type IV collagenase (matrix metalloproteinase-2 and -9) in prostate cancer. *Prostate cancer prostatic dis.* 2004; 7, 327-32.
5. Sauer CG, Kappeler A, Späth M, Kaden JJ, Michel MS, Mayer D, et al. Expression and activity of matrix metalloproteinases -2 and -9 in serum, core needle biopsies and tissue specimens of prostate cancer patients. *Virchows Arch* 2004; 444(6): 518-26.
- \*6. González-Arriaga P, López-Cima MF, Fernández-Somoano A, Pascual T, Marrón MG, Puente XS, et al. Polymorphism +17 C/G in matrix metalloprotease MMP8 decreases lung cancer risk. *BMC Cancer.* 2008; 19(8):378.
- \*\*7. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151 (6), 1571-4.
8. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol.* 2001; 165 (5): 1409-14.
9. Steinbeg DM, Sauvageot J, Piantdosi S, Epstein JL. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 566-76.
10. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/Snp\\_ref.cgi?rs=2250889.HapMap-CEU](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/Snp_ref.cgi?rs=2250889.HapMap-CEU)
- \*11. Awakura Y, Ito N, Nakamura E, Takahashi T, Kotani H, Mikami Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and renal cell carcinoma in a Japanese population. *Cancer Lett.* 241 (2006) 59-.
12. Matsumura S, Oue N, Nakayama H, Kitadai Y, Yoshida K, Yamaguchi Y, et al. A single nucleotide polymorphism in the MMP-9 promoter affects tumor progression and invasive phenotype of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131(1): 19-25 E pub 2004; 30.
13. Wang Y, Fang S, Wei L, Wang R, Jin X, Wen D, et al. No association between the C-1562T polymorphism in the promoter of matrix metalloproteinase-9 gene and non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer,* 2005; 49(2): 155-61.
14. Xu E, Xia X, Lu B, Xing X, Huang Q, Ma Y, et al. Association of matrix metalloproteinase-2 and -9 promoter polymorphisms with colorectal cancer in Chinese. *Mol Carcinog.*(2007) Jun 1.
15. Li Y, Jin X, Kang S, Wang Y, Du H, Zhang J, et al. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases -1, -3, -7 and -9 and the risk of epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol.* 2006; 101: 92-96.
16. Grieu F, Li WQ, Iacopetta B, et al. Genetic polymorphisms in the MMP2 and MMP9 genes and breast cancer phenotype. *Breast Cancer Res Treat,* 2004; 88: 197-204.
17. Sugimoto M, Yoshida S, Kennedy S, Deguchi M, Ohara N, Maruo T. Matrix metalloproteinase-1 and -9 promoter polymorphisms and endometrial carcinoma risk in a Japanese population. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13(7):523-9. Epub 2006.
18. Vairaktaris E, Vassiliou S, Nkenke E, Serefoglou Z, Derka S, Tsigris C, et al. A metalloproteinase-9 polymorphism which affects its expression is associated with increased risk for oral squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007 May 9.
19. Hu Z, Huo X, Lu D, Qian J, Zhou J, Chen Y, et al. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 are associated with risk of occurrence and metastasis of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(15): 5433-9.