

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do polimorfismo g473a no gene da lisil oxidase como fator de risco relacionado à ocorrência de câncer de mama em mulheres brasileiras

Evaluation of the g473a polymorphism in the lysyl oxidase gene as a risk factor related to the occurrence of breast cancer in Brazilian women

Rodrigo Guilherme Varotti Pereira^a, Ricardo Peres do Souto^b, Priscila Larcher Longo^c, César Eduardo Fernandes^a, Ivo Carelli Filho^a, Rogério Tadeu Felizi^a, Melissa Gonzales Veiga^a, Emerson de Oliveira^a



^aDisciplina de Ginecologia, Centro Universitário FMABC - Av. Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales, Santo André – SP, Brasil, 09060-650;

^bDisciplina de Bioquímica, Centro Universitário FMABC - Av. Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales, Santo André – SP, Brasil, 09060-650;

^cUniversidade São Judas Tadeu. - R. Taquari, 546 - Mooca - São Paulo/SP - 03166-000.

Autor correspondente
rodrigo.gineco@hotmail.com

Manuscrito recebido: maio 2021
Manuscrito aceito: dezembro 2021
Versão online: Junho 2022

Resumo

Introdução: o câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado e a principal causa de morte entre as mulheres em todo o mundo. Aproximadamente 1,67 milhões de novos casos de câncer de mama foram diagnosticados em 2012, levando a mais de meio milhão de mortes. O câncer de mama foi responsável por 11,6% dos novos casos de cânceres diagnosticados (2.089 milhões) e 9,2% (787.000) das mortes relacionadas ao câncer para ambos os sexos e em todas as idades em todo o mundo em 2018.

Objetivo: o câncer de mama como o carcinoma mais diagnosticado no mundo e a principal causa de morte entre as mulheres, é uma morbidade de grande importância, sendo o objetivo deste estudo avaliar a associação entre o polimorfismo do gene LOX G473A (rs1800449) a ocorrência de câncer de mama, potencialmente estabelecendo um novo achado na identificação de riscos, prevenção, e atendimento a um grupo específico de mulheres.

Método: neste estudo de coorte retrospectivo, a frequência do polimorfismo LOX G473A foi avaliada em 148 mulheres com câncer de mama e 245 mulheres sem a doença. Todas as pacientes responderam a um questionário para identificação de possíveis fatores de risco e posteriormente realizaram coleta de sangue periférico para estudo do gene LOX. O DNA foi extraído seguido da amplificação gênica via PCR, e o polimorfismo foi estudado por eletroforese de fragmentos específicos após digestão das amostras com a endonuclease de restrição do organismo *Providencia stuartii*.

Resultados: este estudo identificou o uso de anticoncepcional oral e o antecedente familiar de câncer de mama como fatores de risco para a doença; o polimorfismo G473A na LOX não foi identificado como fator de risco.

Conclusão: não foi observada relação entre o polimorfismo LOX G473A e a ocorrência de câncer de mama.

Palavras-chave: lisil oxidase, neoplasias mamárias, polimorfismo genético, colágeno, elastina.

Suggested citation: Pereira RGV, Souto RP, Longo PL, Fernandes CE, Filho IC, Felizi RT, Veiga MG, Oliveira E. Evaluation of the g473a polymorphism in the lysyl oxidase gene as a risk factor related to the occurrence of breast cancer in Brazilian women. *J Hum Growth Dev.* 2022; 32(2):242-247. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v32.13317>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

Em estudo retrospectivo envolvendo 393 mulheres brasileiras, sendo destas 148 com diagnóstico confirmado de câncer de mama e 245 do grupo controle, os pesquisadores realizaram a extração de DNA, amplificação via PCR e o estudo da incidência dos diferentes polimorfismos, observando não haver relação estatisticamente significativa entre o polimorfismo G473A do gene da Lisil Oxidase e o câncer de mama.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Em estudo retrospectivo envolvendo 393 mulheres brasileiras, sendo destas 148 com diagnóstico confirmado de câncer de mama e 245 do grupo controle, os pesquisadores realizaram a extração de DNA, amplificação via PCR e o estudo da incidência dos diferentes polimorfismos, observando não haver relação estatisticamente significativa entre o polimorfismo G473A do gene da Lisil Oxidase e o câncer de mama.

O que essas descobertas significam?

A descoberta significa que não existem evidências que permitam associar o polimorfismo de nucleotídeo único G473A do gene da Lisil Oxidase ao câncer de mama.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado e a principal causa de morte entre as mulheres em todo o mundo. Aproximadamente 1,67 milhões de novos casos de câncer de mama foram diagnosticados em 2012, levando a mais de meio milhão de mortes¹. Segundo dados da Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer da Organização Mundial de Saúde, o câncer de mama foi responsável por 11,6% dos novos casos de cânceres diagnosticados (2.089 milhões) e 9,2% (787.000) das mortes relacionadas ao câncer para ambos os sexos e em todas as idades em todo o mundo em 2018².

No Brasil, com exceção do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o principal tipo de câncer que atinge as mulheres, resultando em aproximadamente 25% dos novos casos de câncer (29% de prevalência no Brasil) em 2018 e respondendo por mais de 59.700 novos casos, sendo mais frequente em mulheres da região Sul, seguida das regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste³. Considerando os dados de 2018 do GLOBOCAN (Global Cancer Data) da International Agency for Research on Cancer (IARC), o risco cumulativo de uma mulher ter câncer de mama e o risco desta de morrer em decorrência desta doença no Brasil foi de 6,8%⁴ e 1,4%⁵, respectivamente.

Considerando a significativa incidência, a prevalência e a mortalidade do câncer de mama, o conhecimento dos fatores de risco para a aplicação das medidas preventivas é prioritário. Entre os fatores de risco para o câncer de mama estão: a idade da menarca; a paridade; a idade da primeira gestação; o número de filhos vivos; a ausência de histórico de amamentação; a contracepção hormonal; o índice de massa corporal e a obesidade; o sedentarismo; o tabagismo; a exposição à radiação; a doença benigna da mama e as alterações na densidade mamária; além de fatores genéticos⁶.

Em relação aos fatores de risco para o câncer de mama, os fatores genéticos têm sido variáveis amplamente estabelecidas que desempenham papel relevante no seu desenvolvimento⁷. Entre esses fatores genéticos, mutações patogênicas nos genes BRCA1 e BRCA2 conferem alto risco para câncer de mama, câncer de ovário e câncer de mama contralateral. Para casos de câncer de mama, 40% a 87% envolvem mutações no BRCA1 e 18% a 88% envolvem mutações BRCA2^{8,9}.

A lisil oxidase (LOX) é uma enzima que catalisa

a desaminação oxidativa de resíduos de peptidil-lisina em precursores de elastina e lisina, e resíduos de hidroxilisina em precursores de colágeno para formar peptidil-aldeídos, iniciando ligações covalentes em colágeno e reticulações de elastina na matriz extracelular (MEC)^{10,11}. As ligações covalentes nessas proteínas da MEC, facilitadas pela LOX, são essenciais para a formação de colágeno insolúvel e fibras elásticas para o desenvolvimento normal da mama. A LOX é uma enzima oxidase de aminoácidos dependente de cobre^{10,11}.

Um dos principais componentes relacionados à oncogênese é a remodelação da MEC que é definida como uma estrutura complexa que fornece suporte mecânico às células e consiste na interação de moléculas extracelulares incluindo proteoglicanos, polissacarídeos, fibronectina, laminina e fibras como colágeno e elastina. Durante a carcinogênese a composição da MEC é modificada e endurecida, processo que tem sido considerado um fator de progressão tumoral. Esse processo de enrijecimento tem sido parcialmente associado a alterações nas ligações covalentes do colágeno normalmente mediadas pela LOX¹².

A LOX também possui outras funções além do amadurecimento da MEC e pode modificar outras enzimas e participa da regulação da diferenciação celular, motilidade, migração e senescência, além da regulação gênica por meio de sinais de transdução e transcrição^{10,13}. A inibição da expressão da LOX altera a atividade do oncogene Ras nos fibroblastos, afetando assim a formação do tumor. O oncogene Ras é responsável pela produção de proteínas Ras, que modificam a comunicação celular nos processos de divisão celular, diferenciação e apoptose¹⁴. Além disso, a LOX está envolvida no recrutamento de células inflamatórias para locais distantes o que contribui para a formação do nicho pré-metastático^{10,13}.

Existem aproximadamente 643 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) no gene LOX, e o G473A (rs1800449) é aquele que possui a maior frequência polimórfica^{10,11,15}. O SNP LOX G473A é definido como uma mutação do gene LOX que resulta na substituição da Arginina (Arg) por Glutamina (Gln) no resíduo 158 do pró-peptídeo LOX (LOX-PP); tal modificação ocorre na presença do alelo A^{10,11,15}.

A presença do alelo A prejudica a supressão da formação tumoral realizada pela LOX-PP e, portanto, tem

relação direta com a oncogênese mamária, osteossarcoma e carcinomas ovarianos, gástricos, de cólon e reto e aumenta o risco de doença coronariana, ceratocone, descolamento de retina, e vitreoretinopatia^{10,11,15}.

Neste estudo, o polimorfismo LOX G473A como fator intrínseco para a carcinogênese em humanos, é analisado para determinar se pode ser considerado como fator de risco para câncer de mama em mulheres brasileiras.

MÉTODOS

Neste estudo de coorte retrospectivo 393 mulheres foram selecionadas entre 2013 e 2015 durante o acompanhamento no ambulatório do Hospital Mario Covas associado à Divisão de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Universitário FMABC.

Após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMABC sob o número 169/2010, as mulheres estudadas foram divididas em grupo controle e grupo caso. Mulheres com confirmação histológica de câncer de mama foram selecionadas para o grupo caso, totalizando 148 participantes. Um total de 245 mulheres sem sinais clínicos e radiológicos de câncer de mama com consequente propedêutica clínica e mamografia normais foram incluídas no grupo controle.

Após uma descrição preliminar do estudo e esclarecimentos quando necessários, as participantes incluídas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e responderam a um questionário para coletar os seguintes dados clínicos: idade; idade da menarca e idade da última menstruação; número de gestações; uso prévio de medicamentos hormonais; amamentação; história de tabagismo e etilismo; e história de doenças endócrinas.

Em seguida, o sangue venoso foi coletado das mulheres em ambos os grupos e o DNA genômico foi extraído com Illustra Blood Genomic Prep Mini Spin (GE Healthcare®). Após a extração do DNA o polimorfismo LOX G473A foi detectado via PCR usando o LoxG473A-Foward 5'-CTCACAGTACCAGCCTCAGCG-3' e LoxG473A-Reverse: 5'-CCAGGTCTGGGCCCTTCATA-3' (produto de PCR, 405 pb)¹⁶. A amplificação do fragmento específico

foi analisada por eletroforese após digestão enzimática com a endonuclease de restrição do organismo *Providencia stuartii*.

Após digestão de restrição, o produto foi submetido à eletroforese em gel de agarose NA 3% (GE Healthcare®) corado com GelRed® (coloração de gel de ácido nucleico, 10.000X, em água) (Biotium). Para a determinação do tamanho, foram utilizados 5 µg de um marcador de peso molecular em escada de DNA de 50 pb (DNA Express Biotechnology®). Os géis foram fotografados através do leitor MiniBIS Pro Reader (DNR – Bio Imaging System®) sob luz ultravioleta utilizando o programa GelCapture Versão 5.0 (DNR – Bio Imaging System®).

Após a eletroforese em agarose conforme técnica descrita acima, foram apresentados os seguintes padrões para análise: G/G com uma única banda de 405 pb, considerado o padrão selvagem; A/A com duas bandas (291 e 114 pb); e G/A com três bandas (405, 291, e 114), considerado o padrão polimórficos.

Para verificar a associação entre os grupos do estudo e as variáveis categóricas foi utilizado o teste de frequência qui-quadrado e as variáveis contínuas foram analisadas por meio de testes t não pareados.

O equilíbrio de Hardy-Weinberg também foi testado pelo teste do qui-quadrado e confirmado para as amostras.

Uma vez confirmada a estratificação dos grupos, a relação entre o polimorfismo LOX G473A e o câncer de mama foi estimada usando um Odds Ratio (OR) obtido por um modelo de regressão logística binária, utilizando-se o software SPSS, versão 23.0. O intervalo de confiança adotado foi de 95% (IC 95). O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 0,05 ($\alpha \leq 0,05$).

RESULTADOS

Participaram do estudo 393 mulheres, sendo 148 do grupo caso e 245 do grupo controle. As características clínicas e epidemiológicas das participantes são apresentadas na tabela 1. O estadiamento cirúrgico apresentado pelas participantes do estudo no grupo caso é apresentado na tabela 2.

Tabela 1: Características Clínicas dos Casos e Controles

Características	Casos (n=148)	Controles (n=245)	p
Amamentação*	116 (78,4%)	207 (84,5%)	0,13
História familiar de Câncer de Mama*	25 (16,9%)	18 (7,3%)	0,004**
Idade (Anos)#	57,8 - 0,9	59,5 - 0,6	0,134
Idade da Menarca (Anos)#	12,9 - 0,1	13,2 - 0,1	0,059
Idade da Primeira Gestação#	23,1 - 0,45	22,7 - 0,3	0,54
Paridade*	2,6 - 0,12	2,9 - 0,09	0,067
Pós-Menopausa*	121 (81,7%)	203 (82,8%)	0,785
Uso de Contraceptivo Oral*	33 (22,3%)	15 (6,1%)	< 0,0001**
Uso de Terapia Hormonal*	13 (8,7%)	36 (14,7%)	0,114

Variáveis contínuas: valores expressos como a média e a derivação padrão; Variáveis categóricas: valores expressos como números e porcentagens; #Teste T não pareado; *Teste Qui Quadrado; **Valores significativos.

Tabela 2: Estadiamento cirúrgico no grupo caso

Estadiamento Cirúrgico	Casos (n = 148)
I	31
IIA	52
IIB	36
IIIA	18
IIIB	05
IIIC	01
IV	05

Para os dois grupos, foi encontrado perfil semelhante para a maioria das variáveis analisadas; entretanto, houve diferença estatisticamente significativa quanto ao uso de anticoncepcional hormonal oral e o antecedente familiar de câncer de mama.

Os genótipos e a frequência de alelos em equilíbrio gênico segundo a razão de Hardy-Weinberg (tabela 3) são apresentados na tabela 4. Considerando a baixa incidência do genótipo AA na população estudada, optou-se por analisar os resultados comparando a referência homocigótica grupo (GG) com o grupo polimórfico (GA + AA).

Tabela 3: Fórmula para determinar quais frequências genotípicas observadas são consistentes com o equilíbrio de Hardy-Weinberg

Genótipos	Observado #	Esperado #
Referência homocigota	213	164,3
Heterocigoto	88	103,4
Variante homocigota	8	16,3
Frequência do Alelo Variante	0,17	
$\chi^2=$	0,093	
Valor de P no Teste $\chi^2=$	0,76	

Tabela 4: LOX G473A Polimorfismo e ocorrência de Câncer de Mama

	GG	GA+AA	OR Bruto (IC)
Casos	86	33	0,7735 (IC 0,46 - 1,27)
Controle	127	63	p = 0,314

A presença do alelo A e dos genótipos GA e AA no polimorfismo LOXG473A não mostrou associação direta com a ocorrência de câncer de mama (OR= 0,7735, IC 95%: 0,46 - 1,27, p = 0,314).

DISCUSSÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado no mundo e, com exceção do melanoma, o câncer que mais acomete as mulheres brasileiras¹⁻⁵. A identificação dos fatores de risco para o câncer de mama permite a realização do rastreamento populacional e auxilia no diagnóstico precoce e nas ações necessárias para minimizar a morbimortalidade da doença¹⁷.

Nesse sentido destaca-se a importância do rastreamento por meio da identificação de polimorfismos genéticos, consubstanciando-se o presente estudo.

Leo *et al.*¹⁸ encontraram expressão aumentada de LOX no câncer de mama triplo negativo (negativo para os receptores de estrogênio, progesterona e Her2 - receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e MEC estruturalmente modificada. No entanto, em contraste, dois estudos mostraram que uma diminuição na expressão da LOX está relacionada à oncogênese. Csiszar *et al.*¹⁹ observaram diminuição da expressão da LOX em tumores de cólon, e Ren *et al.*²⁰ mostraram uma redução progressiva na expressão da LOX com a transição do epitélio prostático normal para maligno.

Essa relação aparentemente contraditória entre a expressão de LOX e vários tipos de câncer em que tanto a expressão aumentada quanto a diminuída estão associadas à carcinogênese pode ser explicada pela origem embrionária das células do tumor primário. O fibrossarcoma, osteossarcoma, rhabdomyosarcoma e carcinoma renal têm origem embrionária do mesoderma, enquanto o carcinoma de mama, o melanoma, e o coriocarcinoma originam-se de células do ectoderma, e o câncer de próstata origina-se do endoderma. Essa diferença pode explicar os diferentes níveis de expressão da LOX¹⁰.

Essas diferenças na expressão da LOX também podem estar associadas aos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) em que as diferentes mutações influenciam tanto na ação da enzima ativa quanto de seu propeptídeo^{15,21}.

A associação entre o LOXG473A e um risco aumentado de câncer de mama foi analisada na população chinesa e mostrou um aumento considerável no risco quando o alelo A estava presente. Os autores avaliaram 238 pacientes com câncer de mama e 234 participantes saudáveis. Nesse estudo tanto o padrão GA quanto AA foram associados a um risco aumentado de câncer de mama (OR 2,79, p< 0,001; OR = 2,00, p< 0,001, respectivamente)¹¹.

Outro estudo com mulheres afro americanas realizado em Boston (EUA), com 311 pacientes com câncer de mama e 446 participantes do grupo controle, não mostrou risco aumentado; no entanto, uma possível associação foi observada em relação à presença do alelo A em pacientes com câncer de mama receptor de estrogênio negativo em comparação com pacientes com câncer de mama receptor de estrogênio positivo, sugerindo assim que os fatores de risco para carcinogênese da mama são multifatoriais e dependentes das características do tumor, como seus receptores de estrogênio²².

Ao analisar o perfil das participantes deste estudo identificamos um grupo de mulheres na quinta década de vida, com menarca em média aos 13 anos de idade, com antecedente obstétrico de 2 a 3 gestações, sendo a maioria absoluta na pós-menopausa, e com baixa incidência de uso de terapia hormonal. Esse perfil populacional coincide com o observado nos estudos descritos acima^{22,11}. Além disso, ao avaliar esse perfil, o uso de anticoncepcional hormonal oral e o antecedente familiar de câncer de mama são fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama.

Em relação à comparação entre os grupos caso e controle quanto à presença do alelo A, nos polimorfismos AA e GA, o presente estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa (OR= 0,7735, IC95: 0,46 -

1,27, $p = 0,314$). Essa falta de relação estatística pode ser explicada pela miscigenação da população brasileira deste estudo que pode ser observada de forma semelhante na população dos Estados Unidos e não é observada em uma população chinesa Han relatada em estudos anteriores^{22,11}.

■ CONCLUSÃO

Não encontramos associação entre o polimorfismo LOX G473A e o câncer de mama em mulheres brasileiras. O anticoncepcional hormonal oral e o antecedente familiar de câncer de mama foram associados ao câncer de mama.

■ REFERENCES

1. Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology* 2016; 44: S110–20. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.08.010>
2. Globocan 2018 Latest global cancer data – IARC n.d. <https://www.iarc.who.int/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/> (accessed April 1, 2022).
3. Institucional. INCA - Instituto Nacional de Câncer 2018. <https://www.inca.gov.br/institucional> (accessed April 1, 2022).
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
6. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59: 651–72. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>
7. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1600–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.21.1600>
8. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812–22. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt095>
9. Chen JJ, Silver D, Cantor S, Livingston DM, Scully R. BRCA1, BRCA2, and Rad51 operate in a common DNA damage response pathway. *Cancer Res* 1999; 59:1752s–6s
10. Friesenhengst A, Pribitzer-Winner T, Schreiber M. Association of the G473A Polymorphism and Expression of Lysyl Oxidase with Breast Cancer Risk and Survival in European Women: A Hospital-Based Case-Control Study. *PLoS ONE* 2014; 9:e105579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105579>
11. Ren J, Wu X, He W, Shao J, Cheng B, Huang T. Lysyl oxidase 473 G>A polymorphism and breast cancer susceptibility in Chinese Han population. *DNA Cell Biol* 2011; 30: 111–6. <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1098>
12. Jeong YJ, Park SH, Mun SH, Kwak SG, Lee S-J, Oh HK. Association between lysyl oxidase and fibrotic focus in relation with inflammation in breast cancer. *Oncology Letters* 2018; 15: 2431–40. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7617>
13. Payne SL, Fogelgren B, Hess AR, Seftor EA, Wiley EL, Fong SFT, et al. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism. *Cancer Research* 2005; 65: 11429–36. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1274>
14. Goodsell DS. The molecular perspective: the ras oncogene. *Oncologist* 1999; 4: 263–4
15. Wang G, Shen Y, Cheng G, Bo H, Lin J, Zheng M, et al. Lysyl Oxidase Gene G473A Polymorphism and Cigarette Smoking in Association with a High Risk of Lung and Colorectal Cancers in a North Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13. <https://doi.org/10.3390/ijerph13070635>
16. Zhang H-F, Zhao K-J, Xu Y, Hong B, Zhao W-Y, Liu J-M, et al. Lysyl oxidase polymorphisms and ischemic stroke—a case control study. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9391–7. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1803-9>
17. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. INCA - Instituto Nacional de Câncer 2018. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil> (accessed April 1, 2022).
18. Overexpression of Lox in triple-negative breast cancer. | Sigma-Aldrich n.d. <https://www.sigmaaldrich.com/US/en/tech-docs/paper/1413766> (accessed April 1, 2022).
19. Csiszar K, Fong SFT, Ujfalusi A, Krawetz SA, Salvati EP, Mackenzie JW, et al. Somatic mutations of the lysyl oxidase gene on chromosome 5q23.1 in colorectal tumors. *Int J Cancer* 2002; 97: 636–42. <https://doi.org/10.1002/ijc.10035>

20. Ren C, Yang G, Timme TL, Wheeler TM, Thompson TC. Reduced lysyl oxidase messenger RNA levels in experimental and human prostate cancer. *Cancer Research* 1998; 58: 1285–90.
21. Kirschmann DA, Seftor EA, Fong SFT, Nieva DRC, Sullivan CM, Edwards EM, et al. A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion. *Cancer Research* 2002; 62: 4478–83.
22. Min C, Yu Z, Kirsch KH, Zhao Y, Vora SR, Trackman PC, et al. A loss-of-function polymorphism in the propeptide domain of the LOX gene and breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 6685–93. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4818>

Abstract

Introduction: breast cancer is the most diagnosed type of cancer and the leading cause of death among women worldwide. Approximately 1.67 million new cases of breast cancer were diagnosed in 2012, leading to more than half a million deaths. Breast cancer accounted for 11.6% of newly diagnosed cancers (2,089 million) and 9.2% (787,000) of cancer-related deaths for both sexes and at all ages worldwide in 2018.

Objective: breast cancer, as the most diagnosed carcinoma in the world and the leading cause of death among women, is a morbidity of outstanding importance, and the object of this study is to evaluate the association between the LOX gene G473A (rs1800449) polymorphism and breast cancer occurrence, potentially establishing a new finding in the identification of risks, prevention, and care for a specific group of women.

Methods: in this retrospective cohort study, LOX G473A polymorphism frequency was assessed in 148 women with breast cancer and 245 women without breast cancer. All patients completed a questionnaire to identify possible risk factors and subsequently underwent peripheral blood collection to study the LOX gene. DNA was extracted followed by gene amplification via PCR, and the polymorphism was studied by specific fragment electrophoresis after digestion of the samples with the restriction endonuclease PstI.

Results: this study identified the use of oral contraceptives and family history of breast cancer as risk factors for breast cancer; the G473A polymorphism in LOX was not identified as a risk factor.

Conclusion: a relationship was not observed between the LOX G473A polymorphism and the occurrence of breast cancer.

Keywords: lysyl oxidase, breast neoplasms, genetic polymorphism, collagen, elastin.

©The authors (2022), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.