



Revista Digital de Postgrado
ISSN: 2244-761X
revistadpgmeducv@gmail.com
Universidad Central de Venezuela
Venezuela

Cáncer de próstata y polimorfismos de la glutatión s-transferasa en una población venezolana

Angeli-Greaves, Miriam; Garate, Jon; Pérez Pereda, Maria Gabriela; Viera, Elizabeth; Yibirin, Marcel; Harrison, Selene; Chacín, Marycarmen
Cáncer de próstata y polimorfismos de la glutatión s-transferasa en una población venezolana
Revista Digital de Postgrado, vol. 8, núm. 2, 2019
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

© Universidad Central de Venezuela, 2019
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

Cáncer de próstata y polimorfismos de la glutatión s-transferasa en una población venezolana

Prostate cancer and glutathione s-transferase polymorphisms in a Venezuelan population

Miriam Angeli-Greaves
Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina.
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
miriamangeli@gmail.com

Recepción: 19 Diciembre 2018
Aprobación: 25 Marzo 2019

Jon Garate
Hospital Universitario de Caracas, Venezuela
jongarate@yahoo.com

Maria Gabriela Pérez Pereda
Hospital Universitario de Caracas, Venezuela
mgcorleone@gmail.com

Elizabeth Viera
Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de
Venezuela, Venezuela
eliviera154@gmail.com

Marcel Yibirin
Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de
Venezuela, Venezuela
marceljose23@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-1149-8444>

Selene Harrisson
Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela,
Venezuela
seleneharrisson@gmail.com

Marycarmen Chacín
Laboratorio de Hematología, Instituto Anatómico,
Venezuela
mchacin50@hotmail.com

Recepción: 19 Diciembre 2018
Aprobación: 25 Marzo 2019

RESUMEN:

Introducción: En vista de la alta prevalencia del cáncer de próstata en la población venezolana y la ausencia de un patrón genético conocido en relación a la expresión de las enzimas Glutatión S-transferasas, se estudió la relación entre la expresión de un polimorfismo nulo de estas enzimas y la presencia de cáncer de adenocarcinoma prostática **Métodos:** Se incluyen 100 individuos para el muestreo no probabilístico, 50 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata comprobado mediante biopsia y 50 controles con hiperplasia prostática benigna demostrada mediante tacto y corroborada por ultrasonido transrectal, provenientes de los principales hospitales del país, se procedió a tomar muestra de sangre y mediante reacción de cadena de polimerasa, se determinó la presencia o ausencia de los genes para las enzimas Glutatión S-transferasa Mu 1 (GST M) y glutatión S-transferasa theta 1 (GST T1). **Resultados:** se logró evidenciar que el genotipo nulo se encontró en 40 y 24% de los pacientes mientras

que para los controles fue de 38% y 22% respectivamente, demostrando que en la población venezolana estudiada no existen diferencias significativas entre casos y controles. Conclusiones: No se pudo demostrar una diferencia significativa entre los dos grupos estudiados. Recomendaciones: A pesar de nuestros hallazgos, se necesitan estudios futuros con muestras de mayor tamaño para dilucidar la posible asociación entre este patrón enzimático con el riesgo de presentar cáncer de próstata.

PALABRAS CLAVE: Glutación S-transferasa, cáncer de próstata, factor de riesgo, polimorfismo.

ABSTRACT:

Introduction: Prostate cancer presents with a high incidence in the Venezuelan population. There is no known genetic pattern related to the expression of drug metabolizing enzymes Glutathione S-transferases. **Methods:** We proceeded to study the possible correlation between null polymorphism for these enzymes and prostate adenocarcinoma. The sample included 100 patients recruited from the Urology Department of three University Hospitals in Caracas, Venezuela, 50 cancer patients and 50 cancer free controls. Blood samples were drawn from each patient and polymorphisms for Glutathione S-transferase Mu 1 (GST M1) and Glutathione-sS-transferase Theta 1 (GST T1) were determined by polymerase chain reaction from lymphocytes. **Results:** Null genotype was found in 40% and 24% of cancer patients whereas the percentage in controls was 38 and 22% respectively, showing no statistically significant differences between the two groups. **Conclusions:** It was not possible to show a significant difference between the two groups. **Recommendations:** Due to the small size of the sample, it would be necessary to explore further in a larger population sample to determine whether there is an association between the expression of these enzymes and prostate cancer.

KEYWORDS: Glutathione S-transferase, prostate cancer, risk factors, polymorphism.

INTRODUCCIÓN

Venezuela tiene una población y economía en crecimiento, con mejoras sustanciales en el sistema de salud pública, que generan una tendencia al envejecimiento de la población, así como una mayor incidencia de patologías relacionadas con la vejez. En este contexto, las patologías neoplásicas han adquirido una mayor incidencia en la población mundial, teniendo al cáncer de próstata, como una preocupación creciente en la epidemiología, ya que se diagnostican anualmente más de un millón de casos, que originan alrededor de 300.000 muertes por año.^(1,2)

A lo largo de los años han sido múltiples los factores estudiados que pudieran aumentar el riesgo de padecer cáncer de próstata, teniendo en esta gama desde la alimentación y la actividad física hasta el cigarrillo y la herencia, sin embargo, la prevalencia de ellos varía de acuerdo al grupo poblacional estudiado. Recientemente se ha estudiado la asociación de polimorfismos en enzimas metabólica con múltiples patologías.⁽¹⁾

Se ha determinado que en la población caucásica la actividad de la enzima Glutación S-transferasa Mu 1 (GSTM1) y glutatión S-transferasa theta 1 (GSTT1) está ausente en aproximadamente el 50 y el 15% de los casos respectivamente, debido a la eliminación de ambas copias cromosómicas de los genes, la presencia de este genotipo nulo se ha asociado con un incremento del riesgo de múltiples neoplasias así como una mayor incidencia de hepatotoxicidad inducida por fármacos, cronificación de hepatitis viral, enfermedad vascular isquémica e hipertensión.⁽³⁻⁶⁾

Recientemente, varios estudios han evaluado la asociación de GSTM1 y GSTT1 con cáncer de próstata, sin embargo, se ha evidenciado una gran inconsistencia de los resultados.⁽⁷⁾ Sin embargo, no existen datos específicos para la población venezolana, por lo cual se procede a la realización de este estudio comparando la expresión de polimorfismos positivos o nulos de las enzimas GSTT1 y GSTM1 en pacientes con cáncer de próstata y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) no afectados de ningún tipo de cáncer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, comparativo, abierto. Los pacientes fueron reclutados en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Caracas de la Universidad Central de Venezuela entre los meses de enero 2012 hasta diciembre 2013.

El protocolo fue presentado y aprobado al comité de ética del Hospital.

Población y Muestra

Los pacientes fueron reclutados en la consulta de Urología mayormente del área metropolitana de Caracas, Venezuela. El diagnóstico de los pacientes se basó en un examen que incluía tacto rectal, determinación de niveles de APS (antígeno prostático específico), examen de ultrasonido transrectal y biopsia. Los pacientes con elevación de APS y próstata hiperplásica al tacto, sin nódulos en la glándula fueron confirmados por ultrasonido transrectal como portadores de HPB. Los pacientes con APS elevado y glándulas nodulares fueron estudiados mediante biopsia.

Se incluyeron en la investigación a 100 pacientes, de los cuales 50 habían sido diagnosticados con adenocarcinoma de próstata y 50 con HPB como grupo control. El muestreo fue intencional, no probabilístico con una media de edad para el grupo con adenocarcinoma de próstata de $65,4 \pm 7,31$, y $65,92 \pm 7,31$ para el grupo control.

Crterios de inclusión para el grupo de pacientes con cáncer de próstata:

Adenocarcinoma prostático demostrado por biopsia.

Antígeno prostático específico por encima del límite superior de 4.

Crterios de inclusión para el grupo control:

Antígeno prostático específico elevado.

Tacto rectal con evidencia de aumento de volumen de la glándula.

Ultrasonograma transrectal negativo, sin evidencia de cáncer.

Crterios de Exclusión para el grupo control:

Pacientes menores de 40 y mayores de 80 años.

Padecer cualquier tipo de neoplasia maligna en la actualidad o como antecedente.

Negativa a otorgar el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

Crterios de Exclusión para el grupo de pacientes con Cáncer de Próstata:

Pacientes menores de 40 y mayores de 80 años que no estén afectados por ningún tipo de cáncer.

Presencia de malignidades diferentes a adenocarcinoma prostático.

Negativa a otorgar el consentimiento informado para la participación en el estudio.

Procedimientos

Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento informado en presencia de testigos, autorizando su participación en el estudio. Todos los pacientes completaron el cuestionario, que incluye factores de riesgo respecto a cáncer de próstata, así como datos relevantes de la Historia Médica.

Los cuestionarios fueron separados cada uno como control o cáncer de próstata y numerados consecutivamente. Los datos obtenidos fueron transcritos a una hoja de Excel® y se analizaron utilizando promedio, porcentaje, desviación estándar y chi cuadrado.

Análisis de Polimorfismos de Glutación S-Transferasas

Se realizó la extracción de 9 cc de sangre de la vena antecubital a cada paciente, repartidos en partes iguales en 3 tubos con EDTA como anticoagulante. La muestra de sangre fue utilizada para la determinación del genotipo de GSTT1, y GSTM1. Esta muestra fue mantenida a -20°C hasta el momento de su procesamiento.

El ADN se aisló a partir de linfocitos utilizando un kit disponible comercialmente (QIAmp DNA Blood Midi and Maxi Kit, QIAGEN GMBH®).

Se realizó la amplificación de los segmentos secuenciales que corresponden a las enzimas GSTT y GSTM mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) por el método tradicional. La amplificación fue llevada a cabo simultáneamente y se obtuvieron fragmentos de 218 pb (pares de bases) y 459 pb. Posteriormente se realizó una electroforesis en gel con bromuro de etidio y los productos de amplificación de ADN se detectaron en un transiluminador bajo luz ultravioleta. Se documentaron fotográficamente los resultados.⁽⁸⁾

Se realizó el tratamiento estadístico adecuado de los mismos mediante el empleo de porcentaje y chi cuadrado.

RESULTADOS

En el análisis de los genotipos de las enzimas GSTs, en el grupo de los pacientes con cáncer de próstata se observó el genotipo nulo para GSTT1 en 20 pacientes (40 %) y genotipo nulo para GSTM1 en 12 pacientes (24 %); mientras que en los pacientes con HPB se presentó el genotipo nulo de GSTT1 en 19 (38 %) y para GSTM1 en 11 (22 %). (Tabla 1)

TABLA 1.
Relación de los genotipos de GSTM1 / GSTT1 y cáncer de próstata.

Genotipos	Cáncer		HPB		P
	n	%	n	%	
GSTM1					0,800
Positivo	38	76	39	78	
Negativo	12	24	11	22	
GSTT1					0,800
Positivo	30	60	31	62	
Negativo	20	40	19	38	

HPB: Hiperplasia prostática benigna

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más común entre los hombres en todo el mundo, y es la segunda causa principal de muerte por cáncer entre los hombres en los Estados Unidos. Según GLOBOCAN⁽²⁾, en 2012 se reportaron 1,1 millones de nuevos casos y 307,000 muertes. El cáncer de próstata constituye la 6ta

causa de mortalidad de la población venezolana, generando una tasa de mortalidad por edad de 29,16 por cada 100,000 habitantes.⁽⁹⁾

Según el boletín de incidencia y mortalidad de la sociedad anticancerosa de Venezuela para el año 2017, se reportó un incremento de 14% en el número de nuevos casos para esta neoplasia, así como un ascenso del 21% en el número de fallecidos por año, cifras alarmantes que despiertan el interés y la preocupación del gremio médico nacional por conocer las causas que conllevan a este incremento sustancial en la prevalencia de esta patología.⁽⁹⁾

No se conocen las razones del aumento de esta enfermedad, pero se han sugerido como causas la mayor esperanza de vida y las técnicas mejoradas de diagnóstico; los factores de riesgo ya establecidos son la edad avanzada, la raza, los antecedentes familiares positivos de cáncer de próstata y la dieta occidental sin embargo varios otros factores de riesgo, como la obesidad, la actividad física, la actividad sexual, el tabaquismo y la ocupación también se han asociado con el riesgo de cáncer de próstata, pero su papel dentro de la etiología del cáncer de próstata sigue siendo incierto.⁽²⁾

Al igual que otras neoplasias, el cáncer de próstata constituye una entidad multifactorial, en donde factores genéticos y ambientales generan una alteración de procesos fisiológicos, que conllevan a la génesis de la neoplasia.⁽³⁾

Varios genes polimórficos que codifican enzimas involucradas en la biotransformación de carcinógenos han sido estudiados como posibles modificadores de riesgo de cáncer de próstata como son los de las enzimas N-acetil transferasa, citocromo P-450 y glutatión-S-transferasa (GST) siendo estas últimas el objeto de nuestra investigación.^(10,11)

Las GST son enzimas metabolizadoras de fase II implicadas en la desintoxicación de compuestos electrófilos nocivos tanto endógenos como exógenos, cuyo mecanismo de acción radica en la conjugación de glutatión a moléculas diana, generando moléculas menos reactivas y más solubles, facilitando su excreción del organismo, evitando así su acumulación y consecuente daño a la membrana celular, así como a fragmentos de ADN específicos.⁽¹²⁾

Se han descrito cuatro familias de GST: citosólica, mitocondrial, microsomal /asociada a la membrana y fosfomicina / glioxalasa. En humanos, hay 17 GSTs citosólicas diferentes, divididas en 7 clases (alfa, mu, omega, pi, sigma, theta y zeta) basadas en la similitud de secuencia y los genes de las diferentes clases se encuentran en siete cromosomas distintos.^(13,14)

Existen múltiples variantes en los genes que codifican las familias de GST, es decir, GSTM1-5 y GSTT1-2. Tanto GSTM1 como GSTT1 tienen variantes de delección que se producen a frecuencias relativamente altas en poblaciones humanas de diversos orígenes étnicos. Una eliminación homocigótica común del gen GSTM1 anula su actividad y conduce a un fenotipo no funcional. Del mismo modo, un polimorfismo de delección en GSTT1 conduce a la falta de actividad enzimática.^(14,15)

Han sido múltiples los estudios realizados para correlacionar la asociación entre un genotipo nulo de GSTM1 y GSTT1 con el incremento en el riesgo de cáncer de próstata, encontrándose diversos resultados que varían de una población a otra, teniendo así que en individuos residentes de Irán, India y Japón existe una diferencia significativa entre los pacientes y controles independientemente de la raza de los individuos, generando así un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata.⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Por su parte un estudio realizado en países del caribe encontró que solamente existe diferencia significativa en el subgrupo de población con descendencia africana, sin asociaciones en otros grupos poblacionales.⁽²¹⁾

Un estudio realizado en población caucásica residente de Viena demostró que no existe relación significativa entre pacientes y controles¹⁷, mientras que un metaanálisis realizado de 73 estudios entre los años 1999 y 2012 comparó la presencia de un genotipo nulo de la GSTT1 con el cáncer de próstata, evidenciándose que solamente existe un incremento del riesgo para cáncer de próstata en pacientes caucásicos

con genotipo nulo, en el resto de la población general la presencia de un genotipo nulo no representó un riesgo significativo.^(19,20)

Otros autores por su parte han encontrado que la asociación significativa entre estas variables solo se evidencia en individuos de origen africano mientras que no se evidencia asociación entre europeos y euroasiáticos.⁽²²⁾

Se ha correlacionado la asociación por separado de la GSTT1 y GSTM1, encontrando resultados diversos, en algunos incrementos del riesgo mientras en otros no, por lo cual esta serie de resultados, nos permite evidenciar que la expresión y asociación entre estas enzimas metabólicas y el cáncer de próstata varía de una población a otra, por lo cual es necesario seguir comparando estas variables con una muestra mayor para concluir el patrón en la población venezolana.^(22,23)

En el estudio no se evidencian diferencias significativas entre los casos y controles para genotipo nulo GSTT1 y GSTM1, expresando así el genotipo de la población venezolana con cáncer de próstata desconocido hasta el momento, uno de las razones que pudiera explicar nuestro patrón es el tamaño reducido de la muestra estudiado.

CONCLUSIÓN

Es conocida la asociación entre polimorfismos en genes que codifican para enzimas metabolizadoras como la GST con distintos tipos de neoplasias, sin embargo, con respecto al cáncer de próstata existen resultados controversiales en los distintos grupos poblacionales. En la muestra no se evidencian diferencias significativas entre los casos y controles para genotipo nulo GSTT1 y GSTM1, expresando así el genotipo de la población venezolana con cáncer de próstata desconocido hasta el momento.

REFERENCIAS

1. Castillo A, Miranda C. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela en el año 2016. Sociedad anticancerosa de Venezuela; 2017.
2. CancerVenezuela.com (Internet). Caracas: Sociedad Venezolana anticancerosa; 2016 (citado 2018 Mayo 27). Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf>
3. Naeem M, Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer. 2016; DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.13.5137>
4. Franklin M. Phase II Biotransformation Reactions-Glutathione-S-Transferase. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. 2007; DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60284-3>
5. Agúndez JA, Ladero JM. Glutathione S-transferase GSTT1 and GSTM1 allozymes: beyond null alleles. Pharmacogenomics. 2008; DOI: 10.2217/14622416.9.3.359.
6. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, et al. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9(1): 73-80.
7. Cooperberg M, Chan J. Epidemiology of prostate cancer. World J Urol. 2017; DOI 10.1007/s00345-017-2038-0
8. Tang Q, Li J, Zhang S. GSTM1 and GSTT1 Null Polymorphisms and Childhood Acute Leukemia Risk: Evidence from 26 Case-Control Studies. PLoS One. 2013; DOI: 10.1371/journal.pone.0078810.
9. Angerer J, Müller M. Glutathione S-Transferase T1 and M1 (GSTT1, GSTM1) (genotyping) pp 181-210. Deutsche: Forschungsgemeinschaft; 2004.

10. Safarinejad M, Shafiei N, Safarinejad S. Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and prostate cancer: a case-control study in Tehran, Iran. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2014; 14(1): 105-113.
11. Reszka E, Wasowicz W. Genetic polymorphism of N-acetyltransferase and glutathione S-transferase related to neoplasm of genitourinary system. *Neoplasma*. 2002; 49:209-216.
12. Bachmann K. *Drug Metabolism: Pharmacology Principles and Practice* 2009. California: USA, Elsevier; 2009.
13. Nebert D, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics*. 2004; DOI: 10.1186/1479-7364-1-6-460
14. Modem O, Mannervik B. Glutathione Transferases in the Bioactivation of Azathioprine. *Advances in Cancer Research*. 2014; DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420117-0.00006-2>
15. Shakil S, Masood N, Azra Y. Prostate cancer and glutathione S-transferase deletions. *EXCLI J*. 2015; DOI: 10.17179/excli2015-192
16. Lal Srivastava D, Mandhani A, Mittal B. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and susceptibility to prostate cancer in Northern India. *BJUI*. 2004; DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05271.x>
17. Murata M, Shiraishi T, Fukutome K, Masatoshi W, Minako N, Yoshinobu K, et al. Cytochrome P4501A1 and Glutathione S-Transferase M1 Genotypes as Risk Factors for Prostate Cancer in Japan *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1998; DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/28.11.657>
18. Gsur A, Haidinger G, Hinteregger S, Bernhofer G, Schatzl G, Madersbacher S, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTP1, GSTM1 and GSTT1) and prostate cancer risk. *IJC*. 2001; DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20010520\)95:3<152::AID-IJC1026>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20010520)95:3<152::AID-IJC1026>3.0.CO;2-S)
19. Biao Zhou T, Drummen G, Pei Jiang Z. GSTT1 Polymorphism and the Risk of Developing Prostate Cancer *American Journal of Epidemiology*. 2014; DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu112>
20. Liu D, Liu Y, Ran L, Qin Y. GSTT1 and GSTM1 polymorphisms and prostate cancer risk in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2013; DOI: 10.1007/s13277-013-0778-z
21. Emeville E, Broquère C, Brureau L, Séverine F, Blanchet P, Multigner L, et al. Copy number variation of GSTT1 and GSTM1 and the risk of prostate cancer in a Caribbean population of African descent. *PLoS One*. 2014; DOI: 10.1371/journal.pone.0107275.
22. Malik SS, Kazmi Z, Fatima I, , Perveen S, Masood N. Genetic Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 and Risk of Prostatic Carcinoma - a Meta-analysis of 7,281 Prostate Cancer Cases and 9,082 Healthy Controls. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(5):2629-35.
23. Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate*. 2009; DOI:10.1002/pros.20907.

© Universidad Central de Venezuela, 2019

CC BY

INFORMACIÓN ADICIONAL

Agradecimientos: Nos complace agradecer al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela por brindar colaboración parcial para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en su juicio. Declaran, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

Cómo citar: Angeli-Greaves M, Garate J, Pérez-Pereda MG, Viera E, Yibirin M, Harrison S, et al. Cáncer de próstata y polimorfismos de la glutacion s-transferasa en una población venezolana. Rev Digit Postgrado.2019; 8(2):e161.