

Polimorfismos y cáncer de próstata. Perspectiva actual

RESUMEN

El cáncer de próstata es una afección que ha aumentado tanto en morbilidad como en mortalidad a escala mundial. Se ha avanzado mucho en la investigación genética en relación con el cáncer de próstata y se conocen mutaciones (llamadas polimorfismos) en algunos individuos, que se transmiten a la descendencia, adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones y condicionan enfermedad. Se realizó una amplia búsqueda por conveniencia, en medios electrónicos nacionales e internacionales, de los tópicos polimorfismo de un solo nucleótido y cáncer de próstata. Actualmente se han descrito más de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos; de estos sólo 70 han sido asociados de forma confirmada con el cáncer de próstata. Los estudios de asociación del genoma completo son herramientas poderosas que han mejorado nuestra comprensión de la genética del cáncer y llevarán inevitablemente a la identificación de nuevos caminos de carcinogénesis.

Palabras clave: cáncer de próstata, polimorfismo, GWAS.

Roberto Alejandro García-Carrillo

Servicio de Urología. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Polymorphisms and prostate cancer. Current perspective

ABSTRACT

Prostate cancer is a disease with an important increase in morbidity and mortality worldwide as much as in our country. There is a lot of information in genetic research in relation with prostate cancer and is well known few mutation in some people that transmit to their descendants and acquire frequency in population after multiple generations named Single Nucleotide Polymorphism (SNP) that cause the disease. A extensive review in national and international electronic media was done in relation with SNP and prostate cancer. There are more tan 10 millions SNP described, however, it has been estimated that more tan 20 millions of SNP exist, and just 70 of them has been confirmed in association with prostate cancer. The investigations of the complete genome association are power tools that has been improved our understandig of the genetic of cancer and this will lead to the identification of new pathways of carcinogenesis.

Key words: prostate cancer, polymorphism, GWAS.

Recibido: 15 diciembre, 2014

Aceptado: 16 enero, 2015

Correspondencia: Dr. Roberto Alejandro García Carrillo
Avenida Universidad 1321
CP 01030, México, D.F.
solucionesurologicas@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
García-Carrillo RA. Polimorfismos y cáncer de próstata. Perspectiva actual. Rev Esp Med Quir 2015;20:67-71.

INTRODUCCIÓN

Excluyendo a los cánceres superficiales de piel el cáncer de próstata es el más diagnosticado en varones, con 382 000 nuevos casos (22.2% del total) en Europa durante 2008, seguido por el cáncer de pulmón.¹⁻⁶ En México no se cuenta con un registro adecuado del cáncer de próstata, la incidencia se reporta como 27.3 pacientes con cáncer de próstata por cada 100 000 habitantes; fallecen 37 de cada 100 000 pacientes con cáncer de próstata. El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años.⁶ Se considera que es un padecimiento multifactorial en el que la predisposición genética y la exposición a factores de riesgo podrían tener un rol crucial en el desencadenamiento de la enfermedad.⁷ El ADN de nuestras células contiene largas cadenas basadas en 4 bases o nucleótidos (adenina, timina, citosina y guanina que se abrevian como A, T, C y G, respectivamente). Más de 6 millones de estas bases se localizan en los 23 pares de cromosomas que existen en las células humanas. Estas secuencias genéticas contienen la información que influyen en los rasgos físicos de las personas, en la probabilidad de sufrir determinadas enfermedades y en la respuesta de nuestro organismo frente a sustancias que se encuentran en el ambiente. Las diferencias en bases individuales son el tipo de variación genética más común (por ejemplo el cambio de la base A por la T); estas diferencias genéticas se conocen como polimorfismo de un solo nucleótido.⁸

Polimorfismos

Los polimorfismos genéticos son variantes del genoma que aparecen por mutaciones en algunos individuos, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones. Un polimorfismo es considerado como tal cuando la frecuencia de uno de sus alelos en la población es superior a 1%.

Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, delecciones, cambios en el número de secuencias repetidas) pero los más frecuentes son los polimorfismos de un solo nucleótido.⁹ La mayoría de los polimorfismos son silentes (sin cambios funcionales), otros producen alguna alteración genética o alteración en la función del gen.¹⁰ Un polimorfismo se caracteriza porque diferentes individuos presentan distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta del genoma, que se denomina locus.¹¹

La gran mayoría de los polimorfismos de un solo nucleótido tienen dos alelos (formas alternativas de un carácter genético encontrado en un locus dado en un cromosoma) representados por una sustitución de base por otra. En las poblaciones este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o "silvestre" y alelo raro o mutante, clasificación basada en su frecuencia observada en las poblaciones. Debido a que los humanos somos diploides un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente.⁹

Actualmente se han descrito más de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido, aunque se ha estimado que existen aproximadamente 20 millones de ellos, alcanzando una distribución de aproximadamente uno por cada 100-300 nucleótidos.¹² Debido a su amplia distribución estos polimorfismos se localizan en cualquier parte de la estructura de los genes y el genoma.¹³ La variabilidad genética se ha relacionado principalmente con los polimorfismos de un solo nucleótido,¹² aunque también pueden contribuir a causar enfermedades.¹¹

En la actualidad muchos investigadores centran sus trabajos en identificar genes con polimorfismos que se dan en la población con mayor frecuencia y que influyen en el riesgo de padecer una enfermedad.¹¹ La base de datos de polimor-

fismos de un solo nucleótido (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) constantemente se actualiza con nuevos genomas secuenciados.

En las dos décadas pasadas, los avances en investigación sobre la genética del cáncer han identificado y caracterizado genes mutados predisponentes para cáncer, con patrón mendeliano de herencia, como BRCA 1 y BRCA2 en cáncer de mama y ovario hereditarios, APC en poliposis familiar adenomatosa y TP53 en el síndrome de Li-Fraumeni.¹⁴

Las guías para pruebas genéticas para estos genes, y las estrategias para seguimiento y prevención del cáncer, han sido desarrolladas e incorporadas en la práctica oncológica. Existe fuerte evidencia de predisposición genética al cáncer de próstata en estudios de familias con un riesgo dos a tres veces mayor en parientes de primer grado de hombres afectados.^{14,15}

Los científicos están buscando mejores maneras de diagnosticar el cáncer de próstata para predecir qué pacientes tendrán recurrencia después del tratamiento inicial y para establecer mejores marcadores de inicio, progresión y pronóstico de la enfermedad.¹⁶

Si se determina que polimorfismos de un solo nucleótido ocurren más (o menos) frecuentemente en individuos con la enfermedad, pueden ser identificadas las regiones genómicas asociadas con el estado de la enfermedad y se puede realizar una estimación estadística del nivel de incremento (o disminución) del riesgo con cada polimorfismo.¹⁴

Polimorfismo y cáncer de próstata

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han confirmado la asociación de más de 70 polimorfismos de un solo nucleótido con riesgo de cáncer de próstata.¹⁷⁻²⁰

El estudio que más frecuentemente se emplea en un GWAS es del tipo casos y controles. Se estima la frecuencia de aparición de determinados alelos o variantes genéticas en pacientes con enfermedad y se compara con la frecuencia de su aparición en pacientes sanos. Los controles se deben extraer de la misma población que los casos y deberían poder estar en riesgo de contraer la enfermedad y ser detectada durante el estudio. La mayoría de GWAS usan diferentes tipos de estudio en cada fase para reducir al máximo el número de falsos positivos, minimizando los costos sin perder poder estadístico.⁸

Aunque se pueden replicar varios polimorfismos de un solo nucleótido de riesgo para cáncer de próstata, estos no añaden más precisión a los modelos predictivos para riesgo de cáncer de próstata, se requieren más estudios.²¹⁻²³

La mayoría de los estudios actuales deben ser realizados con mejores diseños, con lo que darían más resultados concluyentes ya que, por ejemplo, muchos han sido realizados en poblaciones pequeñas y heterogéneas, lo que puede resultar en altas tasas de falsos positivos y datos negativos.^{19,24,25}

A la fecha, la validez y la utilidad clínica del uso de polimorfismos individuales o múltiples, como prueba de detección para cáncer de próstata, no ha sido demostrada. Están en progreso estudios adicionales que buscan identificar variantes genéticas que predigan un reciente comienzo o más agresividad de la enfermedad y que puedan ser usadas para estratificar el riesgo.^{14,26}

Los estudios de asociación del genoma completo son herramientas poderosas que han mejorado nuestra comprensión de la genética del cáncer y llevarán inevitablemente a la identificación de nuevos caminos de carcinogénesis.^{14,27,28}

Mientras nuestra comprensión y conocimiento del genoma humano siga aumentando rápidamente,

mente, los proveedores de salud deben estar al tanto de la evidencia base requerida para los perfiles genómicos del riesgo de cáncer de próstata para ser efectivamente incorporados a la práctica de la prevención oncológica.^{14,29,30} Asimismo se pueden desarrollar, con estos estudios, nuevos objetivos terapéuticos y mejor selección de los candidatos ideales para tratamiento.³¹

Se realizó búsqueda por conveniencia en medios electrónicos nacionales e internacionales a fin de establecer el vínculo entre polimorfismos y cáncer de próstata; se incluyeron 2 publicaciones nacionales y 29 internacionales.

REFERENCIAS

1. Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. *World J Radiol* 2012;4:241-246.
2. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J et al. Guidelines on prostate cancer. *European Urology* 2014;1-172.
3. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. AUA 2007.
4. Mohler J, Robert R, Boston B. Prostate cancer. *JNCCN* 2010;8:161-201.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a Propósito del Día Mundial contra el Cáncer. México, DF, 4 de febrero de 2010.
6. International agency for research. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
7. Guía práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. Consejo de Salubridad general 2009.
8. Ruiz J. Relación de la susceptibilidad genética y de las características anatomo-patológicas del cáncer de próstata con los polimorfismos de nucleótido simple. Universidad Autónoma de Barcelona 2012.
9. Checa M. Polimorfismos genéticos: importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2007;20:213-221.
10. Chanock S. Technologic issues in GWAS and follow-up studies. NCI 2007.
11. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit* 2005;19:333-41.
12. Ramírez J, Vargas G, Tovilla C, et al. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México* 2013;149:220-228.
13. Schork N, Fallin D, Lanchbury J. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet* 2000;58:250-264.
14. Stadler Z, Thom P, Robson M, et al. Genome-Wide Association Studies of Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4255-4267.
15. Pethe V, Bapat B. Molecular genetic etiology of prostate cancer. *The open genomics journal* 2008;1:13-21.
16. Arap M. Biología molecular en el cáncer de próstata. *Arch Esp Urol* 2010;63:1-9.
17. Cybulski C, Wokolorczyk D, Kluzniak W, et al. A personalized approach to prostate cancer screening based on genotyping of risk founder alleles. *BJC* 2013;108:2601-2609.
18. Coughlin S, Hall I. A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2002;12:182-196.
19. Ding G, Liu F, Xu J, et al. Asociación entre los polimorfismos de genes de mieloperoxidasa y la susceptibilidad a cáncer de próstata: un estudio caso-control en la población de nacionalidad china. *Actas Urol Esp* 2013;37:79-82.
20. Ntais C, Polycarpou A, Tsatsoulis. Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. *European Journal of Endocrinology* 2003;149:469-477.
21. Klein R, Hallden C, Gupta A. Evaluation of multiple risk-associated single nucleotide polymorphisms versus prostate-specific antigen at baseline to predict prostate cancer in unscreened men. *European Urology* 2012;61:471-477.
22. Hughes L, Zhu F, Ross E, et al. Assessing the clinical role of genetic markers of early-onset prostate cancer among high-risk men enrolled in prostate cancer early detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:53-60.
23. Nakagawa H, Akamatsu S, Takara R, et al. Prostate cancer genomics, biology, and risk assessment through genome-wide association studies. *Cancer Sci* 2012;103:607-613.
24. Van den Broeck, Joniau S, Clinckemalie L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms in predicting prostate cancer risk and therapeutic decision making. *Bio Med Research International* 2014;1:1-16.
25. Okugi H, Nazakato H, Matsui H, et al. Association of the polymorphisms of genes involved on androgen metabolism and signaling pathways with familial prostate cancer risk in Japanese population. *Cancer Detection and Prevention* 2006;30:262-268.
26. Ren S, Xu J, Zhou T, et al. Plateau effect of prostate cancer risk-associated SNPs in discriminating prostate biopsy outcomes. *The prostate* 2013;73:1824-1835.
27. Thalmann G. It is time to move on. *European Urology* 2012;61:478-479.

28. Preuss C, Das M, Pathak V. Genomics and natural products: role of bioinformatics and recent patents. *Recent Patents on Biotechnology* 2014;8:144-151.
29. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:303-313.
30. Farrell J, Petrovics G, McLeod D. Genetic and molecular differences in prostate carcinogenesis between African american and Caucasian American men. *Int J Mol Sci* 2013;14:15510-15531.
31. Visakorpi T. The molecular genetics of prostate cancer. *Urology* 2003;62:3-10.