

Cambios en el estado redox asociados a polimorfismos del gen Glutación S-transferasa en mujeres con historia familiar de cáncer de mama

Changes in redox status associated with polymorphisms of the
glutathione S-transferase gene in women with a family history of
breast cancer

Gretel Riverón Forment^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-6332-7113>

Claudia Pérez López¹ <http://orcid.org/0000-0003-4265-9180>

Martha Sonia Robaina Castellanos² <https://orcid.org/0000-0002-5975-6190>

Marisol Peña Sánchez³ <https://orcid.org/0000-0003-1924-944X>

Reinaldo Gutiérrez Gutiérrez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6730-0647>

¹Centro Nacional de Genética Médica. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas
“Victoria de Girón”. Universidad Médica de La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

³Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gretel.riveron@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La afectación del estado redox celular y de los mecanismos antioxidantes se relaciona con varios de los factores de riesgo para el cáncer de mama.

Objetivos: Determinar la asociación entre marcadores de estrés oxidativo y polimorfismos del gen de la Glutación S-transferasa en mujeres con historia familiar de cáncer de mama.

Métodos: Se realizó un estudio de carácter observacional analítico con un diseño de casos-contróles. Fueron incluidas un total de 81 féminas, de ellas 47 con antecedentes familiares de cáncer de mama y 34 como contróles. Fueron determinadas: concentraciones plasmáticas de malonildialdehído, productos avanzados de oxidación de proteínas, actividades enzimáticas de la Cu-Zn superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa por métodos espectrofotométricos. Además, se detectó la presencia de la deleción homocigótica de los genes GSTM1 y GSTT1 mediante PCR Multiplex.

Resultados: Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama mostraron un aumento en las concentraciones de malonildialdehído y una alta actividad de la glutatión peroxidasa respecto al grupo control. El 53,1 % y el 12,5 % de estas mujeres presentaban la deleción homocigótica de GSTM1*0 y GSTT1*0, respectivamente. La combinación de las variantes funcionales M1+/T1+ se relacionó con un aumento en los sistemas antioxidantes enzimáticos, mientras que la combinación M1*0/T1+ se asoció con el aumento de las concentraciones de antioxidantes no enzimáticos del plasma.

Conclusiones: Los niveles de malonildialdehído y la actividad de la glutatión peroxidasa pudieran ser considerados factores de riesgo en mujeres con historial familiar. Las combinaciones de las variantes de los genes de las GST se relacionan con la activación de mecanismos antioxidantes compensatorios.

Palabras Clave: cáncer de mama; historia familiar; estrés oxidativo; glutatión peroxidasa; malonildialdehído; genotipos GST.

ABSTRACT

Introduction: The involvement of cellular redox status and antioxidant mechanisms is related to several of the risk factors for breast cancer.

Objectives: To determine the association between oxidative stress markers and glutathione S-transferase gene polymorphisms in women with a family history of breast cancer.

Methods: A case control-study was carried out. A total of 81 females were included, 47 of them with family antecedents of I and II grade of breast cancer and 34 as controls. They were determined: plasma concentrations of malonildialdehyde, advanced products of protein oxidation, enzymatic activities of Cu-Zn superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase by spectrophotometric methods. In addition, the presence of the homozygous deletion of the GSTM1 and GSTT1 genes was detected by multiplex PCR.

Results: The women with a family history of breast cancer showed an increase in the concentrations of malonildialdehyde together with a high activity of the glutathione peroxidase with respect to the control group. 53.1% and 12.5% of the women with a family history had the homozygous deletion of the GSTM1 and T1 genes, respectively. The combination of the functional variants M1⁺/T1⁺ was related to an increase in the enzyme antioxidant systems, while the combination M1⁰/T1⁺ was associated with the increase in the concentrations of non-enzymatic antioxidants in the plasma.

Conclusions: Malonildialdehyde levels and Glutathione peroxidase activity could be considered risk factors in women with a family history. The combinations of the variants of the GST genes are related to the activation of compensatory antioxidant mechanisms.

Keywords: breast cancer; family history; oxidative stress; GST genotypes; glutathione peroxidase; malonyldialdehyde.

Recibido: 26/06/2020

Aceptado: 25/07/2020

Introducción

En la actualidad el cáncer constituye la primera causa de muerte a nivel mundial, debido a enfermedades no transmisibles. Entre los diversos tipos de cáncer, el cáncer de mama (CM) es el más frecuente en mujeres donde muestra la mayor tasa de mortalidad en el mundo.⁽¹⁾ En Cuba, se observa un comportamiento similar al reportado a nivel mundial, con un aumento en la tasa de incidencia en relación con la edad: de 0,7 por 100 000 mujeres en las edades de 20-24 años a un pico de 181,3 por 100 000 féminas de 60 y más años.⁽²⁾

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, en la que influyen tanto los factores genéticos como los ambientales y que puede ser, de acuerdo a su aparición, esporádico o hereditario. El CM esporádico representa alrededor del 90 % de los casos, mientras que el hereditario se corresponde con aproximadamente el 10 - 15 % de los tumores malignos de mama. Este último se debe a mutaciones germinales de alta penetrancia en genes que son determinantes en la aparición de la enfermedad, tales como, BRCA1 y BRCA2.⁽³⁾

La historia familiar de cáncer de mama se considera como uno de los factores de riesgo más fuertes para desarrollar cáncer de mama, debido a que los integrantes de una misma familia no solo comparten genes, sino también determinados estilos de vida y el medio ambiente.

Además de las características de la historia familiar, se incluyen otros factores de riesgo como la edad temprana en el momento del diagnóstico, la presencia de tumores primarios múltiples, el cáncer de mama en hombres y la asociación con otros tumores como el cáncer de ovario y de próstata.⁽⁴⁾

A pesar de que se han realizado numerosos estudios, el componente genético de la susceptibilidad al cáncer, no se ha relacionado todavía, con genes individuales, lo que resalta las principales deficiencias en la comprensión de las bases moleculares de esta enfermedad.

El estrés oxidativo (EO) es un proceso, debido al desequilibrio que se puede establecer entre las cantidades producidas de oxidantes y la capacidad de eliminación de estos por los mecanismos de defensa antioxidante y moléculas antioxidantes endógenas, una condición en la cual se afecta el balance redox del organismo en favor de las reacciones de oxidación. Algunos procesos celulares, como el metabolismo, las vías de señalización, los mecanismos que regulan la expresión de genes, la proliferación celular y la apoptosis, se ven afectados por el EO. Un aumento en la producción de especies reactivas (ER) puede provocar cambios en la estructura y función de las principales biomoléculas, como los ácidos nucleicos, lípidos y proteínas y producir daño tisular. Los productos derivados del daño producido por estos agentes oxidantes son empleados como biomarcadores de estrés oxidativo en la evaluación y diagnóstico del cáncer.⁽⁵⁾

En este sentido, se ha planteado que, en las etapas del proceso de carcinogénesis, las especies reactivas del oxígeno (ERO) pudieran estar relacionadas con los mecanismos moleculares que se derivan de dichas fases. Durante este proceso, las células neoplásicas producen de forma intrínseca una mayor cantidad de especies reactivas que las células normales. Las ERO en estas células pueden aumentar bajo la influencia tanto de factores intrínsecos como extrínsecos, lo que resulta en la inducción de mutaciones genéticas y cambios en los procesos de transcripción, así como en las vías de señalización y en última instancia, el desarrollo de cáncer.⁽⁵⁾

En el cáncer de mama, aunque los estudios no son concluyentes, se ha descrito de manera regular un incremento en el daño oxidativo a lípidos y proteínas acompañado de cambios en la actividad de las principales enzimas antioxidantes en las pacientes antes y después del tratamiento.^(6,7)

Por otra parte, se han realizado estudios de asociación entre las variantes alélicas de los genes GSTM1, GSTT1 (GSTM1*0 y GSTT1*0) y GSTP1 con la predisposición a numerosos tipos de cáncer u otras enfermedades y a la respuesta inadecuada a los quimiofármacos. En el caso del genotipo nulo GSTM1*0 se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar el CM.⁽⁸⁾ Mientras que para el genotipo nulo GSTT1*0, no se ha encontrado asociación con la susceptibilidad a esta enfermedad.⁽⁹⁾ Sin embargo, los estudios donde se relacionan las variantes alélicas de los genes que codifican para la familia GST con marcadores de EO en el CM (hereditario o no) son escasos en la literatura.

En algunos países de Latinoamérica, incluyendo Cuba, se ha observado en los últimos 20 años un incremento rápido y progresivo de las tasas de incidencia y mortalidad debido a esta enfermedad.⁽²⁾ A lo que se suma el número de familias con alto riesgo genético para dicha patología. Por otra parte, aún es elevado el número de mujeres que son diagnosticadas en etapas avanzadas, lo que resalta la necesidad de detección de los casos en etapas tempranas, así como la búsqueda de nuevos biomarcadores para el pronóstico y seguimiento de las pacientes una vez que son diagnosticadas y tratadas. Por consiguiente, fue objeto de la presente investigación caracterizar a mujeres con historia familiar para el CM, a través del estudio de marcadores bioquímicos de EO y polimorfismos de la GST.

Métodos

Estudio de carácter observacional analítico, con diseño de casos y controles, donde los casos comprenden aquellas féminas con historia familiar de CM, y que estén

incluidas en el registro de CM familiar rectorado por la consulta de Oncogenética del Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). El grupo control estuvo conformado por un conjunto de mujeres aparentemente sanas, sin antecedentes familiares cáncer de mama. La inclusión de estas mujeres se realizó en el período comprendido entre los años 2013 y 2016.

En el presente estudio fueron incluidas un total de 81 mujeres, de ellas 47 mujeres con antecedentes familiares de CM (casos), con edades comprendidas entre 15 y 59 años de edad, divididas en: 31 familiares de I grado y 16 de II grado, según el grado de parentesco con los casos positivos de CM hereditario. El grupo control estaba conformado por 34 féminas en el mismo rango de edad (22 a 64 años) de las mujeres con antecedentes familiares. Antes de ser incluidas en el estudio todas las mujeres fueron previamente interrogadas y se les realizó un examen físico y estudios de laboratorio clínico (pruebas de función hepática, glicemia, creatinina, lipidograma y parámetros hematológicos) para descartar la presencia de otras enfermedades que pudieran relacionarse con el EO. Además, se constató la no utilización de suplementos antioxidantes y hábitos tóxicos como el consumo de alcohol y el tabaquismo.

Para la realización de esta investigación se contó con la revisión y aprobación del Comité de Ética de las Investigaciones del INOR y del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). Se tuvieron en cuenta los principios éticos que figuran en la declaración de Helsinki de 1975, modificada en el 2013.

Todas las participantes aportaron 4 ml de sangre venosa, la cual fue dispensada en un tubo con EDTA como anticoagulante. Una vez en el laboratorio del CNGM, se separaron 2 ml de sangre para realizar la extracción de ADN y con la muestra restante se obtuvo el plasma y el lisado de eritrocitos, para la determinación de los marcadores de estado redox.

1. Marcadores del estado redox

– Marcadores de daño oxidativo: Fueron determinadas las concentraciones plasmáticas de malonildialdehído (MDA) y productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), los que fueron medidos mediante métodos espectrofotométricos descritos en reportes previos del grupo de trabajo.⁽¹⁰⁾

– Marcadores de defensa antioxidante: Fueron determinados mediante métodos espectrofotométricos descritos en reportes previos del grupo de trabajo.⁽¹⁰⁾ las actividades enzimáticas de la Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD1) intraeritrocitaria, la catalasa intraeritrocitaria (CAT), la glutatión peroxidasa (GPx), así como, la capacidad antioxidante total medida por el ensayo FRAP (*del inglés, Ferric Reducing Ability of Plasma*) y la concentración plasmática de tioles libres (GSH). Mientras que la determinación de la actividad enzimática total de la GST en lisados de eritrocitos, se realizó mediante el ensayo referido por *Habdous* y otros, en 2002.⁽¹¹⁾

Para la realización de estos ensayos se emplearon: un espectrofotómetro UV-VIS Genesys 8 (SPECTRONIC UNICAM, UK) y un lector de placas SUMA PR-621 (TECNOSUMA, Cuba).

2. Análisis de los polimorfismos en los genes GSTM1 y GSTT1

El análisis de estos polimorfismos se llevó a cabo en 32 muestras de ADN genómico obtenido por el método de precipitación salina, a partir de sangre periférica.

Se utilizó un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para determinar los polimorfismos en los genes GSTM1 y GSTT1 bajo las mismas condiciones referidas por *Abdel-Rahman* en 1996.⁽¹²⁾

Uno de los genes del complejo citocromo P450 (CYP1A1) se coamplificó como un control interno. Los cebadores utilizados fueron sintetizados en el Centro de

Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) de La Habana, Cuba. La presencia o ausencia de los genes GSTM1 y GSTT1 fue determinada por la presencia de los fragmentos de 215 y 480 pb, respectivamente. Esta técnica permite discriminar la delección homocigótica de estos genes: GSTM1*0 y GSTT1*0, conocidas como variantes nulas, de las variantes funcionales o positivas que incluye a los genotipos homocigóticos normales y al heterocigótico.

Procesamiento estadístico

Se determinaron los estadígrafos de tendencia central para las variables de EO y se expresaron en porcentaje las diferentes variantes de los genes de la GST. Teniendo en cuenta la distribución de las variables, según el análisis de normalidad de *Shapiro-Wilk* y la homogeneidad de varianzas, empleando la prueba de *Levene*.

Se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para las comparaciones de las variables entre grupos (mujeres con antecedentes familiares y controles). A las variables que se distribuyeron normalmente se les aplicó la prueba de análisis de varianza ANOVA y aquellas que no tuvieron este comportamiento, la prueba de comparación de medianas *Kruskal Wallis*. Para la correlación se empleó la prueba de *Spearman*. Como criterio de significación se tomó el valor de $p < 0,05$.

Todos los análisis se realizaron con ayuda del paquete estadístico STATISTICA versión 8.

Resultados

Las mujeres con historia familiar de cáncer de mama (familiares de I y II grado) muestran un aumento en las concentraciones de MDA, así como un incremento en la actividad de la GPx, respecto al grupo control (Fig.1).

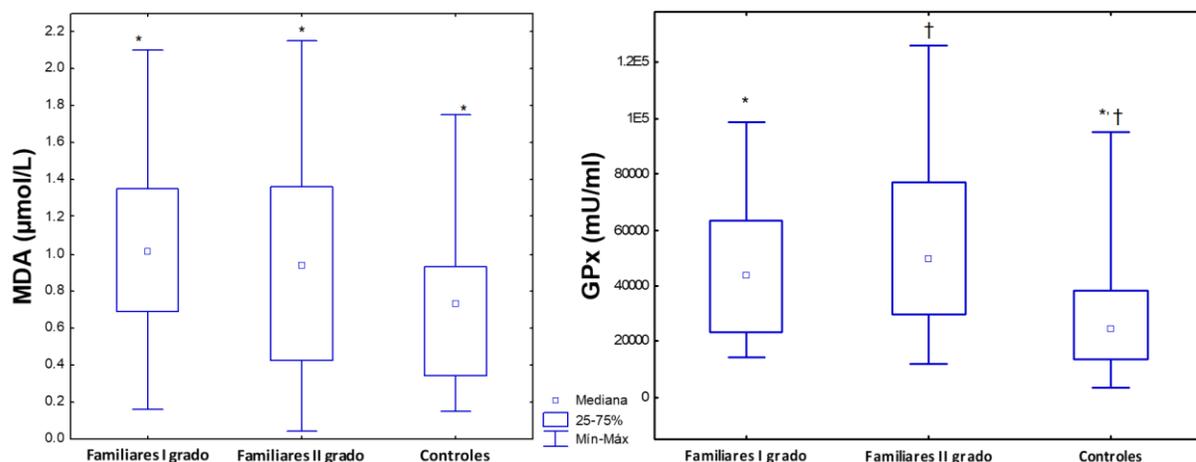


Fig. 1 - Concentraciones plasmáticas de MDA y actividad de la GPx intraeritrocitaria en mujeres con antecedentes familiares (familiares de I y II grado) y controles.
*Diferencia entre mujeres con antecedentes familiares y controles ($p = 0,041$). † Diferencias entre familiares de I y II con controles ($p = 0,0312$ y $p = 0,0279$). Prueba no paramétrica de comparación de medianas *Kruskal-Wallis*.

Por otra parte, según se muestra en la Fig. 2 se establece una relación negativa entre el daño oxidativo a lípidos (niveles de MDA) y la actividad antioxidante de la enzima GPx ($R = -0,40$; $p = 0,0052$).

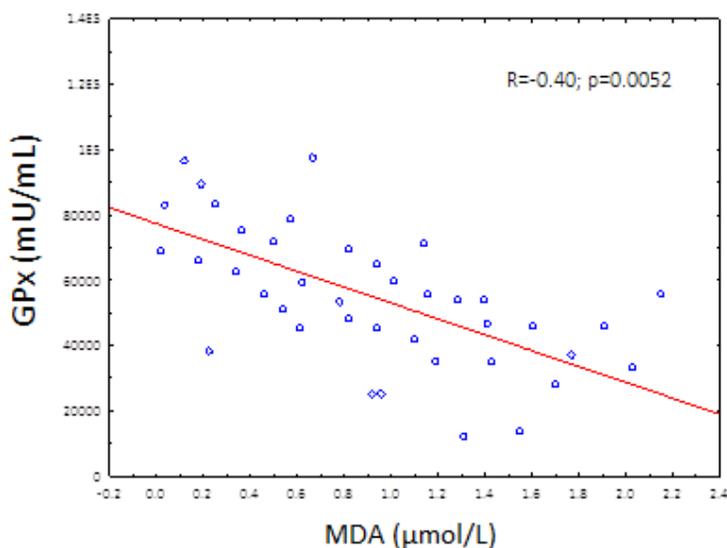


Fig. 2 - Correlación negativa entre las concentraciones de MDA y la actividad de la enzima GPx en las mujeres con historia familiar de CM. Correlación de Spearman ($R = 0,40$; $p = 0,0052$).

Las concentraciones de PAOP, de grupos tioles plasmáticos, así como las actividades de las enzimas SOD1, CAT y GST, no difirieron entre los grupos estudiados (Tabla 1).

Tabla 1 - Niveles de productos avanzados de la oxidación de las proteínas (PAOP) tioles totales y actividades de enzimas antioxidantes en mujeres con antecedentes familiares (familiares de I y II grado) y controles

Marcadores	Controles	Familiares I grado	Familiares II grado	p
PAOP (μmol/L)	51,69 (13,30-108,05)	59,02 (23,17-114,07)	37,25 (6,25-111,78)	0,883*
Tioles totales (SH) (μmol/L)	16,00 (3,25-71,75)	24,75 (5,33-86,50)	15,00 (3,25-116,00)	0,253*
SOD1 (U/ml)	162,12 (136,23-180,00)	173,91 (108,00-190,48)	163,64 (111,11-171,43)	0,064*
CAT (U/ml)	66,81 ± 20,53	68,12 ± 21,49	68,21 ± 26,24	0,892†
GST (U/ml)	197,92 (41,23-742,19)	247,39 (41,23-1484,38)	618,49 (41,23-1731,77)	0,270*

Los resultados son expresados como mediana (10 - 90 percentil). †Excepto para la CAT que se expresa como media ± desviación estándar. *Prueba no paramétrica de comparación de medianas Kruskal Wallis. † Prueba paramétrica de análisis de varianza ANOVA.

Como se aprecia en la figura 3, la capacidad antioxidante total fue más elevada en las familiares de II grado en comparación con la reportada para el grupo control, mientras que en el caso de las familiares de I grado, aunque este parámetro se observa elevado, no difiere con el grupo control.

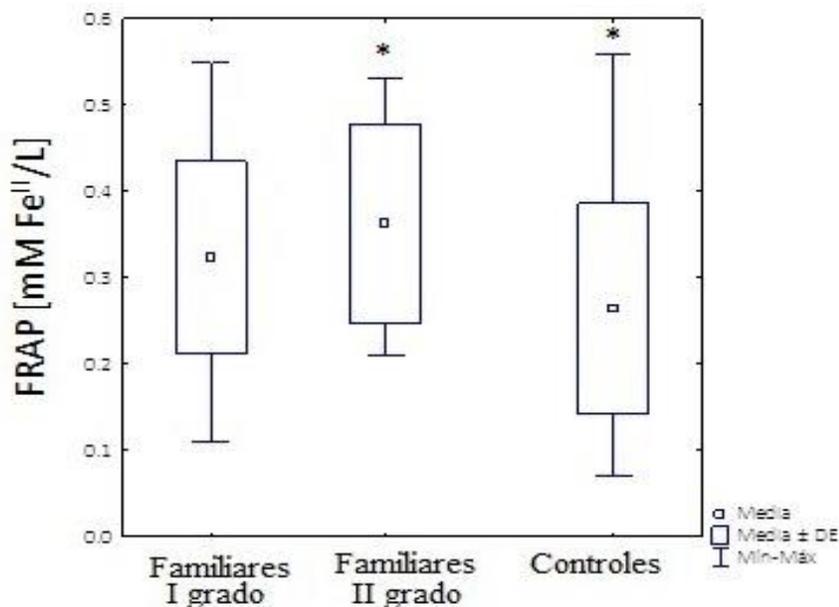


Fig. 3 - Capacidad antioxidante total plasmática, determinada por el método FRAP en mujeres con antecedentes familiares (familiares de I y II grado) y controles.
*Diferencia entre pacientes, familiares II grado y controles ($p = 0,0186$). Prueba paramétrica de análisis de varianza ANOVA.

En relación con los polimorfismos de la GST, 53,1 % de las mujeres estudiadas con antecedentes familiares presentaban el alelo nulo para la GSTM1 ($M1^*0$). En cuanto a la variante nula de la GSTT1 ($T1^*0$) se observó solo en el 12,5 % de las muestras analizadas. Examinando de manera conjunta la presencia de ambos alelos nulos, encontramos que solo el 9,3 % de las mujeres con antecedentes familiares muestran la doble delección de ambos genes ($M1^*0/T1^*0$) y en el 46,8 % de los casos muestran al menos un alelo nulo. Mientras que, la combinación de los alelos funcionales para los genes GSTM1 y GSTT1 ($M1+/T1+$) aparece en el 43,7 % de las mujeres analizadas (Fig. 4).

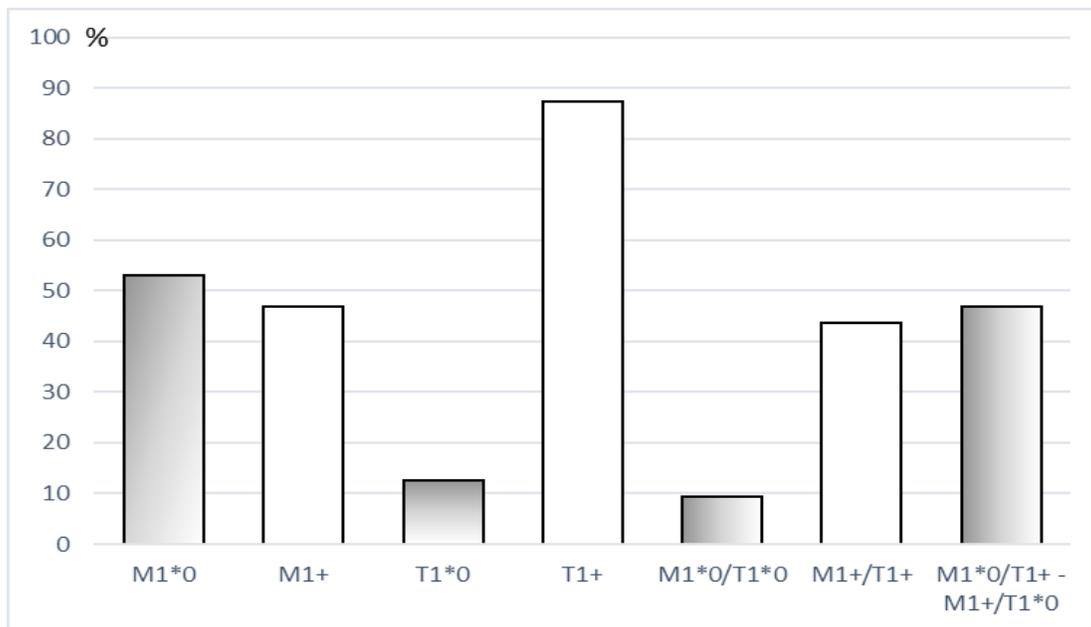


Fig. 4 - Distribución de los polimorfismos de los genes GSTM1 y GSTT1 en mujeres con antecedentes familiares (familiares de I y II grado).

Según aparece en la Tabla 2, las mujeres con antecedentes familiares de CM, que presentan ambos genes funcionales (M1+/T1+), muestran una mejor capacidad antioxidante enzimática endógena, atendiendo a la relación que se establece entre la SOD1, CAT y la GPx así como de la GST y un menor daño a proteínas, determinado por los niveles de PAOP.

Tabla 2 - Relación entre marcadores de estrés oxidativo y los genotipos de la GSTM1 y GSTT1 en mujeres con antecedentes familiares de CM. Correlación de Spearman $p < 0,05$.

Combinaciones	Correlación que se establece	R	p
M1+/T1+	SOD/CAT vs. GPx	0,77	0,0080
	GST vs. PAOP	- 0,90	0,0003
M1*0/T1+	Tioles totales vs. FRAP	0,86	0,0238

En cambio, la combinación de la delección homocigótica del gen GSTM1 y el alelo funcional del gen GSTT1 (M1*0/T1+), se encuentra relacionada con un aumento de la capacidad antioxidante del plasma, determinada por las concentraciones de tioles proteicos totales y la capacidad antioxidante determinada por el método FRAP.

Discusión

El estrés oxidativo es un fenómeno que se produce por la pérdida de la homeostasia de las vías específicas de señalización y control redox de procesos celulares, debido a la producción excesiva de ERO, las cuales provocan variaciones en los mecanismos antioxidantes o perturbación del estado redox celular. En el CM, aunque los estudios no son concluyentes, diversos investigadores han reportado el aumento de los procesos oxidativos unido a alteraciones en la capacidad antioxidante en pacientes con esta enfermedad.^(5,6,7) Teniendo en cuenta lo anterior, los biomarcadores de EO han sido empleados principalmente en el abordaje clínico de los pacientes, pero aún son escasos los reportes que utilizan a estos parámetros para la identificación de aquellas mujeres, que de acuerdo a sus antecedentes familiares, pueden tener un riesgo incrementado para el desarrollo de esta enfermedad.

Los datos derivados del presente estudio indican que las mujeres con antecedentes familiares de CM muestran un incremento en las concentraciones plasmáticas de MDA, producto derivado de la peroxidación lipídica (PL) en comparación con aquellas mujeres sin antecedentes. Estos hallazgos están en correspondencia con estudios precedentes, donde se ha detectado el incremento de los productos finales de PL, como el MDA, el 4-hidroxinonal, los isoprostanos y los dienos conjugados, tanto en pacientes con CM como en mujeres con alto riesgo para esta enfermedad.^(4,13,14)

No se apreciaron afectaciones en el marcador empleado para estimar el daño oxidativo a proteínas. En concordancia con estos hallazgos, Zipprich y col en el 2009, no encontraron cambios en el contenido de proteínas oxidadas en familiares de primer grado de pacientes con CM.⁽¹⁵⁾

En adición al incremento de las condiciones pro-oxidantes, cambios en la capacidad antioxidante se han relacionado con el riesgo de padecer CM.^(4,14) Las actividades de las enzimas antioxidantes, SOD1, CAT y GST total (GSTt), así como, las concentraciones plasmáticas de tioles no mostraron cambios significativos entre los grupos estudiados, lo que sugiere que en las mujeres con antecedentes familiares de CM, estos sistemas antioxidantes funcionan de forma coordinada para tratar de mantener el estado redox a nivel intracelular independientemente de la presencia de factores genéticos que podrían estar influyendo en estas mujeres con antecedentes para el CM. Sin embargo, se aprecia un incremento en la actividad de la GPx1 en este grupo de riesgo.

En relación con la actividad de esta enzima y el CM, resultados derivados de varios estudios relacionan el incremento en su actividad con la progresión de la enfermedad, sugiriéndose que esta elevación tiene lugar como resultado del aumento en la expresión del ADN, de ahí que se considere como un marcador de proliferación celular.^(13,16)

Dado que la actividad de la GPx1 se correlacionó de manera negativa con los niveles de MDA, la elevación en su actividad, puede ser un mecanismo compensatorio en respuesta al incremento del EO.⁽¹⁷⁾ Contrariamente otros estudios reportan la disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes en pacientes con CM.⁽⁷⁾ Son pocos los reportes acerca de la correlación entre la PL y la actividad de las enzimas antioxidantes en pacientes con cáncer.

Algunos autores describen que, la correlación positiva entre estos dos parámetros se relaciona con un buen estado de salud, mientras que la relación negativa se ha vinculado con afectaciones a la salud, como la encontrada en pacientes con cáncer de pulmón.⁽¹⁸⁾ Asimismo, las mujeres con antecedentes familiares de CM muestran un aumento de la capacidad antioxidante total plasmática, medida mediante el ensayo FRAP. Este marcador refleja la contribución de varios antioxidantes no enzimáticos presentes en el plasma al poder reductor, los mismos pueden derivarse de fuentes exógenas como las dietas ricas en antioxidantes.⁽⁶⁾ Tomando en cuenta lo anterior este cambio pudiera estar estrechamente vinculado con el asesoramiento genético recibido por este grupo de mujeres en riesgo y como resultado de este proceso hayan asumido cambios en sus estilos de vida y de alimentación.

Los polimorfismos en los genes de la GSTs se describen como marcadores de susceptibilidad individual, teniendo en cuenta el papel que desempeñan estas enzimas en el metabolismo de xenobióticos y carcinógenos. Las frecuencias de las variantes nulas de los genes GSTM1 y GSTT1 son muy variables entre las poblaciones.^(8,9) En el grupo de mujeres que fue analizado se encontró que 53,1 % presentaban la delección homocigótica del gen GSTM1, mientras que, el 12,5 % portaban la variante nula del gen GSTT1. Sólo un 9,3 % tenían la combinación de ambos polimorfismos. En este sentido, se describe que en diferentes poblaciones humanas estos polimorfismos aparecen entre el 20- 50 % para el gen GSTM1 y entre un 20 - 60 % para el gen GSTT1,⁽¹⁹⁾ frecuencias similares a las reportadas en la presente investigación. La presencia de la variante nula del gen GSTM1, puede incrementar la susceptibilidad a condiciones de EO así como a los daños en el ADN inducidos por los hidrocarburos y otros xenobióticos, efectos que pueden ser más pronunciados cuando se combinan otros alelos nulos o de baja actividad de otras enzimas metabolizadoras.^(8,9)

Los resultados derivados del estudio muestran que las mujeres que presentan ambos alelos funcionales de las GSTs muestran una mejor actividad de las defensas antioxidantes enzimáticas y bajos niveles de proteínas oxidadas. Por el contrario, las que portan al menos uno de los polimorfismos estudiados, tienen potenciada la respuesta antioxidante de naturaleza no enzimática. Aun cuando se han realizado pocas investigaciones donde se aborden la relación entre las concentraciones de moléculas plasmáticas teniendo en cuenta los genotipos GSTM1 y GSTT1, se reporta que los individuos sanos con el genotipo positivo de GSTT1 presentan concentraciones de MDA más elevadas, en relación con aquellos que poseen el genotipo nulo.⁽²⁰⁾ Estos resultados fueron similares aún para la combinación de ambos genotipos, ya que se observó que los individuos portadores de la doble delección (GSTM1*0/GSTT1*0) exhiben menores niveles de MDA. Esto pudiera deberse a la activación de un mecanismo compensatorio en los individuos con el genotipo nulo para contrarrestar los efectos de la delección. Una limitación del presente estudio fue no realizar la determinación de los polimorfismos de la GST en las mujeres sin antecedentes, lo cual no permitió determinar la asociación entre estos polimorfismos y el riesgo para desarrollar esta patología en las mujeres en riesgo.

Conclusiones

Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, presentan niveles de PL elevados unido a una elevación en la actividad de la GPx, marcadores que podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, asimismo la presencia ambos alelos funcionales para GSTM1 y GSTT1 guarda relación con la potenciación de mecanismos antioxidantes enzimáticos, mientras que la presencia de un alelo nulo refuerza la capacidad antioxidante a nivel plasmático.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las compañeras del laboratorio de Estrés Oxidativo del Centro Nacional de Genética Médica: Olivia Martínez Bonne, Yaisa Castillo Casañas y Leyenis Váldez Ramos. Ellas, a pesar de no estar incluidas entre los autores de esta investigación, contribuyeron de manera importante en su realización.

Referencias Bibliográficas

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* [Internet]. 2015 [acceso 15/08/2018];Oct;24(10):1495-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359465>.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. [Internet];2016 [acceso 15/08/2018]; Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estadístico_de_Salud_e_2016_edición_2017.pdf.
3. Dornelles CM, Santos da Silva P, Oliveira CB, Goldim JR, Ashton-Prolla P. Conocimiento del cáncer de mama y cáncer de mama hereditario en el personal de enfermería de un hospital público. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* [Internet];2015 [acceso 15/08/2018];23(1):90-7. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v23n1/es_0104-1169-rlae-23-01-00090.pdf.
4. Laura Ann Brennan. Biomarkers of oxidative stress as predictors of breast cancer risk in women and adolescent girls. [Internet]. Columbia University Academic Commons 2016 [acceso 15/08/2018] Disponible en: <https://academiccommons.columbia.edu/doi/10.7916/D8GT5NGP>.
5. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, *et al.* Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet] 2014 [acceso 15/08/2018];15(11):4405-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969860>

6. Lee JD, Cai Q, Shu XO, Nechuta SJ. The role of biomarkers of oxidative stress in breast cancer risk and prognosis: A systematic review of the epidemiologic literature. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet];2017 [acceso 15/08/2018];May;26(5):467-482. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151039>
7. Gomes Júnior AL, Paz MF, da Silva LI, Carvalho Sda C, Sobral AL, Machado Kda C, et al. Serum oxidative stress markers and genotoxic profile induced by chemotherapy in patients with breast cancer: A pilot study. *Oxid Med Cell Longev* [Internet];2015:212964. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/212964>.
8. Possuelo LG, Peraça CF, Eisenhardt MF, Dotto ML, Cappelletti L, Foletto E, et al. Polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in breast cancer susceptibility: a case-control study. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet] 2013 [acceso 15/08/2018];Dec;35(12):569-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500512>
9. Tang J, Zhou Q, Zhao F, Wei F, Bai J, Xie Y, Huang Y. Association of glutathione S-transferase T1, M1 and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a meta-analysis in Asian population. *Int J Clin Exp Med* [Internet] 2015 [acceso 15/08/2018]; Aug 15;8(8):12430-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26550155>
10. Pérez C, Riverón G, Fernández I, del Castillo NP, Martínez O, Gutiérrez R, et al. Marcadores de estrés oxidativo y genotoxicidad en trabajadores cubanos con exposición ocupacional prolongada al plomo. *Rev Cub Salud y Trabajo* [Internet] 2015 [acceso 16/08/2018];6(3):20-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido>
11. Habdous M, Vincent-Viry M, Visvikis S y Siest G. Rapid spectrophotometric method for serum glutathione S-transferases activity. *Clin Chim Acta* [Internet] 2002 [acceso 16/08/2018];326:131-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/12417104/>

12. Abdel-Rahman SZ, el-Zein RA, Anwar WA, Au WW. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* [Internet] 1996 Oct [acceso 16/08/2018];22;107(2):229-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/894751>
13. Karki K, Pande D, Negi R, Khanna RS, Khanna HD. An assessment of oxidative damage and non-enzymatic antioxidants status alteration in relation to disease progression in breast diseases. *Med Sci (Basel)* 2016 [Internet] 2016 Dec [acceso 23/08/2018];4(4):17. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/medsci4040017>.
14. Wang C, Yu J, Wang H, Zhang J, Wu N. Lipid peroxidation and altered antioxidant status in breast adenocarcinoma patients. *Drug Res (Stuttg)* [Internet] 2014 Dec [acceso 23/08/2018];64(12):690-2. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1372580>
15. Zipprich J, Terry MB, Liao Y, Agrawal M, Gurvich I, Senie R, *et al.* Plasma protein carbonyls and breast cancer risk in sisters discordant for breast cancer from the New York site of the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Res* [Internet] 2009 Apr [acceso 23/08/2018];1;69(7):2966-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339271/>
16. Jablonska E, Gromadzinska J, Peplonska B, Fendler W, Reszka E, Krol MB, *et al.* Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. *BMC Cancer* [Internet] 2015 Oct [acceso 28/08/2018];7;15:657. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597452/>
17. Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, *et al.* Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clin Chim Acta* [Internet] 2005 Nov [acceso 28/08/2018];361(1-2):104-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009358>
18. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in

erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* [internet] 2005 Sep [acceso 03/09/2018];28;227(2):133-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112416>

19. de Aguiar ES, Giacomazzi J, Schmidt AV, Bock H, Saraiva-Pereira ML, Schuler-Faccini L, *et al.* GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. *Rev Bras Epidemiol* [internet] 2012 Jun [acceso 03/09/2018];15(2):246-55. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782090>

20. Block G, Shaikh N, Jensen CD, Volberg V, Holland N. Serum vitamin C and other biomarkers differ by genotype of phase 2 enzyme genes GSTM1 and GSTT1. *Am J Clin Nutr* [internet] 2011 Sep [acceso 03/09/2018];94(3):929-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813807>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Gretel Riverón Forment: Diseño de la investigación, análisis de datos y escritura del manuscrito. Revisó y aprobó la versión del manuscrito.

Claudia Pérez López: Obtención de datos primarios, realización de procedimientos de laboratorio, análisis de datos primarios, escritura del documento. Revisó y aprobó la versión del manuscrito.

Martha Sonia Robaina Castellanos: Diseño de la investigación, búsqueda activa de pacientes, obtención y análisis de datos primarios. Revisó y aprobó la versión del manuscrito.

Marisol Peña Sánchez: Análisis de datos y escritura del manuscrito. Revisó y aprobó la versión del manuscrito.

Reinaldo Gutiérrez Gutiérrez: Jefe del proyecto de Investigación, diseño de la investigación. Revisó y aprobó la versión del manuscrito.