

Longitud de los telómeros y obesidad en mujeres con cáncer de mama

Blanca Murillo-Ortiz,* Sandra Martínez-Garza,* David Suárez-García,† Francisco García-Regalado,* Benjamín Aboytes-Ríos*

RESUMEN

Introducción: En recientes estudios epidemiológicos relacionan la presencia de obesidad con el riesgo de padecer cáncer de mama en la mujer postmenopáusica. El incremento en el riesgo se fundamenta en el efecto que tienen los niveles séricos elevados de estrógenos por la aromatización de la grasa periférica. La aromatización del tejido graso aumenta los niveles de estradiol y éste ejerce un efecto en la expresión de una variedad de genes involucrados en la proliferación, la morfogénesis y la muerte celular programada. **Objetivo:** Conocer la relación entre la longitud del telómero con la obesidad y factores de riesgo en mujeres con carcinoma mamario. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal descriptivo en 57 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en tratamiento oncológico. Se invitó a participar a las pacientes y, una vez firmado su consentimiento, se elaboró la historia clínica y la evaluación nutricia, se tomó una muestra de sangre de 5 mL en ayunas para la extracción de ADN para la medición de la longitud de los telómeros mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. **Resultados:** La edad media fue de 58.74 ± 11.45 años. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 30 kg/m^2 ; 51% tenían sobrepeso, 40% obesidad, 32% obesidad de grado II, 26% obesidad de grado I y 9% peso normal. Cuarenta y cuatro por ciento se diagnosticó en etapa II B, 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y 54% con grado intermedio de malignidad. La longitud de los telómeros mostró una mediana de 2,256.7 pb (288.1-16,844.42). No se pudo demostrar relación entre la longitud del telómero y el IMC ($p > 0.05$). Pudo observarse un telómero más corto en el grupo más joven (30 a 39 años), comparado con pacientes de mayor edad (70 años y más), se observó una diferencia significativa (1488 ± 50 versus 2103.85 ± 109 pb; $p = 0.001$). **Conclusiones:**

ABSTRACT

Introduction: Recently, epidemiological studies have linked the presence of obesity with the risk of breast cancer in post-menopausal women. The increase in risk is based on the effect of elevated serum levels of estrogen by the aromatization of peripheral fat. The aromatization of fatty tissue increases estradiol levels and this exerts an effect on the expression of a variety of genes involved in proliferation, morphogenesis, and programmed cell death. **Objective:** To know the relationship between telomere length with obesity and risk factors in women with mammary carcinoma. **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study in 57 patients with a diagnosis of breast carcinoma in oncological treatment. The patients were invited to participate and once their consent was signed, a clinical history and nutritional assessment was made, a 5 mL blood sample was taken in fasting for the extraction of DNA for the measurement of telomere length using real-time PCR. **Results:** The mean age was 58.74 ± 11.45 years. The median BMI was 30, 51% were overweight and 40% obesity. 32% obesity grade II, 26% obesity grade I and 9% with normal weight. 44% were diagnosed in stage II B, 50% in stage III A. The most frequent histopathological strain was infiltrating ductal carcinoma in 58% of the cases and 54% with intermediate degree of malignancy. The length of the telomeres showed a median of 2256.7 bp (288.1-16844.42). The relationship between telomere length and BMI could not be demonstrated ($p > 0.05$). A shorter telomere could be observed in the youngest group (30 to 39 years) compared to older patients (70 and over) a significant difference was observed (1488 ± 50 vs 2103.85 ± 109 pb, $p = 0.001$). **Conclusions:** The present study showed that there is no relationship between the BMI and the length of the telomeres. What could be observed was that at younger age the average length of the telomeres

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío.

† Departamento de Radiología, Hospital General de Zona No. 58, Delegación Guanajuato.

El presente estudio mostró que 90% de las pacientes tienen sobrepeso y obesidad y que no existe relación entre el IMC y la longitud de los telómeros. Lo que pudo observarse fue que, a menor edad, la longitud promedio de los telómeros fue menor, esta tendencia también se mostró en las pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia.

Palabras clave: Cáncer de mama, telómeros, obesidad, índice de masa corporal.

was lower, showing also this tendency in the patients who received treatment with radiotherapy.

Keywords: Breast cancer, telomeres, obesity, body mass index.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer mexicana. En México, el cáncer de mama se presenta en promedio a los 52.5 años de edad, una década menos que en las mujeres de Europa occidental o de EUA y Canadá, y, de ellas, de 13 a 16% son menores de 40 años, el doble de lo reportado en esos países. En nuestro país es una de las neoplasias de mayor importancia en salud pública y ocupa en algunos estados el primer lugar entre las neoplasias más frecuentes que amenazan la vida de la población femenina. El 2014 fue el año con la mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres mexicanas, al registrar 28.75 nuevos casos por cada 100,000 mujeres de 20 años o más, reveló el Instituto Nacional de Estadística y Geografía.¹

Estrógenos y cáncer de mama

Los altos niveles séricos de estrógeno endógeno y, en especial, estradiol (E2) están relacionados con el riesgo de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama humanos dependientes de las hormonas, estrógenos, en específico 17 β -estradiol (E2), un estrógeno biológicamente muy potente, contribuyen de manera importante al crecimiento y desarrollo de las células del carcinoma.

En las mujeres, el estradiol proviene de fuentes diferentes antes y después de la menopausia. En mujeres premenopáusicas, el ovario o membrana granulosa de folículos dominantes es la fuente principal de estrógenos circulantes, después de la menopausia, los estrógenos son producidos en su mayoría por la conversión de los andrógenos tanto de origen suprarrenal como ovárico, sobre todo de la zona reticular de la corteza suprarrenal. La conversión de andrógeno a estrona ocurre principalmente en tejidos periféricos,

incluyendo la piel, el músculo, la grasa y el hueso. Esta conversión es catalizada por el complejo de la enzima aromatasa.

Esto indica la importancia biológica de las elevadas concentraciones *in situ* de estrógeno como consecuencia de la producción de estrógeno intratumoral. La aromatasa intratumoral tiene un papel importante en la conversión de los andrógenos séricos a estrógenos *in situ* y sirve como una fuente de estrógenos de manera particular en la mujer postmenopáusica con obesidad y con cáncer mamario.²

Estrógenos y telómeros

Fisiológicamente, las respuestas a los estrógenos son mediadas en los tejidos específicos por dos receptores de la familia de las hormonas nucleares: los receptores alfa y beta de estrógenos. Estos factores de transcripción son ligando dependientes de proteínas que son capaces de modular la expresión de una variedad de genes involucrados en la proliferación, la morfogénesis y la muerte celular programada.³

Los telómeros son estructuras que consisten en un número variable de secuencias repetidas (TTA-GGG) en el extremo final de los cromosomas y tienen su papel en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica.⁴ La inestabilidad genómica tiene un papel importante en la carcinogénesis y es necesaria la transformación del tejido normal en cáncer. La inestabilidad genómica causada por el acortamiento del telómero es una causa de esta inestabilidad y parece ser el evento crucial para el desarrollo de los cánceres de mama.⁵

Una diferencia fundamental en el comportamiento entre las células normales y las tumorales en cultivo es que las normales se dividen un número limitado de veces, es decir, exhiben senescencia celular, mientras que las tumorales por lo común tienen la habilidad

de proliferar de manera indefinida, son inmortales. La edad celular depende de la división celular y de su capacidad para poderlo hacer. Se ha encontrado que la pérdida progresiva de los telómeros al final de los cromosomas es un mecanismo importante para la edad celular.⁶

En los cultivos de células de ovario, cáncer de mama, se ha encontrado que los estrógenos regulan la actividad de la telomerasa, posiblemente por acción en el gen *TERT* o por acción indirecta a través del *c-myc*. En modelos de ratones, se ha demostrado que el largo telomérico de las células de la glándula adrenal está acortado cuando se induce un modelo de ratón deficiente de estrógenos y que el efecto se revierte después de un ciclo de tres semanas de estímulo con estrógenos por reactivación de la enzima telomerasa.⁷

Tanto el acortamiento telomérico y la activación de la telomerasa parecen que tienen roles paradójicos en la tumorogénesis humana. El acortamiento telomérico puede ser un mecanismo protector anticáncer que limita el número de divisiones celulares, mientras que la regulación hacia arriba de las líneas cancerígenas exitosas tiene la actividad de reactivar la telomerasa, con lo que lleva a la capacidad de continuar dividiéndose. Esto ha llevado a la idea de que es necesaria la actividad de la telomerasa para la mayoría, pero no necesariamente para todos los tipos de cáncer avanzado y que los inhibidores pueden ser una estrategia de tratamiento.⁸

La relación entre los telómeros disfuncionales, la inestabilidad genética y la expresión alterada de los genes está implicada en los tumores con telómeros cortos con genomas más inestables y, en consecuencia, con la mayor posibilidad de expresión génica aberrante; mientras que los tumores con los telómeros más largos se espera que tengan alteraciones genómicas menores y con células que tengan menor capacidad de recurrencia, por lo que se sugiere que la longitud telomérica puede proveer un factor independiente para varios tumores sólidos, como el cáncer de mama.⁸

La actividad de la telomerasa se ha propuesto como un indicador de cáncer de mama, ya que se ha detectado en las lesiones invasivas, no así en las benignas. En los estudios de cánceres invasivos, se ha encontrado que de 75 a 95% de los tumores demuestran actividad de la telomerasa, mientras que de 5 a 25% tienen actividad negativa. Se ha postulado también que la

actividad de la telomerasa es adquirida durante la progresión tumoral a metástasis.⁹

Heaphy demostró que existe asociación entre supervivencia más larga en los pacientes con cáncer de mama y telómero más largo que aquéllos con telómero corto.⁸ Se ha demostrado de forma amplia que el valor pronóstico de la actividad de la telomerasa y la longitud telomérica predicen la supervivencia en los pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B. Varios factores inhiben la telomerasa; el tamoxifeno, que se usa como un agente antiestrógeno, también inhibe los niveles de telomerasa en las líneas celulares que tienen receptores estrogénicos positivos.^{9,10}

El incremento de la obesidad en la población mexicana se vuelve un factor importante de estudio en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama. Además, también se ha relacionado como factor de riesgo importante para el desarrollo del cáncer de mama en la mujer mexicana. Por ello, consideramos importante conocer la relación que guarda con factores como son el largo del telómero y los niveles hormonales en pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario.

OBJETIVO

Conocer la relación entre la obesidad con la longitud del telómero y factores de riesgo en mujeres con carcinoma mamario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal en 47 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México, en tratamiento oncológico. La edad promedio de las pacientes fue de 58.74 años, con diagnóstico realizado al menos 12 meses antes. Recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia y se encontraban bajo tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El estudio fue realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité local de investigación de la UMAE No. 1 Bajío (No. R 2008-1001-67). Todas las pacientes firmaron su carta de consentimiento informado para esta investigación.

Se llevó a cabo una evaluación nutricia y antropometría (peso corporal, talla, porcentaje de grasa total).

Por último, a cada paciente se le aplicó el cuestionario de recordatorio de alimentos para analizar los hábitos de alimentación.

Análisis de muestras de sangre

Se colectó una muestra de 4.5 mL de sangre, con un ayuno de 8 horas, en un tubo con anticoagulante para la obtención del ADN para la cuantificación de la longitud de los telómeros.

Medición de la longitud de los telómeros

Para evaluar el envejecimiento celular se medió la longitud relativa telomérica a partir del ADN de leucocitos circulantes, se realizó por PCR cuantitativa en tiempo real para cada muestra de ADN determinando la relación T/S donde T es el número de copias de la secuencia de repetición de los telómeros y S el número de copias del gen constitutivo 36B4 de copia única, lo cual será proporcional a la longitud telomérica de acuerdo con los análisis validados previamente.¹¹

Se extrae el ADN de leucocitos circulantes y se mide el largo del telómero por amplificación PCR con los primeros diseñados para la hibridación de los repetidos TTAGGG y CCCTAA. La concentración final de los reactivos para la PCR serán 0.2 Sybr Green I (Molecular Probes), 15 mM Tris-HCl pH 8.0, 50 mM KCl, 2 mM gCl₂, 0.2 mM de cada uno de los dNTP, 5 mM DTT, 1% DMSO y 1.25 U AmpliTaq Gold DNA polimerasa. La concentración final del primer: tel 1,270 nM; tel 2,900 nM. La concentración final del primer 36B4: de 36B4u, 300 nM; 36B4d, 500 nM. Las secuencias de primer (escritas 5'→3') son: tel1, GGTTTTGAGGGT-GAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT; tel2, TCC CGACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCC CTA; 36B4u, CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC; 36B4d, CCCATTCTATCATCACGGGTACAA. Se obtuvo la relación T/S para calcular el largo telomérico.^{12,13}

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos se presentaron como media ± error estándar de la media y p < 0.05 fue considerado para indicar significancia estadística. Un modelo de regresión múltiple fue usado para analizar el IMC,

la edad y la longitud de los telómeros. Se hicieron correlaciones mediante prueba de correlación de Pearson para demostrar la asociación de la longitud de los telómeros y el IMC. El análisis fue realizado mediante el paquete estadístico Medcall 13.1.

RESULTADOS

Características clínicas de las pacientes estudiadas

Se incluyeron 47 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario. La escolaridad entre las mujeres incluidas fue: 34% con nivel de primaria, 24% analfabetas, 22% con nivel de secundaria, 14% con bachillerato y sólo 6% con una licenciatura. Sesenta y nueve por ciento eran casadas, 20% solteras, 10% viudas y 8% divorciadas. Su ocupación era: 37% amas de casa y 26% empleadas. Setenta y ocho por ciento eran multíparas y 22% nulíparas. Cuarenta y cuatro por ciento se diagnosticó en etapa II B, 50% en etapa III A, y la estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y 54% con grado intermedio de malignidad (*Tabla 1*).

Características antropométricas

El peso promedio fue de 71.30 ± 11.23 kg, talla 1.58 ± 0.05 m, de acuerdo al IMC 32% presentó obesidad de grado II, 26% obesidad de grado I y 9% presentó peso normal.

Encontramos que 87.8% de las pacientes tuvieron hábitos alimentarios deficientes y 12.2% tuvieron hábitos alimentarios regulares. En la dieta de las mujeres encuestadas, la frecuencia de consumo de

Tabla 1: Frecuencia de comorbilidades.

Patología asociada	n	Porcentaje
Diabetes mellitus tipo 2	2	8
Hipertensión arterial sistémica	10	40
Hipotiroidismo	1	4
Diabetes mellitus tipo 2 más hipertensión arterial sistémica	12	48

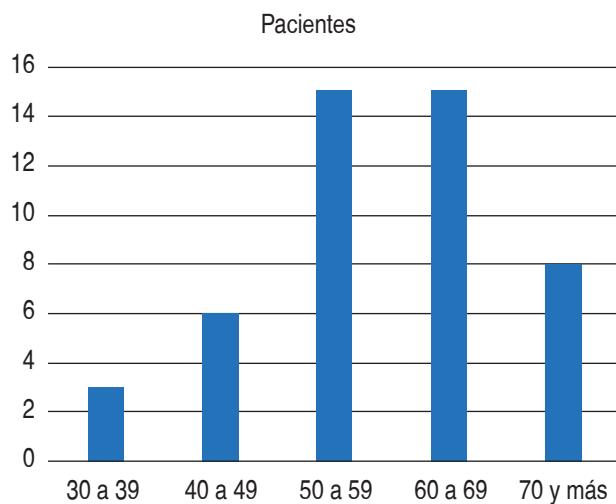


Figura 1: Distribución de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Tabla 2: Etapa clínica al diagnóstico.

Etapa	n	Porcentaje
I	2	4.88
II	15	36.59
III	17	41.46
IV	7	17.07

alimentos nos demostró que de los ocho grupos de alimentos 44% no consumía alimentos del grupo de verduras y 46% no consumía alimentos del grupo de frutas; 92% de las pacientes consumía a diario alimentos del grupo de grasas, 86% del grupo de cereales y 76% del grupo de azúcares.

Edad

La edad mostró una distribución normal, con una media de 58.74 años y una DE \pm 11.45 años, con un mínimo de 33, un máximo de 81 y un rango de 48 años. El 6.38% ($n = 3$) se encontraban entre los 30 y 39 años; 12.77% ($n = 6$) entre los 40 y 49 años; 31.91% ($n = 15$) entre los 50 a 59 años; 31.91% ($n = 15$) entre los 60 y 69 años, y 17.02% ($n = 8$) entre los 70 años y más (*Figura 1*).

Índice de masa corporal

La mediana del IMC fue de 30 kg/m^2 , con un mínimo de 21.69 kg/m^2 y un máximo de 47.47 kg/m^2 , y con un error estándar de 0.79. De las pacientes, 51% tenían sobrepeso, 40% obesidad y sólo 9% se encontraban dentro de los parámetros normales.

Comórbidos

Cincuenta y tres punto diecinueve por ciento de las pacientes ($n = 25$), tenían algún comórbido en sus antecedentes patológicos; se enumeran en la *Tabla 1*.

Etapa clínica

De los 47 casos se pudo determinar el estadio del cáncer en 41 de las pacientes (87.23%) y la distribución es como se muestra en la *Tabla 2*.

De las pacientes que se encontraban en etapa II, 51% se encontraban en etapa II A y 49% en etapa II B. De las pacientes en etapa III, nueve fueron etapa III A y ocho etapa III B. La estirpe histológica de las pacientes se distribuyó como se observa en la *Tabla 3*. Presentando el mayor número de casos del tipo ductal (57.45%).

Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama

Ochenta y nueve punto nueve por ciento de las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, 76.09% recibieron tratamiento con quimioterapia y 52.13% fueron sometidas a radioterapia. Cuarenta punto cuarenta y tres por ciento de las pacientes con cáncer de mama se encontraban en tratamiento

Tabla 3: Estirpe histológica de las pacientes con cáncer de mama.

Tipo histológico	n	Porcentaje
Canalicular	7	14.89
Comedo	1	2.13
Ductal	27	57.45
Lobulillar	12	25.53

con inhibidor de la aromatasa de tercera generación ($n = 19$) y 59.57% ($n = 28$) sin este tipo de tratamiento.

Presencia de actividad tumoral al momento del análisis

De las 47 pacientes con cáncer de mama, 70.21% ($n = 33$) no tenían actividad tumoral demostrable en el momento del estudio.

Longitud de los telómeros

La longitud de los telómeros en las pacientes con cáncer de mama mostró una mediana de 2,256.7 pb, con un error estándar de 468.46, rango (288.1-1,6844.42) (Figura 2).

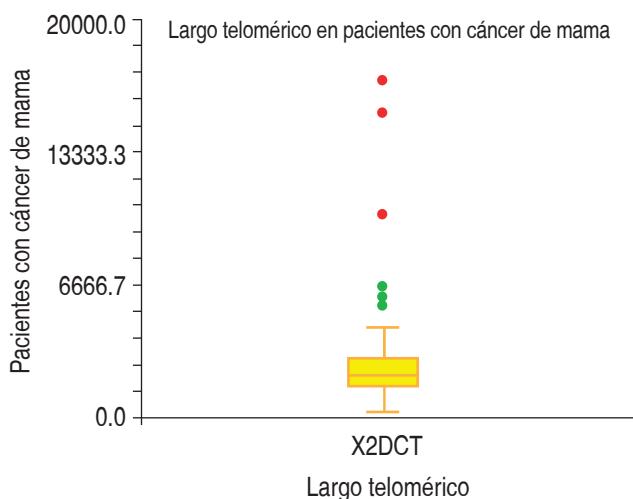


Figura 2: Longitud de los telómeros de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Largo telomérico y edad

El largo telomérico por grupo de edad se muestra en la Tabla 4, no existió diferencia por medio de ANOVA de una vía entre los grupos ($F = 1.18$ y $p = 0.33$).

El coeficiente de Spearman para la correlación entre el largo telomérico y la edad fue de -0.20, con $R^2 = 0.014$, un intercepto de 5,310.29 y una pendiente de -34.29. Al comparar la longitud de los telómeros del grupo más joven (30 a 39 años) con las pacientes de mayor edad (70 y más), se pudo observar una diferencia significativa (1488 ± 50 versus 2103.85 ± 109 pb; $p = 0.001$).

Largo telomérico y estado nutricional

De acuerdo al IMC, se consideró normal ($18\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$), sobre peso ($25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($> 30 \text{ kg/m}^2$). Mediante una prueba de Kruskal Wallis corregida, no se encontraron diferencias en el largo telomérico (T/S) de las pacientes con cáncer de mama entre los diferentes estados de nutrición (Figura 3).

Se buscaron asociaciones entre la longitud del telómero y las variables que se describen en la Tabla 5.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados demuestran que la longitud de los telómeros de las pacientes con cáncer de mama es significativamente más corta que la reportada en otros estudios en población sana. Esta situación que ha sido considerada casi como consenso por la mayoría de los investigadores,¹² que han encontrado este hecho como un factor pronóstico para el desarrollo de cáncer, y justifican esto porque parece que el acortamiento telomérico es parte importante del proceso de progresión del cáncer al momento que

Tabla 4: El largo telomérico por grupo de edad.

Grupo de edad	n	Mediana	Error estándar	Mínimo	Máximo	Rango
30 a 39	3	1,488	1,702.70	1,332.57	6,517.03	5,184.46
40 a 49	6	2,272.89	2,364.75	1,541.37	15,286.81	13,745.44
50 a 59	15	2,469.49	214.70	1,486.58	4,513.4	3,026.82
60 a 69	15	2,375.06	394.72	288.01	5,914.33	5,626.32
70 y más	8	2,103.85	1,885.80	1,052.79	16,844.62	15,791.83

el telómero llega a un punto crítico y los mecanismos de senescencia y reparación fallan, lo que lleva a una inestabilidad genómica y conversión cancerosa, a lo que sigue la reactivación de la telomerasa que ayuda a perpetuar la inmortalidad celular, aunque esto genera telómeros mucho más cortos que en las células sanas.¹² Sin embargo, de manera reciente se ha demostrado que, en etapas tempranas, los telómeros encontrados en pacientes con cáncer de mama y de células renales son significativamente más largos que

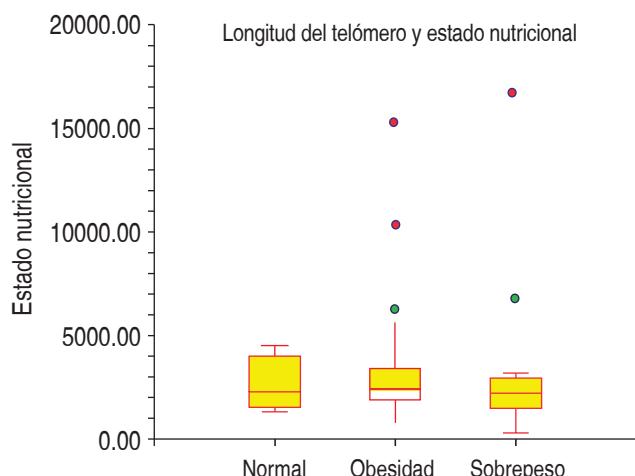


Figura 3: Comparación de la longitud de los telómeros entre los grupos con sobrepeso, obesidad y peso normal.

su comparación con controles sanos,^{14,15} lo que en apariencia contradice los resultados encontrados por Shen, McGath, De Vivo, etcétera; no obstante, Pooley y colaboradores,¹⁶ en un reciente estudio, han demostrado que existen diferencias en el largo telomérico de los diversos estudios al momento de considerar diseños retrospectivos, donde el largo telomérico se comporta de forma distinta. Se ha justificado que este acortamiento puede estar influenciado por el tratamiento del cáncer, ya que tanto la quimioterapia como la radioterapia causan daño al ADN, hasta la fecha no se sabe a ciencia cierta si esto puede tener efecto en los linfocitos y sus subpoblaciones.¹⁵

En nuestro caso también se trata de un estudio de tipo retrospectivo, con una mediana del diagnóstico de cáncer a la medición del telómero de tres años, por lo que consideramos que el acortamiento telomérico de las pacientes con cáncer puede explicarse por el tiempo de evolución de la enfermedad, así como por el tratamiento recibido por las pacientes, aunque al momento del análisis no pudimos encontrar diferencia estadísticamente significativa al considerar el tiempo de diagnóstico como una variable que influencie el largo telomérico.

El 76 y 52% de las pacientes estudiadas ya habían recibido tratamiento con quimioterapia y radioterapia, respectivamente. Cuando Pooley y colegas¹⁶ mencionan algunos de los fenómenos que influencian que en estudios retrospectivos la

Tabla 5: Relación de la longitud de los telómeros con variables clínicas y tratamiento oncológico.

Variable	Z	p
Presencia de comórbidos	-0.93	0.34
Tratamiento con inhibidor de aromatasa	0.18	0.85
Repeticiones del polimorfismo de aromatasa	-0.97	0.33
Presencia de actividad tumoral	-0.12	0.89
Años de diagnóstico en el momento de la toma de la muestra	-1.04	0.29
Tratamiento con cirugía	0.45	0.64
Tratamiento con quimioterapia	-0.15	0.87
Tratamiento con radioterapia	1.40	0.07*
Estirpe histológica**	2.10***	0.55
Etapa clínica**	0.13***	0.98

* Se encontró una tendencia de que las pacientes sometidas a radioterapia tienen telómeros más cortos que aquéllas que no fueron sometidas a dicho procedimiento.

** Prueba de Krustal Wallis.

*** Estadístico χ^2 .

longitud telomérica en los pacientes sea menor que en los controles, comenta que la quimioterapia y la radioterapia causan daño al ADN, pero no se sabe a ciencia cierta si esto puede tener efecto en los linfocitos y sus subpoblaciones, ya que en su estudio no encontró diferencias en pacientes que recibieron quimioterapia, terapia hormonal o radioterapia, relación que también se encontró ausente en nuestros resultados al considerar el tratamiento con la quimioterapia y la terapia con inhibidores de aromatasa, no así con la radioterapia, ya que encontramos una débil asociación entre el uso de radioterapia y acortamiento telomérico ($p = 0.07$), relación que probablemente hubiera podido demostrarse con un mayor tamaño de la muestra.

Experimentos realizados por Misitini y su equipo indican que el tratamiento con estrógenos induce la expresión *de novo* del hTERT y la actividad de la telomerasa en células epiteliales ováricas, con una cinética que sugiere que la regulación transcripcional del gen hTERT es hormonodependiente, aunque los resultados de Tanaka son contrarios a éstos.³

Estos resultados, junto con las observaciones de De Vivo, han llevado a la conclusión de que el estradiol ya ha demostrado que regula a la alza la telomerasa *in vitro*; sin embargo, este mecanismo *in vivo* aún no se ha explorado.¹⁷ Kyo y colaboradores en 1999, demostraron que cultivos celulares de células de cáncer de mama MCF 7 al momento de su cultivo y de agregárseles estradiol encontraron un incremento de la actividad de la telomerasa dentro de las primeras seis horas, misma que persistió hasta 48 horas posteriores. Concluyendo que el gen que codifica para el hTERT es blanco de los estrógenos.¹⁸

En resumen, la obesidad es un factor importante de riesgo para desarrollar cáncer de mama. En las pacientes con este diagnóstico se ha reconocido como un factor de mal pronóstico.¹⁹⁻²³ En nuestra población de estudio pudimos observar que las mujeres de menor edad tuvieron un acortamiento de los telómeros. Este efecto puede ser atribuido a los posibles niveles de estradiol y, sumado al efecto de la aromatización de la grasa corporal, induce una pérdida en la longitud de los telómeros, lo que se atribuye como un peor pronóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Salud México 2002. Información para la rendición de cuentas. México, D.F: Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, SSA; 2003.
2. Sasano H, Suzuki T, Nakata T, Moriya T. New development in intracrinology of breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2006; 13 (2): 129-136.
3. Misitini S, Nanny S, Fontemaggi G, Cong YS et al. Induction of hTERT expression and telomerase activity by estrogens in human ovary epithelium cells. *Mol Cell Biol*. 2000; 20 (11): 3764-3771.
4. Shen J, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella RM. Short telomere length and breast cancer risk: a study in sister sets. *Cancer Res*. 2007; 67 (11): 5538-5544.
5. Yan W, Zhibin H, Jie L, Zhanwei W, Jhinai T, Shui W et al. A tandem repeat of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and risk of breast cancer development and metastasis in Chinese women. *Carcinogenesis*. 2008; 29 (6): 1197-1201.
6. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright W. Telomerase and cancer. *Human Molecular Genetics*. 2001; 10 (7): 677-685.
7. Bayne S, Jones MEE, Li H, Pinto AR, Simpson ER, Liu J. Estrogen deficiency leads to telomerase inhibition, telomere shortening and reduced cell proliferation in the adrenal gland of mice. *Cell Research*. 2008; 18: 1141-1150.
8. Heaphy CM, Baumgartner KB, Bisoffi M, Baumgartner RN, Griffith JK. Telomere DNA content predicts breast cancer-free survival interval. *Clin Cancer Res*. 2007; 13 (23): 7037-7043.
9. Umbricht CB, Sherman ME, Dome J, Carey LA, Marks J, Kim N et al. Telomerase activity in ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer. *Oncogene*. 1999; 18: 3407-3414.
10. Elenitoba-Johnson KS. Complex regulation of telomerase activity: implications for cancer therapy. *Am J Pathol*. 2001; 159 (2): 405-410.
11. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acid Research*. 2002; 30 (10): 47-53.
12. McGath M, Wong JY, Micahud D, Hunter DJ, de Vivo I. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16 (4): 815-819.
13. Artandi SE. Telomeres, telomerase, and human disease. *N Engl J Med*. 2006; 355 (12): 1195-1197.
14. Svenson U, Nordfjäll K, Stegmayr B, Manjer J, Nilsson P, Tavelin B et al. Breast cancer survival is associated with telomere length in peripheral blood cells. *Cancer Res*. 2008; 68 (10): 3618-3623.
15. Svenson U, Ljungberg B, Roos G. Telomere length in peripheral blood predicts survival in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 2009; 69 (7): 2896-2901.
16. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Luben RN et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. *Cancer Res*. 2010; 70 (8): 3170-3176.
17. De Vivo I, Prescott J, Wong JY, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ. A prospective study of relative telomere length and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2009; 18 (4): 1152-1156.
18. Kyo S, Takakura M, Kanaya T, Zhuo W, Fujimoto K, Nishio Y et al. Estrogen activates telomerase. *Cancer Res*. 1999; 59: 5917-5921.

19. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res.* 2011; 4: 1021-1029.
20. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Body mass and mortality after breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 2009-2014.
21. Majed B, Moreau T, Senouci K, Salmon RJ, Fourquet A, Asselain B. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 111: 329-342.
22. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control.* 2002; 13: 325-332.
23. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 25-31.

Correspondencia:
Blanca Murillo-Ortiz
E-mail: bomo907@hotmail.com