

Pardo, Tatiana; Salcedo, Pedro; Quintero, José Miguel; Borjas, Lisbeth; Fernández-Mestre, Mercedes; Sánchez, Yanira; Carrillo, Zuhey; Rivera, Sergio
Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF# y el cáncer de próstata
Revista alergia México, vol. 66, núm. 2, 2019, Abril-Junio, pp. 154-162
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v66i2.517

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486761333002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Study of the association between the polymorphism of the TNF- α gene and prostate cancer

Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF α y el cáncer de próstata

Tatiana Pardo,¹ Pedro Salcedo,² José Miguel Quintero,¹ Lisbeth Borjas,¹ Mercedes Fernández-Mestre,³ Yanira Sánchez,¹ Zuhey Carrillo,² Sergio Rivera²

Abstract

Background: Prostate cancer is the third cause of cancer death in men in the Western hemisphere and the second cause of cancer death in Zulian men from Venezuela.

Objective: To determine whether polymorphisms 308 and 238 of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene are associated with prostate cancer.

Methods: The DNA that was extracted from the peripheral blood of 40 patients with prostatic specific antigen and 40 controls was amplified by PCR plus digestion with enzymes Ncol and Mspl.

Results: In the patients, genotypes of the TNF- α -238 polymorphism were observed in 90% GG and 10% GA; in controls, in 97.5% GG and 2.5% GA, odds ratio (OR) = 4,000 for GA. In the patients, genotypes of TNF- α -308 polymorphism were identified in 85% GG and 15% GA, and in controls in 72.5% GG and 27.5% GA, OR = 0.545 for GA and 1.172 for GG. The allelic frequencies for TNF- α -238 in patients were 95% for G and 5% for A; in controls, 98.75% for G and 1.25% for A, with OR = 4,000 for A. The allelic frequencies for TNF- α -308 in the patients were 92.5% for G and 7.5% for A.

Conclusions: There weren't any statistically significant associations. The allele A of the TNF- α -238 polymorphism resulted in a considerable risk factor for prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, TNF- α ; TNF α polymorphism; TNF- α -308 polymorphism; Prostate specific antigen

Este artículo debe citarse como: Pardo T, Salcedo P, Quintero JM, Borjas L, Fernández-Mestre M, Sánchez Y, Carrillo Z, Rivera S. Estudio de la asociación entre el polimorfismo del gen TNF α y el cáncer de próstata. Rev Alerg Mex. 2019;66(2):154-162

ORCID

Tatiana Pardo, 0000-0001-6799-540X; Pedro Salcedo, 0000-0003-3692-8495;
José Miguel Quintero, 0000-0002-1488-7947; Lisbeth Borjas, 0000-0001-8148-0103;
Mercedes Fernández-Mestre, 0000-0001-6227-5884; Yanira Sánchez, 0000-0002-8706-9929;
Zuhey Carrillo, 0000-0001-9282-6958; Sergio Rivera, 0000-0001-9120-1497

¹Universidad del Zulia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Genéticas, Maracaibo, Venezuela

²Laboratorio HLA Inmunología y Genética, Instituto Hematólogico de Occidente, Banco de Sangre del Estado Zulia, Zulia, Venezuela

³Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología, Miranda, Venezuela

Correspondencia: Sergio Rivera.
sergio.rivera54@hotmail.es

Recibido: 2018-07-02
Aceptado: 2019-02-04
DOI: 10.29262/ram.v66i2.517



Resumen

Antecedentes: El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer en hombres del hemisferio occidental y la segunda en zulianos de Venezuela.

Objetivo: Determinar si los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF α están asociados con cáncer de próstata.

Métodos: El ADN extraído de sangre periférica de 40 pacientes con antígeno prostático específico y 40 controles fue amplificado por reacción en cadena de la polimerasa más digestión con enzimas Ncol y Mspl.

Resultados: Respecto al polimorfismo 238 del gen TNF α , en los pacientes se observó 90 % de genotipo GG y 10 % de GA; en los controles, 97.5 % de GG y 2.5 % de GA, razón de momios (RM) = 4.000 para GA. En cuanto al polimorfismo 308, en los pacientes se identificó 85 % de genotipo GG y 15 % de GA; y en los controles, 72.5 % de GG y 27.5 % de GA, RM = 0.545 para GA y 1.172 para GG. Las frecuencias alélicas de TNF α -238 en los pacientes fue de 95 % de G y 5 % de A; en los controles, 98.75 % de G y 1.25 % de A, con RM = 4.000 para A. Las frecuencias alélicas para TNF α -308 en los pacientes fueron 92.5 % de G y 7.5 % de A.

Conclusiones: No existieron asociaciones estadísticamente significativas. El alelo A del polimorfismo 238 del gen TNF- α resultó de riesgo para cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata; TNF- α ; Polimorfismo TNF- α ; Polimorfismo TNF α -308; Antígeno prostático específico

Abreviaturas y siglas

A, adenina

ADN, ácido desoxirribonucleico

CaP, cáncer de próstata

G, guanina

IL, interleucina

PCR, reacción en cadena de la polimerasa

RM, razón de momios

TNF, *tumoral necrosis factor*

Antecedentes

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento. Las necropsias de varones en el octavo decenio de la vida indican cambios hiperplásicos en más de 90 % de los casos y alteraciones cancerosas en más de 70 %. El cáncer de próstata (CaP) es la tercera causa más común de muerte por cáncer en hombres del hemisferio occidental y la segunda en el estado de Zulia, Venezuela.¹

En los países desarrollados, el número absoluto de muertes por CaP ha disminuido en los últimos cinco años, lo que se atribuye a la generalización de las estrategias de detección basadas en la determinación del antígeno prostático específico. Aunque sigue siendo la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres, solo uno de cada ocho individuos con CaP muere por esta enfermedad, dada la

larga expectativa de vida y la evolución clínica de esta neoplasia.^{2,3}

De los cánceres de próstata diagnosticados, más de 95 % corresponde a adenocarcinoma y el resto a tumores de células escamosas, de transición y menos frecuente a carcinosarcoma. La metástasis a la próstata es rara, pero en algunos casos de cáncer de colon o tumores de células transicionales de la vejiga puede ocurrir invasión por extensión directa a la glándula prostática.^{2,4} La agresividad histológica del CaP se determina por el sistema de clasificación de Gleason, en el que los patrones histológicos glandulares, dominantes y secundarios establecen una puntuación que va de 1 (bien diferenciado) a 5 (no diferenciado) y se suman para dar una puntuación total de 2 a 10 para cada tumor. Se debe acotar que el área más pobremente diferenciada del tumor a menudo determina el comportamiento biológico del mismo.^{2,4,5,6}

Diferentes estudios demuestran una agregación familiar para el CaP. Debido a que el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer y a edades más temprana es del doble para los individuos con un parente de primer grado afectado con esta enfermedad, que además suele tener un desarrollo distintivo y más severo, lo que claramente refiere la existencia de un componente genético.^{2,4,5,6}

De tal forma, el CaP es una enfermedad multifactorial, su patogenia implica la interacción de factores ambientales y genéticos, de los cuales estos últimos explican un porcentaje significativo (de 5 a 10 %) de todos los casos, por lo que muchos investigadores proponen y tratan de determinar qué polimorfismos genéticos pueden servir como marcadores de riesgo genético en la génesis o pronóstico de esta neoplasia.^{2,4,5,6}

Entre los posibles polimorfismos genéticos que puedan utilizarse como factores de riesgo se han explorado numerosas variantes genéticas en la biosíntesis y metabolismo de los andrógenos, en el metabolismo de ciertos carcinógenos, la reparación del ADN y de las diferentes vías de la inflamación crónica.^{5,6}

Los marcadores relacionados con los genes de las proteínas involucradas en la inflamación crónica cada vez resultan de mayor interés debido a que se asocian directamente con el riesgo de desarrollar CaP, como se ha evidenciado en múltiples estudios.⁷ Las interleucinas (IL) 1b, IL-10 y el factor de necrosis tumoral α (TNF, *tumor necrosis factor*) son críticos en la regulación de la inflamación. La producción de estas citocinas se ha asociado con determinados genotipos de polimorfismos de nucleótido único. Por ejemplo, la IL-1B es esencial en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria y varios polimorfismos de nucleótido único de la IL-1B se han asociado con diferentes tipos de cánceres. El TNF α es una molécula que participa en la apertura y mantenimiento de la respuesta inflamatoria.⁸ Por su parte, la IL-10 es una citocina antiinflamatoria que inhibe al factor vascular de crecimiento epitelial, contribuye a la angiogénesis y a la supervivencia de las células tumorales. Los niveles reducidos de IL-10 se han asociado con la presencia de varios polimorfismos de nucleótido único tales como IL-10-1082a, IL-10-819T e IL-10-592a, así como con el aumento en el riesgo de cáncer en diversas poblaciones.^{9,10}

La longitud del gen TNF es de 12 kilobases (kb) y se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6.

Como la transcripción de TNF α está regulada por control genético, estudios recientes han demostrado que G-238A, G-308A, T-857C y 1031C del gen TNF α regulan la producción de TNF α ; G-308A y G-238A han sido identificados como factores de riesgo de cáncer.¹¹

Diversas investigaciones se han abocado a evaluar el papel de los polimorfismos del gen TNF α en la severidad, protección o susceptibilidad del riesgo a sufrir CaP en diversas poblaciones. Por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en 296 individuos caucásicos evaluados se identificó asociación positiva (RM= 1.61) entre CaP y el polimorfismo 308 de TNF α ; en 557 sujetos caucásicos la relación fue positiva (RM= 2.14) entre CaP y el polimorfismo 238 de TNF α , en asociación con IL-10; en 96 individuos asiáticos no se encontró asociación entre CaP y polimorfismo 308 de TNF α ; en 247 personas caucásicos evaluados por PCR ARMS no se identificó asociación entre CaP y el polimorfismo 308.^{8,9,12,13}

La heterogeneidad genética, los factores ambientales, las variaciones étnicas y la influencia de otros genes (no relacionados con inflamación) son causas probables que explicarían las diferencias e, incluso, las controversias en torno a estos estudios.^{9,14}

El TNF α también está involucrado en la apoptosis, debido a la producción sistémica o local de este durante los procesos de crecimiento y desarrollo normales; sin embargo, en algunos momentos puede convertirse en una reacción celular patológica. La apoptosis mediada por TNF α tiene un papel importante en la actividad tumoricida que ejerce la citocina.^{8,15}

Esta investigación tuvo como objetivo general determinar si los polimorfismos de los genes TNF α -238 y TNF α -308 son factores de riesgo de CaP en los pacientes con esta neoplasia que acuden a consulta en los servicios de urología del Hospital Universitario de Maracaibo y de otros centros médicos de occidente ubicados en Maracaibo, Zulia, Venezuela.

Método

Se llevó a cabo una investigación epidemiológica analítica. Los casos y controles fueron comparados respecto a la presencia de los polimorfismos del gen TNF α (variables independientes), que se consideran relevantes para la aparición de la enfermedad en estudio. El estudio fue retrospectivo ya que se inició después de que los individuos desarrollaron la enfer-

medad, es decir, se conocía el efecto y se investigó la asociación con la causa.

La población analizada estuvo integrada por 80 pacientes masculinos genéticamente no relacionados, nacidos en Maracaibo, que acudieron a los servicios de urología del Hospital Universitario de Maracaibo y otros centros de esa ciudad, entre enero de 2012 y enero de 2013. Fueron divididos en dos grupos:

- Cuarenta pacientes con diagnóstico de CaP, edad promedio de 66 años (rango entre 46 y 82 años), valores promedio de antígeno prostático específico de 138.6 ± 47 ng/mL y reportes de biopsias prostáticas mayores de seis puntos de la escala de Gleason.
- Cuarenta individuos sanos o controles, edad promedio de 63 años (rango entre 45 y 77 años) y media de antígeno prostático de 134 ± 0.9 ng/mL.

Recolección y preparación de las muestras

A partir de una muestra de sangre periférica se extrajo el ADN por un método combinado de las técnicas Fenol/Sevag y Salting-Out,^{15,16} estandarizado en el Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia. La cantidad y pureza del ADN fueron medidas por absorbancia a 260 nm y por la relación DO260/DO280 (> 1.8), respectivamente. La integridad del ADN se verificó en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio; posteriormente, el ADN se ajustó a una concentración de 200 μ g/mL para su posterior amplificación por PCR.

Genotipificación del TNF α

Los genotipos de los polimorfismos del gen TNF α se determinaron por PCR-RFLP. Las secuencias de los

primers para el estudio de los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF α fueron los siguientes:¹⁷

- TNF-308 G > A (rs1800629) (5-ATCTGGAG-GAACGGTAGTG-3) (5-AATAGGTTTGA-GGGCCATG-3).
- TNF-238 G > A (rs361525) (5-ATCTGGAGGA-AGCGGTAGTG-3) (5-GAAGACCCCCCTCG-GAACCC-3).

El protocolo de los ciclos de temperatura para TNF α -308 G > A (rs1800629) fue de 94 °C durante tres minutos, 35 ciclos durante 30 segundos; 55 °C durante 30 segundos, 72 °C durante 30 segundos y 72 °C por cinco minutos. El protocolo de ciclos de temperatura para TNF α -238 G > A (rs361525) fue de 94 °C durante tres minutos, 35 ciclos durante 30 segundos; 57 °C durante 30 segundos, 72 °C durante 30 segundos y 72 °C durante cinco minutos.

El producto amplificado fue de 144 pares de bases (pb), para el polimorfismo 308 y de 151 pb para el polimorfismo 238, lo que se evidenció en una banda sobre el de agarosa teñida con bromuro de etidio (figuras 1 y 2).

Digestión y caracterización de los productos amplificados

Los productos de la PCR fueron digeridos con enzimas de restricción diferentes seleccionadas para cada polimorfismo: para el 308 se utilizó Ncol (10 u/ μ L, Promega) y para el 238, MspI (10 u/ μ L, Promega). Se dispuso de 2 μ L de cada producto amplificado, que se sometieron a digestión empleando una mezcla que consistió en 0.25 μ L de la enzima de restricción, 0.1 μ L de BSA (10 mg/mL, Promega), 1.0 μ L de



Figura 1. Bandas sobre gel de agarosa de 144 pb, teñidas con bromuro de etidio, que corresponden al producto amplificado del polimorfismo 308 del gen TNF α .

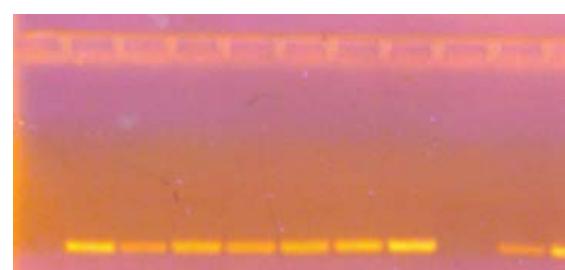


Figura 2. Bandas sobre gel de agarosa de 151 pb, teñidas con bromuro de etidio, que corresponden al producto amplificado del polimorfismo 238 del gen TNF α .

buffer 10× (Promega) y 16.3 μ L de agua ultra pura, a 37 °C por al menos cuatro horas.

Análisis de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α

El polimorfismo 238 del gen TNF α consiste en una transición guanina a adenina, en la posición 238 antes del promotor del gen, encontrada en más de 1 % de la población. El producto del ADN amplificado por PCR es de 151 pb. La enzima de restricción Mspl corta el alelo G o TNFG en la secuencia de restricción C'CGG, lo que da dos fragmentos, uno de 132 pb y otro de 19 pb; de tal forma, los sujetos homocigotos para el alelo G o TNFG en el gel de agarosa muestran una única banda de 132 pb, los individuos heterocigotos (TNFG/TNFA) dos bandas, una de 151 pb y otra de 132 pb; los homocigotos para el alelo A o TNFA una banda de 151 pb (figura 3).

El polimorfismo 308 del gen TNF α consiste en una transición guanina a adenina, en la posición 308 antes del promotor del gen, encontrada en más de

1 % de la población. El producto del ADN amplificado por PCR es de 144 pb. La enzima de restricción Ncol corta el alelo G (TNF1) en la secuencia de restricción C'CATGG, lo que da dos diferentes fragmentos, uno de 126 pb y otro de 18 pb, así los sujetos homocigotos para el alelo G o TNF1 exhiben en el gel de agarosa una única banda de 126 pb, los individuos heterocigotos (TNF1/TNF2) dos bandas, una de 144 pb y otra de 126 pb, y los homocigotos para el alelo A o TNF2, una banda de 144 pb (figura 4).

Análisis de datos

La estimación de las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas se realizaron por conteo directo. Se determinó si los polimorfismos para los grupos estudiados se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg. Se relacionaron las variables empleando una tabla de contingencia y se calculó la razón de momios (RM) para determinar la probable asociación entre algún genotipo de los polimorfismos y la enfermedad, con una significación estadística de



Figura 3. El producto es de 151 pb, la enzima de restricción Mspl corta el alelo TNFG (secuencia de restricción: C'CGG), que da dos fragmentos diferentes: uno de 132 y otro de 19 pb. En los individuos homocigotos para G (o TNFG) se observa una única banda de 132 pb (GG); en los individuos heterocigotos G/A (TNFG/TNFA) se observan dos bandas, una 151 y otra 132 pb (GA); y en los individuos homocigotos A (o TNFA) una única banda de 151 pb (AA).



Figura 4. El producto es de 144 pb (S/E). La enzima de restricción Ncol corta el alelo TNF1 o GG (secuencia de restricción: C'CATGG), dando dos diferentes productos (de 126 y 18 pb), así el individuo homocigoto TNF1 muestra una sola banda de 126 pb (GG); los individuos heterocigotos (TF1/TNF2) muestran dos bandas de 144 y 126 pb (GA); y los homocigotos para la mutación o para el alelo TNF2 una única banda de 144 pb (AA).* La línea AA en realidad es el producto sin enzima; se colocó a manera de ilustración debido a que en este estudio no se encontró el genotipo AA.

$p < 0.05$ para chi cuadrada de Pearson y donde no fuera aplicable el estadístico exacto de Fischer. Para los cálculos se empleó el programa SPSS versión 20.0.¹⁸

Consideraciones éticas

El protocolo del trabajo fue sometido a consideración de la Asamblea de Investigadores del Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia, que constató que se habían respetado las normas establecidas por el Código de Deontología Médica de Venezuela aprobado en 1985 durante la LXXVI de la Federación Médica Venezolana; el Código de Bioética y Seguridad aprobado en enero de 1999 por el Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Fondo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (FONACIT), en su versión 2008 y la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos en su versión Seúl, 2008.

Resultados

Los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg en ambos grupos. Mediante chi cuadrada de Pearson se demostró que las frecuencias no difirieron estadísticamente de las esperadas (para un nivel de significación de $p < 0.05$) para ambos grupos (casos y controles); en ambos polimorfismos se observó chi cuadrada < 3.84 (cuadro 1).

Para el polimorfismo 238 del gen TNF α , la RM para CaP fue de 4.333, con intervalo de confianza a 95 % (IC 95 %) = 0.462-40.608, $p = 0.179$; la RM para el genotipo GA fue de 4000, IC 95 % = 0.467-38.238, no significativo estadísticamente (cuadro 2).

El polimorfismo 308 del gen TNF α mostró RM = 0.465, IC 95 % = 0.153-1.413 y $p = 0.137$ para CaP; la RM para el genotipo GG fue de 1.172, IC 95 % = 0.931-1.477, no significativo estadísticamente (cuadro 3).

Cuadro 1. Equilibrio de Hardy-Weimberg en los grupos de pacientes con cáncer de próstata e individuos sanos, para los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α

Grupo	Equilibrio de Hardy-Weimberg	
	238 TNF α	308 TNF α
Control	0.0067	0.2628
CaP	0.1108	1.0174

Para todos los casos, la chi cuadrada es inferior a 3.84, lo que se ajusta para aseverar que todos los grupos están en equilibrio de Hardy-Weimberg. CaP = cáncer de próstata.

La probabilidad de riesgo entre las frecuencias alélicas y el CaP fue de 4.158, no significativa para ambos polimorfismos (A o G). Para el alelo A, en el polimorfismo 238 se observó RM = 4.00, IC 95 % = 0.457-35.008, no significativo estadísticamente (cuadro 4).

Tampoco no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas del polimorfismo 308 del gen TNF α y el desarrollo de CaP: RM = 0.730, IC 95 % = 0.241-2.208, $p = 0.390$; para el alelo G se observó RM = 1.028, no significativa (cuadro 5).

La frecuencia haplotípica de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α fue de 70 % para GG + GG en controles y 75 % en pacientes con CaP, con lo que constituyó el haplotipo más común en ambos grupos, seguido de GG + GA y GA + GG. Estos datos se resumen en el cuadro 6.

El riesgo de CaP asociado con la presencia de uno u otro polimorfismo GA (GG + GG, GG + GA o GA + GG) no fue significativo estadísticamente: RM = 1.286, IC 95 % = 0.480-3.442, $p = 0.401$; en el haplotipo GG + GG: RM = 1.071, IC 95 % = 0.817-1.404; en GA + GG y GG + GA: RM = 0.833, IC 95 % = 0.407-1.705. No se observó el haplotipo GA + GA en los sujetos control ni en los pacientes con CaP.

Cuadro 2. Cálculo de razón de momios para frecuencia genotípica del polimorfismo 238 del gen TNF α y cáncer de próstata

	Frecuencia genotípica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP	Control	n	%	p	IC 95 %
GA	4	10	1	2.5	4.333	0.462-40.608
GG	36	90	39	97.5	4.000	0.467-34.238
					0.923	0.823-1.035

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 3. Cálculo de razón de momios para frecuencia genotípica el polimorfismo 308 del gen TNF α y cáncer de próstata

	Frecuencia genotípica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
GA	6	15	11	27.5	0.545	0.223-1.332
GG	34	85	29	72.5	1.172	0.931-1.477

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Discusión

En este estudio de 40 pacientes CaP *versus* 40 controles pudimos observar varias asociaciones positivas (RM > 1): RM = 4.000 en frecuencia genotípica GA del polimorfismo 238 del gen TNF α y CaP; RM = 4.000 en el cálculo de las frecuencias alélicas para el alelo A. En ambos casos resultó estadísticamente no significativa.

En la frecuencia genotípica el polimorfismo 308 del gen TNF α y CaP observamos RM = 1.172 para el genotipo GG, que posteriormente se corroboró dependiente del alelo G, con RM = 1.028. Esta asociación tampoco fue estadísticamente significativa.

La frecuencia haplotípica de 238 y 308 del gen TNF α en pacientes con CaP y en individuos sanos control se identificó RM = 1.286. La tendencia de este resultado se repitió para el haplotipo GG + GG con RM = 1.071, estadísticamente no significativa. Sorprendió la ausencia en esta población del haplotipo GA + GA.

Varios estudios han informado la asociación entre el riesgo de CaP y los polimorfismos del promotor TNF α -308 alelos G y A y TNF α -238 alelos G y A, pero los resultados son controvertidos. Un solo estudio puede no tener suficiente poder para demostrar completamente esta complicada relación genética debido a que las muestras son relativamente pequeñas y tienen un bajo poder estadístico.

Los estudios más grandes podrían superar esta desventaja.^{9,10,12,13}

De hecho, como un ejercicio matemático y partiendo de la premisa de que los valores encontrados en este grupo se repetirían en grupos de igual tamaño, el aumento de la muestra de individuos control de 40 a 120 debería establecer una diferencia significativa para la presencia del polimorfismo 238 G o A, pero esta estimación es solo especulativa.

Un metaanálisis de todos los datos disponibles sobre la asociación entre el polimorfismo TNF α -238 alelos G y A y el riesgo de CaP (que incluyó cinco estudios), que en total abarcó 1967 casos de CaP y 2004 controles, demostró que el polimorfismo TNF α -238 alelos G y A no se asoció significativamente con el riesgo de CaP, no solo en la población general, sino también en los análisis de subgrupos estratificados por origen étnico y origen de los controles. Respecto al polimorfismo TNF α -308 alelos G y A, se encontró que este polimorfismo no se asoció con la susceptibilidad al CaP. Sin embargo, es necesario aclarar que ese metaanálisis solo incluyó seis estudios elegibles y desde esa fecha se han publicado varios estudios nuevos con más datos; por lo tanto, ese metaanálisis puede no ser exhaustivo y su resultado final puede estar sesgado.¹⁹

Efectivamente, los datos de 14 estudios que incluyeron 5757 casos de CaP y 6137 controles

Cuadro 4. Cálculo de razón de momios para la frecuencia alélica en el polimorfismo 238 del gen TNF α y cáncer de próstata

	Frecuencia alélica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%		
A	4	5	1	1.25	4.000	0.457-35.008
G	76	95	79	98.75	0.962	0.910-1.017

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

Cuadro 5. Cálculo de razón de momios para la frecuencia alélica en el polimorfismo 308 del gen TNF α y cáncer de próstata

	Frecuencia alélica				Estimación del riesgo (RM)	
	CaP		Control		p	IC 95 %
	n	%	n	%	0.730	0.241-2.208
A	6	7.5	11	13.75	0.750	0.273-2.064
G	74	92.5	69	86.25	1.028	0.934-1.131

CaP = cáncer de próstata, RM = razón de momios, IC = intervalo de confianza.

sugirieron que no existía asociación significativa entre el polimorfismo TNF α -308 alelos G y A y el riesgo de CaP en los modelos genéticos en las poblaciones en general, lo que es consistente con los hallazgos previos.^{19,20} Sin embargo, cuando se estratificó el análisis según la procedencia de los controles, se hizo evidente un aumento significativo en el riesgo de CaP en el modelo aditivo AG *versus* GG (RM = 1.477, IC 95 % = 1.047-2.085, p = 0,026, I² = 0.0 %, PQ = 0.602 para la heterogeneidad) y el modelo dominante AA + AG *versus* GG (RM = 1.531, IC 95 % = 1.093-2.145, p = 0,013, I² = 0.0 %, PQ = 0.628 para la heterogeneidad), pero no así en el modelo recesivo AA *versus* AG + GG (RM = 2.65, IC 95 % = 0.679-10.341, p = 0,161, I² = 0.0 %, PQ = 0.997 para la heterogeneidad). Este resultado puede tener poco poder porque el tamaño de la muestra de los voluntarios sanos estudiados fue relativamente pequeño y los sujetos control pudieron no ser siempre representativos de la población general. Por lo tanto, se requerirá un diseño metodológico superior, como un estudio poblacional representativo, para

aumentar el poder estadístico y evitar de esta forma el sesgos de selección.²¹

Conclusiones

Los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimberg, tanto en los individuos con CaP como en los individuos sanos. Aproximadamente uno de cada 10 pacientes con CaP presentó el genotipo GA en la región promotorá 238, no así los individuos sanos o controles, en los que el genotipo GA en el polimorfismo 238 fue prácticamente inexistente. El polimorfismo 308 presentó una frecuencia similar a la del grupo de pacientes con CaP y controles. En este estudio no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos 308 y 238 de TNF α y CaP en ninguno de los modelos genéticos analizados.

Es de considerar que la etiología del CaP no pueda ser explicada por la variabilidad alélica en un solo gen, debido a su naturaleza poligénica y multifactorial, la cual resulta probablemente de interacciones complejas entre diferentes variantes genéticas y factores ambientales. Los estudios de asociación en enfermedades humanas complejas suelen presentar resultados contradictorios; las diferencias pudieran atribuirse a variaciones metodológicas, limitaciones del tamaño de las muestras, clasificación errónea del fenotipo o diferencias en las frecuencias subyacentes de alelos en los grupos poblacionales estudiados. Para aclarar el papel de los polimorfismos 308 y 238 del gen TNF α en la carcinogénesis en la próstata son necesarios estudios de la población zuliana con muestras más grandes.

Agradecimiento

El trabajo presentado recibió financiamiento como parte del Proyecto CONDES 0444-10.

Cuadro 6. Frecuencia haplotípica de los polimorfismos 238 y 308 del gen TNF α en pacientes con cáncer de próstata y en individuos sanos control

Haplótipo 238/308	Control		CaP	
	n	%	n	%
GG + GG	28	70	30	75
GG + GA	11	27,5	6	15
GA + GG	1	2,5	4	10
GA + GA	0	0	0	0
Total	40	100	40	100

CaP = cáncer de próstata.

Referencias

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad de la República Bolivariana de Venezuela. Venezuela: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2014.
2. Scher HI. Enfermedades benignas y malignas de la próstata. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. Décima novena edición. EE. UU.: McGraw-Hill; 2015.
3. Zhu LB, Zhao ST, Xu TZ, Wang H. Tumor necrosis factor- α -induced a disintegrin and metalloprotease 10 increases apoptosis resistance in prostate cancer cells. *OncolLett*. 2014;7(3):897-901. DOI: 10.3892/ol.2014.1810
4. Thun M, Thun M, Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.
5. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. EE. UU.: McGraw-Hill; 2008.
6. Beers M, Porter R, editores. *El manual Merck*. EE. UU.: Elsiever; 2007.
7. MacLennan G, Eisenberg R, Fleshman R, Taylor J, Fu P, Resnick M, et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow-up study. *J Urol*. 2006;176(3):1012-1016. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.033
8. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Saunders; 2007.
9. Sáenz-López P, Carretero R, Cázar J, Romero J, Canton J, Vilchez JR, et al. Genetic polymorphisms of RANTES, IL1-A, MCP-1 and TNF-A genes in patients with prostate cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:382. DOI: 10.1186/1471-2407-8-382
10. Zabaleta J, Lin HY, Sierra RA, Hall MC, Clark PE, Sartor OA, et al. Interactions of cytokine gene polymorphisms in prostate cancer risk. *Carcinogenesis*. 2008;29(3):573-578. DOI: 10.1093/carcin/bgm27
11. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):218-228. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X
12. Wu HC, Chang CH, Chen HY, Tsai FJ, Tsai JJ, Chen WC. p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer. *Urol Int*. 2004;73(1):41-46. DOI: 10.1159/000078803
13. McCarron S, Edwards S, Evans PR, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A, et al. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res*. 2002;62(12):3369-3372. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/62/12/3369.full.pdf>
14. Danforth KN, Rodríguez C, Hayes RB, Sakoda LC, Huang WY, Yu K, et al. TNF polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate*. 2008;1;68(4):400-407. DOI: 10.1002/pros.20694
15. Anaya J. Descripción molecular del TNF- α . *Reumatología*. 2003;19(2):112-120.
16. Miller SA, Dikes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acid Res*. 1987;16(3):1215.
17. Fargion S, Valenti L, Dongiovanni P, Ludovica A. TNF α promotor polymorphism. En: Corti A, Ghezzi P. *Tumor necrosis factor. Methods and protocols*. EE. UU.: Humana Press; 2004.
18. SPSS 20 statistical analysis, data mining, text analytics, data collection, collaboration & deployment. EE. UU.: International Business Machines; 2012.
19. Wang J, Cao C, Luo H, Xiong S, Xu Y, Xiong W. Tumour necrosis factor alpha-308G/A polymorphism and risk of the four most frequent cancers: a meta-analysis. *Int J Immunogenet*. 2011;38:311-320.
20. Mangyuan W, Zhenwei H, Jiaming L, Banghua L. TNF α gene-308 G/A polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Chin J Evid-based Med*. 2012;8:1030-1034.
21. Ma L, Zhao J, Li T, He Y, Wang J, Xie L, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2014;25(9):74. DOI: 10.1186/1746-1596-9-74