

Título: LA GLUTATHION S-TRANSFERASA M1, EL CITOCROMO P450 1A1 Y LA EPÓXIDO HIDROLASA COMO BIOMARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA DE LOS CÁNCERES DE OROFARINGE

Nombre: Varela Lema, María Leonor

Universidad: Universidad de Santiago de Compostela

Departamento: Psiquiatría, radiología, saúde pública, enfermería e medicina

Fecha de lectura: 15/06/2009

Programa de doctorado: SALUD PUBLICA

Dirección:

- > **Director:** Juan Miguel Barros Dios
- > **Director:** ALBERTO RUANO RAVIÑA

Tribunal:

- > **presidente:** JUAN JESUS GESTAL OTERO
- > **secretario:** AGUSTÍN MONTES MARTINEZ
- > **vocal:** JOSE ALBERTO FERNÁNDEZ VILLAR
- > **vocal:** Víctor Raúl Moreno Aguado
- > **vocal:** MARINA POLLAN SANTAMARIA

Descriptor:

- > CIENCIAS CLINICAS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA XERAL DA USC

Resumen: INTRODUCCIÓN: El cáncer de cavidad oral y faringe representa un importante problema de salud a nivel mundial. En España, el cáncer oral es el sexto tumor más frecuente en la población masculina, representando el 6,5% de todos los cánceres nuevos que aparecen en este sexo. El tabaco y el alcohol se presentan como los principales factores de riesgo de estos tumores pero diversos estudios han demostrado que la magnitud del riesgo parece diferir significativamente. De forma general, existen indicios de que el riesgo es mucho mayor en países como España, Italia y también en Latinoamérica. Existe la hipótesis de que la presencia de determinados polimorfismos genéticos que modifican la actividad de los enzimas encargados de la metabolización las sustancias carcinogénicas presentes sobre todo en el tabaco (enzimas de fase I y fase II) puede ser parcialmente responsable de estas diferencias. Los genes CYP1A1, GSTM1 y epóxido hidrolasa codifican a algunos de los enzimas

implicados y también de la conversión de alcohol a acetaldehído.

OBJETIVOS: Analizar el papel que juegan el tabaco y el alcohol en la aparición de cáncer de cavidad oral y faringe. Investigar la relación existente entre los polimorfismos genéticos del CYP1A1 (exón 7), epóxido hidrolasa (exón 4) y GSTM1 (alelo nulo) y el cáncer de cavidad oral y faringe, así como las posibles modificaciones de efecto inducidas por la combinación de estos genes y la interacción con el tabaco y el alcohol.

SUJETOS Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles de base hospitalaria y en varones. Se reclutaron 92 casos y 230 controles entre enero de 1996 y agosto del 2000 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Los casos fueron todos los sujetos con diagnóstico anatomopatológico incidente de cáncer de cavidad oral y faringe (C00-C14). Los controles fueron seleccionados mediante muestreo sistemático de todos los sujetos programados para cirugía banal supuestamente no relacionada con el alcohol y el tabaco. Rechazaron participar en el estudio 1 caso y 6 controles. La información relevante de los casos y controles fue obtenida mediante una entrevista personal empleando un cuestionario estructurado. La determinación genotípica fue llevada a cabo mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para evaluar la asociación entre los distintos polimorfismos genéticos y el cáncer de cavidad oral y faringe se realizaron regresiones logísticas multivariantes no condicionadas, calculando la odds ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95%. Todos los modelos fueron ajustados por edad, nivel de estudios y ocupación

RESULTADOS: Después de ajustar por las correspondientes variables de confusión, el riesgo en los fumadores fue casi 30 veces mayor frente a los nunca fumadores. Se observó que el riesgo de los fumadores de tabaco negro (OR=33,1 IC95% 6,03-168,8) fue aproximadamente el doble del de los fumadores de tabaco rubio (OR=15,4 IC95% 2,8-84,9). Se encontró una importante relación

-2-

dosis respuesta entre el consumo acumulado de tabaco y el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral y faringe (OR_{1-40 paquetes-año}=15,6 IC95% 2,8-87,06; OR_{>40 paquetes-año}= 46,5 IC95% 8,2-264,2). Los sujetos que empezaron a fumar después de los 15 años tenían un riesgo significativamente inferior frente a los que empezaron a fumar antes de los 15 años.

Respecto al alcohol se observó que el riesgo fue significativo sólo para los bebedores excesivos y bebedores de alto riesgo (consumidores de más de 9 Unidades de Bebida Estándar). Se observó una asociación para los licores fuertes (OR= 2,98 IC95% 1,6-5,5) y el vino (OR=3,8 IC95% 1,05-14,07) pero no para la cerveza (OR= 0,72 IC95% 0,38-1,33). El riesgo sólo fue significativo para el vino rosado y las bebidas destiladas oscuras (whisky, brandy, ron oscuro, etc). Se encontró un importante efecto sinérgico entre el tabaco y el alcohol. No se observaron riesgos significativos para ninguna de las variantes alélicas evaluadas (GSTM1, CYP1A1 y mEH (EH139arg)). El riesgo de padecer cáncer de

cavidad oral y faringe asociado al polimorfismo heterocigoto de la mEH a nivel del exón 4 (EH139arg) fue ligeramente inferior en los grandes fumadores (OR 0,68; IC 95% 0,25-1,86) comparados con los fumadores ligeros/moderados (OR 1,08; IC 95% 0,37-3,13). El riesgo asociado al genotipo nulo de la GSTM1 mostró un patrón inverso. El riesgo fue mayor en los grandes fumadores (OR 1,40 IC95% 0,57-3,43) que en los fumadores ligeros/moderados (OR 0,88 IC95% 0,34-2,34). No se encontraron efectos significativos para ninguna combinación de polimorfismos.

DISCUSIÓN: Este es el primer estudio llevado a cabo en España en investigar la epóxido hidrolasa y evaluar las interacciones entre los tres genes. Una de las principales limitaciones del estudio es el pequeño tamaño de muestra para analizar exhaustivamente polimorfismos que son poco frecuentes en la población, como es el caso del CYP1A1 Ile/Val. El tamaño de muestra significa escasa potencia para identificar interacciones con otros genes e interacciones con otros factores de riesgo como el alcohol y el tabaco.

CONCLUSIONES: 1) El tabaco es un factor de riesgo muy importante para el cáncer de cavidad oral y faringe en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela. El riesgo es mayor para el tabaco negro y para los que empiezan a fumar antes de los 15 años. 2) El alcohol aumenta proporcionalmente el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral y faringe. Los licores oscuros y el vino rosado parecen entrañar un mayor riesgo que el resto de bebidas alcohólicas. 3) Existe una fuerte interacción entre el consumo de alcohol y tabaco. 4) Los polimorfismos de la GSTM1 (alelo nulo), CYP1A1*2C (Ile/Val) y mEH (His/Arg) no se relacionan con el riesgo de desarrollar cáncer de cavidad oral y faringe en nuestra población. 5) En grandes fumadores el alelo nulo de la GSTM1 parece aumentar el riesgo de padecer cáncer de cavidad oral y faringe mientras que el alelo heterocigoto (His/Arg) parece actuar como modulador del riesgo, disminuyéndolo.