



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
HOSPITAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (*IL6*) Y
SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA**

Proyecto de Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista
en Urología

José Haddad

Caracas, agosto 2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
HOSPITAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (*IL6*) Y
SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA**

Proyecto de Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista
en Urología

Tutor: José Rojas

José Haddad

INDICE DE CONTENIDO INFORME FINAL

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	21
REFERENCIAS.....	22
ANEXOS.....	25



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **JOSÉ GREGORIO HADDAD BANNA**, Cédula de Identidad N° 18.779.533, bajo el título "POLIMORFISMO -174 G > C (RS1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA -6 (IL6) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN UROLOGÍA-HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de agosto de 2021 a las 10:00 AM, para que los autores defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Salón de Seminarios / Servicio de Urología, Piso 3 / Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por los autores, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

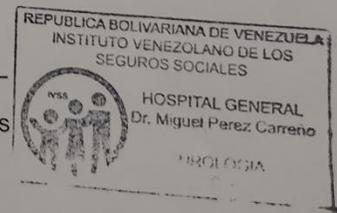
Para este Veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado **ha sido realizado adecuadamente y aporta aspectos científicos de importancia para nuestra practica a nivel nacional respecto al carcinoma de próstata.**

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de agosto del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado José Rojas

Jackson Briones / C.I. 15.421.921
Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

Jaime Godoy / C.I. 9.779.728.
Hospital Miguel Pérez Carreño - Caracas

José Rojas / C.I. 6.353.147
Hospital Miguel Pérez Carreño - Caracas
Tutor



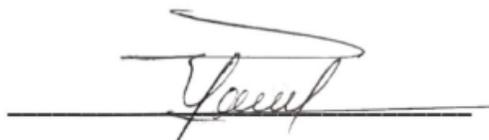
JB/JG/JR/yp.- 26-08-2021

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, **José Manuel Rojas**, portador de la Cédula de identidad N° **6.353.147**, tutor del trabajo: **POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (IL6) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA**, realizado por el estudiante:

José Haddad, Cédula de identidad N° 18.779.533

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluado. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Rojas', is written over a horizontal line.

Firma del Profesor

En caracas a los 26 días del mes de agosto de 2021

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO,
TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, José Haddad, autor del trabajo o tesis Polimorfismo -174 G>C (Rs1800795) del gen de Interleuquina-6 (Il6) y susceptibilidad a desarrollar Cáncer de Próstata

Presentado para optar: Especialista en Urología

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	<i>Si autorizo</i>
	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

Firma(s) autor (es)

José Haddad

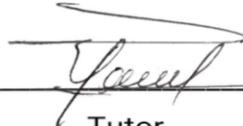
C.I. N° 18.779.533

e-mail: josehaddad7b@hotmail.com

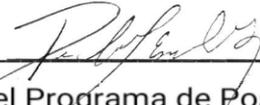
En caracas, a los 26 días del mes de agosto, de 2021.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible



Tutor
José Rojas



Director del Programa de Postgrado Urología
Pedro Escudero



Coordinador del Curso de Urología
Jaime Godoy

POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (IL6) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA

Autor: José Haddad, C.I 18.779.533, Masculino,

E-mail: josehaddad7b@hotmail.com,

Telf: 0424-6911887

Dirección: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Especialización en Urología

Tutor: José Rojas C.I: 6.353.147, Masculino,

E-mail: jmrojas1@hotmail.com,

Telf: 0416-6309716

Dirección: Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño.

Especialización en Urología

RESÚMEN

Objetivo: Determinar si el polimorfismo -174 G>C (*rs1800795*) del gen de *IL6* confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata, presentes en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, atendidos por la consulta externa en un centro de cuarto nivel Hospital General del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal. Con la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Excel. El tratamiento estadístico se realizará con el programa SPSS v21, en base al cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas. Estas frecuencias se calcularán mediante contaje directo. La significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, será estimada por la prueba de Chi cuadrado (X^2) usando tablas de contingencia. **Conclusiones:** el polimorfismo -174 G>C (*rs1800795*) que presentan el genotipo GG representan el 79,76% del total de los pacientes estudiados y de ello el alelo G 87,5%

Palabras claves: polimorfismos, próstata, cáncer

POLYMORPHISM -174 G> C (rs1800795) OF THE INTERLEUQUIN-6 (IL6) GENE AND SUSCEPTIBILITY TO DEVELOP PROSTATE CANCER

ABSTRACT

Objective: To determine if polymorphisms -174 G>C (*rs1800795*) of the gene of IL 6 confers susceptibility to the development of prostate cancer present in patients diagnosed with prostate cancer attended in the external consultation in a fourth level General Hospital center of the IVSS of Miguel Perez Carreño. **Methodology:** The statistical treatment will be carried out with the SPSS V 21 program, based on the calculation of the allelic and genotypic frequencies. These frequencies will be calculated by direct counting. The statistical significance of the frequency differences between the group of patients and control will be estimated by Chi squared test (X^2) using contingency tables. **Conclusion:** The polymorphism -174 G> C (rs1800795) that present the GG genotype represents 79.76% of the total of the patients studied and of this the G allele 87.5%

Keywords: polymorphism, prostate, cancer

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata (CAP) es la neoplasia con mayor frecuencia en hombres alrededor del mundo y representa la segunda causa de muerte por cáncer en esta población en EE. UU. Esta patología presenta una incidencia de 131.5 por cada 100 000 habitantes con una distribución según raza de 123 por cada 100 000 habitantes en la raza blanca y 208 por cada 100 000 habitantes en la raza negra. Se estima que 1 de cada 7 hombres serán diagnosticados a lo largo de su vida con CAP y que 1 de cada 38 hombres morirán como consecuencia de este. ⁽¹⁾

El estudio GLOBCAN notificó que en países del norte de Europa (Dinamarca, Noruega y Suecia) se ha incrementado el diagnóstico de CAP 8.2% por año; sin embargo, se presenta una mortalidad en descenso desde el 2000 de 3.1% por año. En EE. UU. y Canadá se han encontrado datos similares, con una incidencia estable de 4.3% y una disminución en la mortalidad de 3.1%; no obstante, en países en vía de desarrollo la mortalidad ha ido en aumento. ⁽¹⁾

En cuanto a la epidemiología en Sur América, Colombia tiene una de las incidencias más bajas de CAP en Latinoamérica y una proporción de 28% entre incidencia y mortalidad, un valor muy cercano al promedio mundial de 28.6% e inferior al de países como Ecuador (40.41%), Cuba (46.65%) y Perú (37.74%). ⁽¹⁾

En Venezuela entre 2013 y 2017 se han registrado 124.248 fallecimientos por patologías neoplásicas, que representa la segunda causa de muerte en Venezuela. 52.855 nuevos casos de cáncer en el país con 26.510 decesos por neoplasias fueron registrados en 2017 lo que se traduce en un incremento de 15 % de las defunciones con respecto al 2013, la tasa de mortalidad pasó de 82,06 muertes por cada 100.000 habitantes, en 2013, a 84,34 víctimas en 2017 con una tasa estimada de mortalidad media anual 21,75 por cada 100.000 hombres en la localización de cáncer de próstata para el 2017, en las edades entre 65 - 74 años, se presentó el mayor número de casos en la incidencia, con un número que osciló entre 2.661 y 2.775 nuevos casos para el año 2017; Para este mismo año, se evidenció un aumento en el número de hombres fallecidos mayores de 75 años, con valores que oscilarían entre 702 y 854, el cáncer de próstata presentó la mayor tasa estandarizada, seguido del cáncer de mama en mujeres ^(2,3)

Planteamiento y delimitación del problema

La interleucina-6 (IL-6) es una de las más ampliamente difundidas citoquinas reconocidas Puede regular las respuestas inmunitarias y proliferación y diferenciación celular. IL-6 fue

originalmente estudiado como un factor inflamatorio, que era más tarde se descubrió que estaba estrechamente relacionado con la tumorigenesis, la invasión y metástasis. La alta expresión de IL-6 está asociada con diferentes tipos de cáncer, como el cáncer de esófago, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica y linfoma difuso de células B grandes. ⁽⁴⁾

El estudio de los factores implicados en el desarrollo del cáncer de próstata es clave tanto en el entendimiento de la etiología del cáncer, así como en la identificación de las poblaciones de individuos que presentan mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad y que son pacientes que requieren de un seguimiento, atención y tratamiento precoces. Por lo que surge la siguiente interrogante:

Ante la problemática planteada surge la siguiente interrogante

¿El polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata?

Justificación

Muchos oxidantes producidos por las células inflamatorias pueden causar daño celular o genómico, mejorar la proliferación celular y estimular la angiogénesis. La IL-6 es una citoquina multifuncional, que tiene el locus cromosómico 7p21-14, encargada de activar el transductor de señal y el activador de la transcripción (STAT) y la proteína activada por mitógeno de las vías de señalización de la quinasa (MAPK), así como los genes objetivo de la transcripción, y también regula la proliferación y metabolismo de las células. Por lo tanto, esta citosina podría contribuir al inicio, desarrollo y metástasis del cáncer de próstata, más específicamente los polimorfismos funcionales, IL-6-174G> C (rs1800795) e IL-6-572C> G (rs1800796). ⁽⁵⁾

la Interleucina 6 (IL-6) es una citosina multifuncional con un papel central en muchos procesos inflamatorios e inmunológicos fisiológicos. Debido a su papel principal en la iniciación, así como en la resolución inflamación, la desregulación de IL-6 es un pilar de enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes, además, se ha demostrado que IL-6 está implicado en patogénesis de muchos tumores malignos humanos. ⁽⁵⁾

Sin embargo y de acuerdo con lo que se afirma anteriormente y, de revisiones realizadas en el Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas no existen trabajos de investigación en los cuales se haya determinado si el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*)

confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata *en* los pacientes ingresados en este centro asistencial por lo cual se justifica la realización de este trabajo con la finalidad de confirmar la misma y con esto influir en que los estudios genéticos formen parte del plan de trabajo de estos pacientes.

Para confirmar si los polimorfismos del promotor de IL-6 están relacionados con el riesgo de cáncer, realizamos este metaanálisis, con el objetivo de medir la correlación entre los polimorfismos del promotor de IL-6 y la susceptibilidad y el pronóstico del cáncer.

Bases Teóricas

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común diagnosticado en hombres, y el cuarto más común en todo el mundo. Se estima que 1.1 millones de hombres fueron diagnosticados con esta patología en 2012 en todo el mundo, que representó el 15% de los cánceres en hombres. Alrededor del 70% de los pacientes con esta neoplasia fueron diagnosticados en las regiones menos desarrolladas ⁽⁶⁾

El carcinoma prostático es una enfermedad asociada con la edad. Este estado junto con la predisposición genética, raza, factores ambientales, dieta, agentes infecciosos, exposición a andrógenos y otras hormonas producen un desbalance redox que conduce a un estado oxidativo mayor del tejido. ⁽⁶⁾

La alta expresión de IL-6 está asociada con diferentes tipos de cáncer: esófago, pulmón, endometrio, mama, próstata, y otras patologías neoplásicas como leucemia y linfoma difuso de células B grandes. ⁽⁷⁾

El rol del estrés oxidativo en el cáncer de próstata ha sido ampliamente reconocido. Dicho estrés produce remodelamiento y proliferación del tejido. La inflamación aguda y crónica generada por especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sitio de la inflamación, conlleva al daño de las estructuras celulares. La exposición al estrés oxidativo crónico debe ser uno de los posibles factores etiológicos en el desarrollo del cáncer. La inflamación puede producir la destrucción de las células epiteliales de la próstata y esto puede conducir a un aumento de la proliferación como respuesta compensatoria a la muerte celular. Tal proliferación puede estar relacionada a una disminución del inhibidor del ciclo celular p27Kip1 como se observó en la atrofia inflamatoria proliferativa (PIA: focos de epitelio glandular proliferativo con la morfología de atrofia simple o hiperplasia postatrófica, ambas en relación con la inflamación crónica). La

disminución de la apoptosis asociada con estos eventos puede también estar relacionada a un aumento de la expresión del gen antiapoptótico Bcl-2. Un aumento de estrés oxidativo y electrofílico en un ambiente de proliferación asociado con estos eventos, puede conducir a la elevación de la expresión de la isoforma P1 de la GST (GST-P1) como una medida protectora del genoma. Sin embargo, la metilación aberrante de las islas CpG del promotor del gen GST-P1 silencia la expresión y los niveles de proteína de este gen, provocando daño genético adicional, y acelerando la progresión hacia la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y carcinoma. ⁽⁴⁾

La regulación redox es uno de los mecanismos clave de adaptación a una variedad de estímulos de estrés, incluyendo el estrés oxidativo. Alteraciones múltiples del genoma son responsables de la carcinogénesis. Un exceso de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno pueden causar daño y modificaciones al ADN, conduciendo a alteraciones en la información del genoma debido al fuerte impacto sobre las enzimas de reparación y los caminos apoptóticos. Estos cambios de la información genética son generados por mutaciones puntuales, inserciones o translocaciones cromosomales. Estos eventos pueden causar la activación de oncogenes o inactivación de genes supresores de tumores (genes reparadores del ADN y genes inhibidores del ciclo celular). ⁽⁴⁾

Se han encontrado alteraciones en genes supresores como el p53 y el PTEN, los cuales se relacionan con aumento de la incidencia y progresión y agresividad del CAP. Entre otros genes alterados se ha encontrado: oncogén RAS, EIF3S3, BCL2 (anti-apoptosis), EGFR, FGFR2c, ERBB2, BRCA 2, MET, además de algunas mutaciones en el cromosoma 1 (riesgo CAP familiar) y 8 (cáncer esporádico). Asimismo, se han evidenciado polimorfismos genéticos en algunas enzimas como: 5 alfa reductasa, mayor en raza negra; receptor de vitamina D (VDR), el cual ha sido reconocido como un factor protector, aunque en pacientes de raza negra se disminuye e incrementa el riesgo de CAP; receptor androgénico (AR), el cual aumenta el riesgo de CAP familiar, y telomerasa, un factor para cáncer esporádico. ⁽⁴⁾

Muchas de las investigaciones han centrado su atención en el gen BRCA2 (Breast Cancer susceptibility protein type 2), el cual presenta un patrón de herencia autosómica dominante con una dominancia incompleta. Este gen codifica para una proteína del mismo nombre, cuya función es actuar como centro reclutando proteínas reguladoras para reparar las rupturas de

doble cadena por recombinación homóloga; además, facilita la reparación de cadenas simples al promover la formación del complejo RAD51-ssDNA (cadena simple de DNA).⁽⁸⁾

Otro de los factores genéticos que se han asociado al cáncer de próstata es la interleucina-6 (IL-6), la cual es una de las citoquinas más ampliamente reconocidas, puede regular las respuestas inmunitarias y proliferación y diferenciación celular. IL-6 fue originalmente estudiado como un factor inflamatorio, luego se descubrió que estaba estrechamente relacionado con la tumorigenesis, la invasión y metástasis.⁽⁹⁾

El gen humano para la interleucina 6 (IL-6) fue clonado e informado por Hirano et al en 1986. Es mapeado al cromosoma 7p15 – p21 y consiste en cinco exones y cuatro intrones. El gen IL-6 codifica el precursor IL-6 de 212 aminoácidos de longitud proteína que incluye una secuencia señal de 28 aminoácidos y un segmento maduro de 184 aminoácidos. La IL-6 es una glucoproteína monocaténaria caracterizada con una típica estructura de paquete de cuatro hélices compuesta de cuatro hélices α largas dispuestas en una topología ascendente-descendente. Las masas moleculares de IL-6 varían de 21 kDa a 28 kDa dependiendo de la fuente celular y también modificaciones postraduccionales como N- / O-glicosilación y fosforilación. Debido al rápido aclaramiento plasmático, los niveles de IL-6 son regulado en gran medida en el nivel de expresión.⁴ IL-6 es también regulado a través de la activación de la transcripción factores factor nuclear (NF) - κ B, NF-IL-6 (también conocidas como proteínas de unión a potenciadores de CCAAT o C / EBP), proteína activadora-1, adenosina cíclica 3', 5'-enlace de elemento de respuesta de monofosfato (cAMP) proteína, Fos / Jun y receptor de glucocorticoides. La transcripción de IL-6 puede ser inducida por segundos mensajeros, lipopolisacáridos bacterianos, virus, citocinas como IL-1 y TNF- α y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, derivado de plaquetas factor de crecimiento y factor de crecimiento transformante- β .^(10,11)

Polimorfismos en la región promotora del gen IL-6 también puede dar lugar a variación de la transcripción y expresión de esta citosina. Se han identificado dos fenotipos para este polimorfismo: los genotipos 174 G / G y 174 G / C como fenotipo de alto productor; y el genotipo 174 C / C como el fenotipo de bajo productor.^{10 12} El 174 G / C.⁽¹¹⁾

Por lo tanto, IL-6 está estrechamente relacionada con la aparición de tumores y desarrollo y comprensión de la diversidad genética de IL-6 será útil para la predicción del riesgo de cáncer El gen humano IL-6 se encuentra en el cromosoma 7p21 que se identifica como citosina

proinflamatoria y juega un papel importante en la patogénesis de varios tipos de cáncer. El nucleótido único polimorfismos (SNP) en la región flaqueante 50 del promotor del gen IL-6 (rs1800795, rs1800796 y rs1800797) puede afectar la expresión de IL-6. ^(5,12)

Antecedentes:

En un estudio realizado por Jureceková et al, el objetivo fue investigar la relación entre el polimorfismo del gen de cáncer de próstata, la población de estudio consistió en 446 pacientes con cáncer de próstata, 377 de próstata benigna pacientes con hiperplasia (BHP) y 276 hombres sanos. El Genotipado se realizó por análisis PCR-RFLP, los niveles plasmáticos de IL-6 fueron medidos por el método ELISA. Los resultados de dicho estudio arrojaron que el GC genotipo (OR = 0.61, p = 0.005) y alelo C (OR = 0.8, p = 0.04) del polimorfismo IL-6-174 se asociaron significativamente con cáncer de próstata Ningún genotipo se asoció con BHP. Los niveles plasmáticos de IL-6 aumentaron significativamente en la próstata pacientes con cáncer en comparación con hombres sanos (p = 0.02) y Pacientes con BHP (p = 0,008). Concluyendo que el polimorfismo IL-6-174 fue asociado significativamente con el cáncer de próstata en pacientes eslovacos. ⁽¹³⁾

Taheri et al, en un estudio caso control, con una población de 530 pacientes distribuidos en tres grupos: 130 con cáncer de próstata, 200 con HPB y 200 sanos, con el objetivo de determinar las variantes genómicas de IL-6 y el riesgo para cáncer de próstata y lograron evidenciar que el alelo C de rs1800795 se asoció con el riesgo de PCa en la población evaluada (OR (IC 95%) = 1.45 (1.06-1.98)). Sin embargo, la frecuencia de las variantes rs2069845 no fue significativamente diferente entre PCa, BPH y grupos de control. Estos resultados sugieren que el polimorfismo IL-6 (rs1800896) podría contribuir a la susceptibilidad al cáncer de próstata, especialmente en los habitantes de Oriente Medio y Asia Occidental. ⁽¹⁴⁾

Liu et al, en un estudio experimental comparativo entre ratones transgénicos y salvajes, cuyo objetivo era determinar los componentes de señalización tumorigénica de próstata, demostramos que IL-6 induce neoplasia de próstata de forma autónoma, la expresión transgénica de IL-6 en la próstata activa las vías oncogénicas, induce la secreción autocrina de IL-6 y estado constante de activación de STAT3 en el tejido prostático, aumenta la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina paracrina (IGF), reprograma la expresión génica oncogénica de la próstata y, amplifica la inflamación en la próstata y tejido adiposo periprostático. Por lo que

concluyen la IL-6 proinflamatoria es un oncogén autónomo para la próstata, induce oncogénesis a través de la amplificación de la inflamación local. ⁽¹⁵⁾

Yang, en un meta análisis con un total de 11 estudios con 10.745 casos y 13.473 controles, Se calculó OR agrupado con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) para examinar las asociaciones, y se realizaron análisis de subgrupos según la etnia, cuyos resultados reportan que la asociación entre el polimorfismo IL-6 (-174 G / C) y el cáncer de próstata era ligeramente significativo bajo el homocigoto (CC vs. GG: OR, 3.43; IC del 95%, 1.01-11.71; P = 0.049) y modelos recesivos (CC vs. GG / GC: OR, 3.51; IC del 95%, 1.04-11.82; P = 0,042) en pacientes afroamericanos. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas en las poblaciones caucásicas, asiáticas o mixtas bajo los cinco modelos genéticos mediante estudios de estratificación para el origen étnico. Concluyendo que no había una asociación significativa entre el polimorfismo IL-6 (-174 G / C) y el riesgo de cáncer de próstata en pacientes caucásicos y asiáticos, mientras que el genotipo CC puede estar asociado con un mayor riesgo en los pacientes afroamericanos. ⁽¹⁶⁾

Te Wu et al, analizaron 167 muestras de biopsia de cáncer de próstata en términos de correlaciones de IL-6 y niveles de CD44 con características clínicas del paciente. Usando experimentos celulares y modelos de tumores ortotópicos, demostraron que hubo una correlación significativa entre Niveles de IL-6 y CD44 basados en pruebas in vitro de muestras clínicas. Bloqueo de la señalización de IL-6 / STAT3 atenuó la expresión de CD44, propiedades similares a CSC y comportamiento tumoral agresivo in vitro y en vivo. En conclusión, la expresión de CD44 se asocia significativamente con la agresividad tumoral en el cáncer de próstata y la activación de la señalización de IL-6 conduce a un microambiente adecuado para la inducción. de expresión de CD44. Según éste estudio, la reducción de la carga tumoral se asoció con IL-6 atenuada señalización y rechazo tumoral aumentado en el microambiente, lo que podría mediar el beneficio de adopción clínica con terapia local agresiva. ⁽¹⁷⁾

Jemaa et al, En un estudio con 45 pacientes, 27 de ellos con hiperplasia prostática benigna (HPB) y 18 con cáncer de próstata (CP), realizado a través de un análisis inmunohistoquímico. Obtuvieron como resultado que en pacientes con HPB y CP con niveles elevados de PSA en suero, la IL-1 α fue la citocina proinflamatoria más expresada en el subgrupo (PSMA +, PSA-). Sin embargo, la mayoría de las muestras del subgrupo (PSMA +, PSA +) tuvieron inmunoreacción positiva a IL-6. En muestras de PC con niveles séricos de PSA de 4–20 ng / ml

o > 20 ng / ml, la inmunorreacción al TNF- α se observó solo en el subgrupo (PSMA +, PSA +). Curiosamente, varias combinaciones de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 α y TNF- α) mostraron que la coexpresión de PSMA tisular y PSA era concomitante con altas inmunorreacciones a (IL-6 +, TNF- α), (IL-6 +, IL-1 α +) y (IL-1 α +, TNF α) en pacientes con HPB y CP. El subgrupo (PSMA, PSA) que carece de expresión de PSA tisular mostró una alta immunoexpresión del perfil (IL-6 +, TNF- α). Las combinaciones de (IL-6-, TNF- α) y (IL-6-, IL-1 α) estuvieron ausentes en los subgrupos de HPB (PSMA +, PSA-) y (PSMA +, PSA +). Los resultados de este estudio subrayan la importancia del TNF- y destacan la interacción entre IL-6 e IL-1 α para generar un microambiente inflamatorio en los clones de próstata de conducción (PSMA, PSA). ⁽¹⁸⁾

Abbasabad et al, en un estudio realizado entre la región noreste de Irán y Azerbaiyán con una población total de 480 pacientes, 112 de ellos con cáncer de próstata (PCa) con edad media: 67,8 \pm 10,3 y 118 con hiperplasia prostática benigna (HPB) edad media: 68 \pm 7,8, y 250 sanos con edad media: 63 \pm 7,8 que representaron el grupo control, Después de la extracción de ADN, genotipado de IL-6 (rs1800795) se realizó utilizando PCR Taq Man y Discriminación alélica (ABI MGB), utilizando tubos recubiertos con EDTA, Almacenados a - 20° C. Los Resultados de este estudio revelan que la frecuencia del alelo G para rs1800795 del gen IL-6 fue del 74,1%, 68,6% y 67% en pacientes con PCa, pacientes con HPB y hombres sanos, respectivamente. Los grupos de PCa y control mostraron diferencias significativas (P = 0.030, OR = 1.73, IC 95%: 1.05-2.21). El genotipo GG fue más frecuente en el grupo de PCa, mientras que el genotipo GC fue más común en la HPB en comparación con otros grupos. Este estudio identificó IL-6 -174G > C (rs1800795) como un predictor significativo de susceptibilidad para cáncer de próstata y metástasis óseas en una población del noroeste de Irán. ⁽¹⁹⁾

Zhang et al, En un metaanálisis donde participaron un total de 20 publicaciones que constaban de 15.033 casos y 17.655 controles. Se observó asociación significativa en la población general con respecto a los polimorfismos IL-6 -592G.C (G vs C: OR = 0.1.30, IC 95% = 1.13-2.52; GG vs CC: OR = 1.81, IC 95% = 1.31-2.52; GG vs GC + CC: OR = 1.33, IC 95% = 1.02-1.75; GG + GC vs CC: OR = 1.41, IC 95% = 1.09-1.83). En los análisis estratificados por etnia, se encontraron asociaciones significativas entre los asiáticos (GG vs CC: OR = 1.89, IC 95% = 1.34-2.66; GG + GC vs CC: OR = 1.43, IC 95% = 1.09-1.87) y la población de raza negra (GC

vs CC: OR = 0.20, IC 95% = 0.05-0.82) en comparación con los hombres caucásicos. Del mismo modo, hubo asociaciones notables en casi todos los demás subanálisis, como los tipos de cáncer, las fuentes de control, los métodos genotipados y los tamaños de muestra. Sin embargo, no se identificaron asociaciones significativas entre ninguno de los polimorfismos IL-6 -174G.C con cáncer del sistema urinario, excepto en la población asiática (G vs C: OR = 0.81, IC 95% = 0.70-0.95; GG vs CC: OR = 0.51, IC 95% = 0.35-0.74; GC vs CC: OR = 0.49, IC 95% = 0.33-0.72; GG + GC vs CC: OR = 0.50, IC 95% = 0.35-0.72; respectivamente). Este metaanálisis presenta una visión relativamente completa de las asociaciones entre el polimorfismo de IL-6 y el riesgo de cáncer del sistema urinario. ⁽²⁰⁾

Liu et al, en un metaanálisis con un total de 13132 casos y 15282 controles fueron finalmente incorporados al presente estudio. Se detectó un aumento del riesgo del polimorfismo en el subgrupo afroamericano bajo CC versus GG y CC versus GG + GC (OR 3.43, IC 95% 1.01-11.71; OR 3.51, IC 95% 1.04-11.82). De este metaanálisis se logra determinar la susceptibilidad al cáncer de próstata con la presencia del polimorfismo IL-6 (rs 1800795) en hombres afroamericanos. ⁽²¹⁾

Wang et al, en un metaanálisis con un total de seis estudios de casos y controles que incluyeron 2237 pacientes y 1754 controles cuyos resultados mostraron una asociación significativa entre el polimorfismo IL-6 -572G / C y el riesgo de cáncer de próstata (CC vs GG: OR = 0,49, 95% IC = 0.37-0.65; CG vs GG: OR = 0.71, IC 95% = 0.58-0.87; el modelo dominante: OR = 0.65, IC 95% = 0.54-0.79; el modelo recesivo: OR = 0.70, IC 95% = 0.58-0.85). En los análisis estratificados por etnia, encontraron asociaciones significativas entre las poblaciones asiáticas. Sin embargo, no se encontró asociación significativa en las poblaciones caucásicas. Esta investigación demostró que el polimorfismo -572G / C del gen IL-6 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata en los asiáticos. ⁽²²⁾

Objetivos:

Objetivo General

Determinar si el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas, clínicas y factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer próstata
2. Determinar la distribución de los genotipos del polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) en pacientes con cáncer de próstata y en individuos aparentemente sanos.
3. Correlacionar las posibles asociaciones entre los genotipos *IL6* -174 G>C con la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo asociados con cáncer próstata

Aspectos éticos

Esta investigación se inscribió dentro de las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos postuladas en la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964) con su más reciente revisión realizada en Brasil (2013) por la Asociación Médica Mundial (AMM) en la que se formularon una serie de normas basadas en la conducta ética del médico y dirigidas a proteger la integridad del sujeto de estudio. ⁽²³⁾

En tal sentido, el presente trabajo se rige bajo los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia promulgados en dicha declaración ⁽⁸⁾. De allí que, se le explicó a cada paciente los objetivos del estudio y los procedimientos a realizarse; de acuerdo a la información suministrada, decidiendo su participación través de la firma del consentimiento informado. Los estudios fueron realizados por médicos residentes de postgrado de Urología del Hospital del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño” y supervisados por médico especialista adjunto del área, así mismo la investigación fue aprobada por el comité de bioética de este centro asistencial con la finalidad de cumplir con las normas estipuladas para el estudio.

MÉTODOLOGIA

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, orientado en determinar si el polimorfismo polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata presentes en pacientes con diagnóstico de dicha patología

pertenecientes a la consulta externa del servicio de Urología en un centro de cuarto nivel Hospital General del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”

Población y muestra

En el estudio se incluyeron pacientes mayores de edad, no emparentados, con un rango de edad comprendido entre 45 y 80 años.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 45 años.
- Pacientes con diagnóstico anatómopatológico de adenocarcinoma de próstata

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidades incapacitantes graves (ej. Enfermedades psiquiátricas o daño cerebral de origen estructural), drogadicción y/o alcoholismo que condicionen una inadecuada recolección de los datos requeridos.

Todos los individuos participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado, el cual fue aprobado por el Comité de Bioética del “Hospital General Dr. Miguel Pérez Carreño”

Procedimientos

1. Se procedió a identificar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del presente trabajo evaluando las características clínicas más importantes.
2. Revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que acudieron a la consulta de Urología del IVSS Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
3. Obtención de muestras de sangre venosa los cuales fueron dispuestos en tubos de ensayo con EDTA y resguardo en refrigeración para su posterior análisis en la Sección Inmunogenética, Laboratorio de Fisiopatología del Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).
4. Con la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Excel, los datos fueron ordenados de tal manera que permitió su análisis y posterior elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.

Extracción de ADN genómico por el método de Bunce

El ADN genómico se obtuvo a partir de 5 mL de sangre periférica utilizando EDTA como anticoagulante y se extrajo mediante el método con solvente orgánico (Bunce 2000). El procedimiento es el siguiente:

La muestra de sangre periférica con anticoagulante se centrifugo por 10 minutos a 1000 g para obtener los leucocitos (capa blanca), éstos fueron lavados con 10 mL de buffer de lisis de células rojas (RCLB: Red Cell Lysing Buffer) y se agito por inversión. Se centrifugo nuevamente por 10 minutos a 1000 g, se descartó el sobrenadante y se repitió el lavado con RCLB hasta que el precipitado de leucocitos quedo en blanco. El precipitado se Re-suspendió el precipitado en 3 mL de buffer de lisis nuclear (NLB: Nuclear Lysing Buffer) y se dejó en baño a 56°C hasta que se disolvió el precipitado. Una vez disuelto, se añadió 1 mL de cloruro de sodio (NaCl 5,25 M), se agito en vórtex, se añadió 2 mL de cloroformo, agito nuevamente hasta formar una solución lechosa, se centrifugo por 20 minutos a 1000 g. Luego con una pipeta de polipropileno se aspiró el ADN (fase acuosa) y se transfirió a un tubo de polipropileno de 50 mL. A la fase acuosa se le añadió 2 volúmenes de etanol 95 % frío, se roto el tubo hasta que el ADN precipito, se atrapo la malla de ADN con una pipeta de polipropileno y transfirió a un tubo de 1,5 mL estéril. El ADN se lavó con etanol 70 % y se centrifugo por 5 minutos a máxima velocidad, se retiró el etanol. Finalmente, se re-suspendió el ADN en buffer TE 1X.

Ajuste de concentración del ADN genómico

La concentración de ADN se determinó por lectura de la densidad óptica (DO), midiendo la absorbancia a 260 nm y a 280 nm de cada muestra (2 µL). Para ello, se utilizó un espectrofotómetro de micro-volumen (NanoDrop™ 2000). La concentración del ADN (µg/mL) se determinó a través de la siguiente fórmula:

$$[\text{ADN}] \text{ doble cadena} = 50 \mu\text{g/mL (Factor constante)} \times \text{DO } 260\text{nm}$$

$$1\text{DO}260\text{nm} = 50 \mu\text{g de ADN/mL}$$

Se calculó el índice = $\text{DO}260\text{nm}/\text{DO}280\text{nm}$ (este debe ser mayor de 1,7) y se ajustó a la concentración de ADN a 200 µg/mL

Evaluación de la calidad e integridad del ADN

La calidad del ADN genómico ajustado se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa al 0,7 % en TBE 1X (0,5 M Tris-HCL, 0,6 M ácido bórico, 10 mM EDTA-Na₂, pH=8,2) utilizando bromuro de etidio como colorante, a una concentración de 0,5 µg/mL, para su posterior visualización en un sistema de foto documentación (Bio-Rad. ChemiDoc® XRS). En cada pozo del gel se colocó 5 µL de ADN mezclado con 2 µL de buffer de carga y se utilizó como control 5µL del ADN del Fago Lambda (λ) sin digerir, a una concentración de 200 µg/mL (Promega). Las corridas electroforéticas se realizaron a 100 voltios durante 30 minutos.

Tratamiento estadístico propuesto

El tratamiento estadístico, se realizó con base al cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas. Estas frecuencias se calcularon mediante conteo directo. La significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, será estimada por la prueba de ji cuadrado (X^2) usando tablas de contingencia. Los valores de (p) obtenidos se corrigieron multiplicándolos por el número de comparaciones (corrección de Bonferroni) y se considerarán significativas cuando el valor de p sea menor a 0,05. Para estimar la posible asociación del polimorfismo del gen *IL6* con la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo asociados con cáncer de próstata, se calculará la razón de probabilidades (Odds Ratio: OR), con el correspondiente intervalo de confianza (95 %).

A través de la ficha de recolección de datos que se aplicó a cada paciente se lograron obtener datos epidemiológicos, antecedentes personales, síntomas y hábitos psicobiológicos

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos

Este estudio contó con la participación del residente de tercer año del postgrado del servicio de Urología; José Haddad quien se encargó de realizar la toma de muestras para determinación del gen y determinar el polimorfismo causal involucrado.

Recursos materiales

- a) Área física del servicio de Urología del Hospital Central del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”,
- b) Infraestructura y materiales especiales del IVIC
- c) Digitación e impresión de textos
- d) Fotocopias
- e) Papelería
- f) Encuadernación
- g) Imprevistos y varios

RESULTADOS

RESUMEN METODOLOGICO Y ESTADISTICO DE RESULTADOS

Para analizar los datos obtenidos en esta investigación, que tuvo como objetivo principal determinar si el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata, se utilizaron técnicas de la Estadística Descriptiva e Inferencial mediante el uso del Programa Estadístico Computarizado IBM – SPSS versión 21, para describir las características demográficas, clínicas y factores de riesgo, determinar la distribución de los genotipos y alelos y correlacionar las posibles asociaciones entre los genotipos *IL6* -174 G>C con la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo asociados con cáncer próstata, a través de cuadros, gráficos, porcentajes, frecuencias y cálculo de algunas medidas descriptivas de tendencia central y variabilidad, así como también la Prueba del Chi – Cuadrado (X^2) para una muestra (unidimensional), con el propósito de determinar si el polimorfismo estudiado confiere o no susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata.

Este estudio, fue abordado metodológicamente como una investigación de campo, con un nivel descriptivo - correlacional y un diseño no experimental de corte transversal y se llevó a cabo con una muestra de cien (100) de pacientes, con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, pertenecientes a la consulta externa del servicio de urología del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Caracas. Distrito Capital. Periodo: Enero – Octubre 2019, quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes de la muestra tenían edades comprendidas entre 48 y 88 años, con un promedio de 68,37 años y desviación estándar de $\pm 8,91$ años, distribuidos por grupos etarios de la manera siguiente: menores de 50 años (2 participantes); entre 50 y 59 años (8 participantes), entre 60 y 69 años (59 pacientes); entre 70 y 79 años (19 pacientes) y mayores de 69 años (12 participantes). De acuerdo a la raza hay un predominio de la raza negra, ya que la mayoría de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata de la muestra son de piel negra (67 participantes). Con respecto a la ocupación, se pudo observar que la mayoría de los participantes (35%), realizan actividades no profesionales (agricultores, obreros, taxistas, bomberos, herreros) y profesionales (docentes, periodistas, abogados, médicos, farmacéutas) (27%) (Tabla N° 1).

Con relación a las manifestaciones clínicas, se observó que en el 38% de los pacientes de la muestra no presentaron síntomas; no obstante, en el 39% de ellos se observó hematuria. De igual manera se pudo determinar que el 54% de la muestra fue categorizado como normal según su IMC. (Tabla N° 2)

En cuanto a los factores de riesgo se observó que la mitad de los pacientes (50%) tienen hábitos tabáquicos y 23% hábitos alcohólicos; el 47% de los pacientes no siguen una dieta rica en proteína, frutas y vegetales y el 41% de ellos tienen antecedentes familiares relacionados con cáncer (17 con CA de próstata) en padres y abuelos. Así mismo se observó, que el 37% han presentado, en el periodo de investigación, algún evento relacionado con ETS, ITU y prostatitis. (Tabla N° 3).

Con respecto al número de parejas sexuales de los pacientes, se pudo determinar que en promedio tienen aproximadamente 4 parejas sexuales por participantes (3,36), con una desviación estándar de $\pm 1,84$, para un mínimo de 1 y un máximo de 10 parejas sexuales, con una amplitud de 9 parejas sexuales, distribuidos de la siguiente manera: el 68% de ellos han tenido entre 1 y 3 parejas sexuales; el 26% entre 4 y 6 parejas y el 6% han tenido en su haber entre 7 y 10 parejas sexuales (Tabla N° 3)

En lo que se refiere a la frecuencia de las relaciones sexuales/semana, se pudo determinar que el promedio fue de 3,19 relaciones sexuales/semana, con una desviación estándar de 0,87, para un mínimo de 2 y un máximo de 5 relaciones sexuales/semana, distribuidos de la forma siguiente: el 67% de ellos tienen entre 2 y 3 relaciones sexuales por semana y el 23% entre 4 y relaciones sexuales/semana (Tabla N° 3)

Con respecto a la medición del grado de agresividad del cáncer de próstata de los pacientes de la muestra, se pudo determinar, que en el 16% de los participantes se registró una puntuación de 6 en la escala de Gleason (3 + 3) que es indicativo de categorización en Grupo de Grado 1 (cáncer de bajo grado). De igual manera, se pudo observar, que el 30% de la muestra se categorizaron en Grupo de Grado 2 (cáncer de mediano grado) con registros de puntuación de 7 (3 + 4) y el 17% de ellos también clasificados en Grupo de Grado 2 pero con puntuación de 7 (4 + 3), vale decir con cáncer de mediano grado un poco más agresivo que el anterior. Así mismo se pudo determinar, que el 11% de la muestra de pacientes de este estudio, registraron puntuaciones de 8 (4 + 4), categorizados en Grupo de Grado 4 (cáncer de alto grado). De similar

forma se observó, que el 15% de la representación muestral de esta investigación fueron categorizados en Grupo de Grado 5 (cáncer de alto grado) con puntuación de Gleason de 9 (4 + 5) y el 11% de ellos también clasificados en Grupo de Grado 5 pero con puntuación de 9 (5 + 4), vale decir con cáncer de alto grado con mayor probabilidad de diseminarse más agresivamente. (Tabla N° 4).

Importa señalar, que los pacientes categorizados en el Grupo de Grado 1, con puntuaciones de Gleason de 6 puntos (3 + 3), vale decir con cáncer de bajo grado, son en su mayoría: de raza blanca, con edades entre 60 y 69 años, profesionales y técnicos, con IMC normal, sin sintomatología, ni hábitos psicobiológicos, con dieta rica en proteínas, frutas y vegetales, sin antecedentes familiares con CA; mientras que los pacientes clasificados con Grupo de Grado 5, con puntuaciones de Gleason de 9 puntos (4 + 5) y (5 + 4), es decir con cáncer de alto grado, son en su mayoría: de raza negra, mayores de 70 años, no profesionales y comerciantes, con hematuria, que han presentado en cualquier momento ETS/ITU, con hábitos psicobiológicos, sin dieta rica en proteínas, frutas y vegetales, con antecedentes familiares con CA. Esta realidad señala, que los pacientes con cáncer de próstata categorizados con alto grado, están más expuestos a los factores de riesgos asociados con el desarrollo de CA de próstata.

Es preciso indicar, que en solo 84 pacientes de la muestra se realizó la distribución de los genotipos del polimorfismo -174 G>C (rs1800795), ya que, en 16 de ellos, no se pudo realizar en virtud de que, por diversas razones del proceso, sus muestras sirvieron para la extracción de la cadena del ADN, y de estos un total de 67 pacientes presentan el genotipo GG, quienes representan el 79,76%. Seguidamente en orden por peso porcentual se observó el genotipo GC, presente en un total de 13 de los pacientes estudiados, quienes conforman el 15,48% de la muestra y finalmente el genotipo CC observado en solo 4 pacientes de la muestra (4,76%). En cuanto a los alelos, se pudo determinar que el alelo G (87,5%) presenta la mayor frecuencia en los pacientes con cáncer de próstata, mientras que el alelo C fue observado solamente en el 12,5% de los sujetos de la muestra. Estos resultados indican, de primera mano, que polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata. (Tabla N° 5)

Para determinar de la confiabilidad y significancia estadística de la afirmación anterior, se utilizó la Prueba del Chi – Cuadrado (X^2) para una muestra (unidimensional) usando los

resultados, referido a las frecuencias genotípicas de la variante -174 G>C (rs1800795) del gen IL6 en los 84 pacientes con cáncer de próstata. En este procedimiento se someten a contraste las siguientes hipótesis:

Hipótesis Nula (Ho): el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (IL6) no confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata

Hipótesis Alterna (Ha): el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (IL6) si confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata

Para esta prueba se aplicó el Programa Estadístico Computarizado IBM – SPSS, última versión.

El valor de Chi – Cuadrado para las frecuencias genotípicas de la variante -174 G>C (rs1800795) del gen IL6, fue igual a **82,929**, con **2** grados de libertad, dio como resultado una significación asintóticas (bilateral) de **.000**, que resultó menor que **.01 (p < .01)**, esto indica que existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que se toma la decisión de aceptar la hipótesis Alterna (Ha) y concluir en forma general, que las frecuencias genotípicas de la variante -174 G>C (rs1800795) del gen IL6, si está relacionado con la condición actual del individuo (paciente con cáncer de próstata) con un nivel de confianza del **99%** y un margen de error del **1%**. Estos resultados indican que un individuo con el genotipo GG, tiene una tendencia probable estadísticamente significativa, de presentar cáncer de próstata mayor que la de un paciente con el genotipo GC ó CC. (Tabla N° 6)

El valor de Chi – Cuadrado para las frecuencias alélicas de la variante -174 G>C (rs1800795) del gen IL6, fue igual a **94,500**, con **1** grados de libertad, dio como resultado una significación asintóticas (bilateral) de **.000**, que resultó menor que **.01 (p < .01)**, esto indica que existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que se toma la decisión de aceptar la hipótesis Alterna (Ha) y concluir en forma general, que las frecuencias alélicas de la variante -174 G>C (rs1800795) del gen IL6, si está relacionado con la condición actual del participante (paciente con cáncer de próstata) con un nivel de confianza del **99%** y un margen de error del **1%**. Estos resultados indican que un individuo con el alelo G, tiene una tendencia probable estadísticamente significativa de presentar cáncer de próstata mayor que la de un paciente con el alelo C. (Tabla N° 7)

DISCUSION

Los resultados obtenidos permiten afirmar, con amplio criterio y basamento estadístico, que el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*), conjuntamente con los factores de riesgo (hábitos psicobiológicos, dieta, antecedentes familiares de CA, sintomatología, ETS/ITU) si le confiere al paciente susceptibilidad significativa al desarrollo de cáncer de próstata. Resaltando el riesgo del genotipo GG vs CC como en los estudios de Jureceková, Taheri y Abbasabad et al, a diferencia de los estudios de Liu y Wang et al que señalan mayor riesgo en el genotipo CC v GG

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se determinó que la distribución de los genotipos del polimorfismo -174 G>C (rs1800795) que presentan el genotipo GG representan el 79,76% del total de los pacientes estudiados, En cuanto a los alelos, se pudo determinar que el alelo G (87,5%) presenta la mayor frecuencia en los pacientes con cáncer de próstata, Estos resultados indican, de primera mano, que polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata.

Los resultados obtenidos permiten afirmar, con amplio criterio y basamento estadístico, que el polimorfismo -174 G>C (rs1800795) del gen de interleuquina-6 (*IL6*) conjuntamente con los factores de riesgo (hábitos psicobiológicos, dieta, antecedentes familiares de cáncer de próstata, sintomatología, ETS/ITU) si confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer de próstata

RECOMENDACIONES

Incrementar el tamaño de la muestra

Realizar estudios genéticos a los familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata

Dotar de recursos a los institutos de investigación

Fomentar la capacitación de personal en estudios genético

REFERENCIAS

1. García H. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Rev. Fac. Med.* 2018 Vol. 66 (3): 429-37
2. Anuario de Mortalidad de la República Bolivariana de Venezuela. 2014
3. Boletín De Incidencia Y Mortalidad del Cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de Cáncer en Venezuela, Año 2017
4. Sacca P. Eventos Moleculares En El Cáncer De Próstata. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad De Buenos Aires. 2017: 110-119
5. Peng X. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (15): 12351-12364
6. Chen CH. Role of interleukin-6 gene polymorphisms in the development of prostate cancer. *Genet Mol Res.* 2015; 14:13370–4
7. Chakraborty B. Interleukin-6 gene-174 G/C promoter polymorphism and its association with clinical profile of patients with multiple myeloma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017; (13): 402–07.
8. Jones S. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J.* 2001; 15:43–58
9. Browning L, Patel M. Bring E. Tawara K Jorcyk C. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Management and Research* 2018;10: 6685 – 6693

10. T. Hirano, K. Yasukawa, H. Harada, T. Taga, Y. Watanabe, T. Matsuda, *et al.* Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*, 324 (1986), pp. 73-76
11. Ataie-Kachoie P., Pourgholami M., Richardson D., Morris D. Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6) *J Clin Pathol* 2014;0:1–6.
12. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine. 40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*, 23 (2005), pp. 1-21
13. Jureceková J. The Role of Interleukin-6 Polymorphism (rs1800795) in Prostate Cancer Development and Progression. *Anticancer Research*. 2018; 38: 3663-3667
14. Taheri M. IL-6 Genomic Variants and Risk of Prostate Cancer. *Urol J*. 2018; 43-45
15. Liu et al. Prostate-specific IL-6 transgene autonomously induce prostate neoplasm through amplifying inflammation in the prostate and peri-prostatic adipose tissue *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:14
16. Yang et al. Association of interleukin-6 (-174 G/C) polymorphism with the prostate cancer risk: A meta-analysis. *Biomedical Reports* 2014; 2: 637-643
17. Te Wu et al. Effect of Tumor Burden on Tumor Aggressiveness and Immune Modulation in Prostate Cancer: Association with IL-6 Signaling *Cancers* 2019; 11, 992
18. Jemaa A. et al, Cytokine profiling identifies an interaction of IL-6 and IL-1 α to drive PSMA-PSA prostate clones. *Immunobiology* (2016) 1-8
19. Abbasabad et al, An Interleukin-6 Single Nucleotide Polymorphism and Susceptibility to Prostate Adenocarcinoma and Bone Metastasis in an Iranian Population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018; 19: 1717-1720

20. Zhang et al, Association between *interleukin-6* polymorphisms and urinary system cancer risk: evidence from a meta-analysis *OncoTargets and Therapy* 2016; 9: 567-577.
21. Liu et al. Meta-analysis of the role of IL-6 rs1800795 polymorphism in the susceptibility to prostate cancer *Medicine* (2017) 96:11
22. Wang et al, Interleukin-6 gene -572G/C polymorphism and prostate cancer risk. *African Health Sciences*; 2018; 18: 267-272
23. Pautas éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. ISBN 92 9036 056 9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1993, Ginebra, pp.53-56

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (IL6)
Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA**

ENERO-OCTUBRE DE 2019
POSTGRADO DE UROLOGÍA

CEDULA	EDAD
IMC	RAZA
LOCALIDAD	OCUPACION
DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO	

1.Sintomas	
• Hematuria	
• Dolor	
• Pérdida de peso	
2.Hábitos Psicobiológicos	
• Cigarrillo	
• Alcohol	
• Dieta Rica en Proteínas, Frutas y Vegetales	
• Frecuencia de Relaciones sexuales semanales	
• Número de Parejas Sexuales	
3. Antecedentes Familiares de Cáncer	SI No
4. Infeccioso:	
• Enfermedades de Transmisión Sexual	
• Prostatitis	
• Infecciones Urinarias	

ANEXO 2

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL MIGUEL PÉREZ CARREÑO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ acudo el día ____ del año ____ a las ____ al HMPC, en la cual se me hace del conocimiento, de forma clara y sencilla, sobre la investigación llevada por el **Programa de Postgrado en Urología** de la Universidad Central de Venezuela, bajo la responsabilidad del Dr. José Haddad (Residente de tercer año), titulada: **“POLIMORFISMO -174 G>C (rs1800795) DEL GEN DE INTERLEUQUINA-6 (IL6) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER DE PRÓSTATA”**. En este sentido, acuerdo participar voluntariamente en el desarrollo de la misma.

Estoy consciente de que:

- Mi participación como paciente y sujeto de estudio consistirá en manifestar los signos y síntomas; así como también, suministrar la información requerida por el investigador en relación a los antecedentes personales asociados.
- La información suministrada al investigador será utilizada única y exclusivamente para los propósitos de esta investigación.
- El investigador ha garantizado confidencialidad en cuanto a mi identidad; así como, a la información relacionada con mi persona y al diagnóstico realizado durante mi participación en el estudio mencionado.

En conformidad con lo expuesto firman el presente consentimiento en Caracas, a los _____ días del mes de _____ de _____

Participantes

Cédula de Identidad

Firma

Paciente

Investigador

TABLA N° 1

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES, CON DIAGNÓSTICO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2019), DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS SOCIO – DEMOGRAFICAS

CARACTERISTICAS SOCIO - DEMOGRAFICAS	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD (68,37 ± 8,91)	MENOR DE 50 AÑOS	2	2%
	DE 50 A 59 AÑOS	8	8%
	DE 60 A 69 AÑOS	59	59%
	DE 70 A 79 AÑOS	19	19%
	MAYOR DE 79 AÑOS	12	12%
RAZA	BLANCA	33	33%
	NEGRA	67	67%
OCUPACION	PROFESIONAL	27	27%
	TECNICO	21	21%
	NO PROFESIONAL	35	35%
	COMERCIANTE	17	17%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR EL AUTOR (2020)

TABLA N° 2

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES, CON DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2019), DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS CLINICAS

CARACTERISTICAS CLINICAS	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SINTOMAS	SIN SINTOMAS	38	38%
	HEMATURIA	39	39%
	DOLOR	7	7%
	PERDIDA DE PESO	16	16%
IMC (23,40 ± 2,99)	INFRAPESO	6	6%
	NORMAL	54	54%
	SOBREPESO	40	40%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR EL AUTOR (2020)

TABLA N° 3

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES, CON DIAGNÓSTICO ANATÓMOPATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2019), DE ACUERDO A LOS FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CIGARRILLO	SI	50	50%
	NO	50	50%
ALCOHOL	SI	23	23%
	NO	77	77%
DIETA RICA EN PROTEINAS, FIBRAS Y VEGETALES	SI	53	53%
	NO	47	47%
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CA	NO	59	59%
	CA DE MAMA	23	23%
	CA DE PROSTATA	17	17%
	CA DE COLON	1	1%
PARENTESCO	SIN ANTECEDENTES	59	59%
	ABUELA	14	14%
	ABUELO	4	4%
	MADRE	6	6%
	PADRE	14	14%
	TIA	3	3%
ETS/ITU	NO	63	63%
	PROSTATITIS	5	5%
	ITU	18	18%
	ETS	14	14%
N° DE PAREJAS SEXUALES (3,36 ± 1,84)	1 - 3	68	68%
	4 - 6	26	26%
	7 - 10	6	6%
FRECUENCIA RELACIONES SEXUALES/SEMANA (3,19 ± 0,87)	2 - 3	67	67%
	4 - 5	23	23%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR EL AUTOR (2020)

TABLA N° 4

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES, CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, PERTENECIENTES A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE UROLOGÍA DEL HOSPITAL “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2019), SEGÚN GRADO DE AGRESIVIDAD DEL CANCER

PUNTUACION	GRADOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
6	(3 + 3)	16	16%
7	(3 + 4)	30	30%
	(4 + 3)	17	17%
8	(4 + 4)	11	11%
9	(4 + 5)	15	15%
	(5 + 4)	11	11%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR EL AUTOR (2020)

TABLA N° 5

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DE LA VARIANTE 174 G>C (rs1800795) del gen IL6 EN PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA

IL6-174 G/C		INDIVIDUOS
		PACIENTES (CON CADE PROSTATA)
GENOTIPOS	GG	67 (79,76%)
	GC	13 (15,48%)
	CC	4(4,76%)
TOTAL		84 (100%)
ALELOS	G	147 (87,5%)
	C	21 (12,5%)
TOTAL		168 (100%)

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR EL AUTOR (2020)

TABLA N° 6

PRUEBA DEL CHI – CUADRADO (X^2) PARA UNA MUESTRA (UNIDIMENSIONAL) USANDO LOS RESULTADOS, REFERIDO A LAS FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE LA VARIANTE -174 G>C (RS1800795) DEL GEN IL6 EN LOS 84 PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

GENOTIPO	N observado	N esperado	Residual
GG	67	28	39
GC	13	28	-15
CC	4	28	-24
Total	84		

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE

	GENOTIPO
Chi-cuadrado	82,929
g l	2
Sig. Asintótica.	,000

TABLA N° 7

PRUEBA DEL CHI – CUADRADO (X^2) PARA UNA MUESTRA (UNIDIMENSIONAL) USANDO LOS RESULTADOS, REFERIDO A LAS FRECUENCIAS ALELICAS DE LA VARIANTE -174 G>C (RS1800795) DEL GEN IL6 EN LOS 84 PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

ALELOS	N observado	N esperado	Residual
G	147	84	63
C	21	84	-63
Total	168		

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE

	GENOTIPO
Chi-cuadrado	94,500
g l	1
Sig. Asintótica.	,000