

Asociación entre polimorfismos de Glutathion s-transferasa y cáncer cérvico uterino

Association between polymorphisms of Glutathione s-transferase and cervical cancer

Danay Heredia Ruiz, Manuela Herrera Martínez, Douglas Fernández Caraballo, Lázara Gladys López Ocampo

Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: entre los factores de riesgo que favorecen la aparición de las lesiones cérvico uterinas, se encuentran la infección por virus de papiloma humano, la promiscuidad, el uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar. No obstante, varias investigaciones refieren que los polimorfismos genéticos podrían contribuir al desarrollo y progresión del cáncer cérvico uterino.

Objetivo: identificar en la bibliografía revisada, la frecuencia de asociación de los polimorfismos de Glutathion s - transferasa con el cáncer cérvico uterino y con factores de riesgo que inciden en la patología.

Métodos: se realizó una extensa revisión de la literatura especializada a través de los buscadores en base de datos de PubMed, EBSCO, NCBI y BVS.

Resultados: se constató la variabilidad en los reportes de las frecuencias alélicas de los genotipos GSTM1 y T1 en distintas poblaciones. Se corroboró en varios estudios revisados el hallazgo de asociación entre los genotipos GSTM1 y T1 nulos y cáncer cérvico uterino y, de igual forma con el consumo de tabaco y anticonceptivos orales por tiempo prolongado.

Conclusiones: la bibliografía sobre el tema pone en evidencia que los genes que codifican la enzima Glutathion s - transferasa intervienen en la protección celular contra los efectos citotóxicos, de manera que cuando éstos presentan alteración se afecta la actividad enzimática, lo que predispone a una mayor susceptibilidad al cáncer.

Palabras clave: cáncer cérvico uterino; polimorfismo genético; glutatión S-transferasa.

ABSTRACT

Introduction: Among risk factors that lead to uterine cervix lesions we can find the human papilloma virus infection, promiscuity, use of oral contraceptive and smoking habit. However, several researches refer that genetic polymorphism could be related to the development and progression of the uterine cervix cancer.

Objective: Identify the association of glutathione S- transferases polymorphism with uterine cervix cancer and risk factors relate with this disease, in the revise bibliography.

Method: An extensive review was made of the specialized literature using web search in database PubMed, EBSCO, NCBI and BVS.

Result: The variability of the allelic frequency of the GSTM1 and T1 genotypes in different populations was confirmed. Besides the association between null GSTM1 and T1 with uterine cervix cancer was corroborated. In addition, this association with smoking habit and the use of oral contraceptive for long time was corroborated.

Conclusions: Consulted bibliography shows that genes encoding glutathione S- transferases enzyme contribute to the cellular protection against cytotoxic effects, therefore, alterations in these genes affect the enzymatic activity lead to a major susceptibility to suffer cancer.

Keywords: uterine cervix cancer, genetic polymorphism, glutathione S- transferases.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino (CCU) está considerado la segunda causa de mortalidad femenina en el mundo, con unas 300 000 defunciones al año. Alrededor del 80 % de los casos se presentan en países subdesarrollados. En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud del 2016¹ y a pesar del Programa de Detección Precoz, se considera la quinta causa de mortalidad por tumores malignos en la mujer, con 512 muertes reportadas, para una tasa de $9,1 \times 100\,000$ habitantes.

Casi todos los casos de CCU (99,8 %) se deben a tipos específicos de un virus ADN tumoral transmitido por vía sexual, denominado Virus del Papiloma Humano (VPH). El enlace entre el VPH y el CCU fue demostrado a principios de los años 80's por el Dr. Harald Zur Hausen² a través de experimentos de hibridación, donde comprobó que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer de cérvix, contienen genomas del virus.

Se han descrito más de 150 tipos de VPH, cuyas manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de lesiones proliferativas en piel y las mucosas orales, laríngea y del tracto anogenital, donde al menos veinte muestran tropismo por el tracto anogenital.³

La infección por el VPH en la mujer con determinados tipos que se consideran de alto riesgo oncogénico, resulta determinante en la progresión de las lesiones intraepiteliales y en la aparición del CCU. Entre los considerados de alto riesgo oncogénico se pueden citar los tipos: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82. Los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72 y 81 se

les atribuye un bajo riesgo oncogénico. Se ha descrito que los virus 6 y 11, son los que comúnmente colonizan la piel y mucosas formando las lesiones verrugosas. Los tipos 16 y 18 tienden a ser más oncogénicos y conllevan a lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix.⁴

Estudios genéticos sugieren que los factores ambientales también contribuyen a la persistencia de la infección del VPH y que pueden influir en la progresión del CCU por varias vías. Las variables que pueden conducir al cáncer incluyen el fallo en los genes de inmunidad por una estructura celular anormal, alteraciones patogénicas de la estructura genética y mecanismos de acción asociados, así como los efectos del riesgo ambiental y la activación de la expresión de los genes que promueven el crecimiento tumorigénico.⁵ Estos cambios son posibles precursores de cáncer; sin embargo, aún no explican completamente el desarrollo eventual o la supresión de éste.

El estudio de amplias regiones genómicas a través de los análisis de ligamiento, permite encontrar genes candidatos en enfermedades de determinación compleja.⁷

La tendencia actual en la realización de estudios de susceptibilidad individual a las infecciones es la evaluación de polimorfismos en diferentes enzimas que participan de esos procesos metabólicos; ya que se han logrado identificar polimorfismos que confieren una mayor o menor susceptibilidad a determinada situación.⁸ Es por ello que nuestro objetivo está encaminado a identificar en la bibliografía revisada, la frecuencia de asociación de los polimorfismos de Glutathion s-transferasa (GSTs) con el cáncer cérvico uterino y con factores de riesgo que inciden en la patología.

MÉTODOS

La actualización del tema se realizó en el año 2017 a través de una revisión bibliográfica en las bases de datos pertenecientes a los sitios web PubMed, EBSCO, NCBI y BVS sin restricción de lenguas. La mayoría de los artículos analizados provienen de investigaciones originales y revisiones publicadas en el periodo comprendido entre 2012 y 2016. Entre los criterios de búsqueda se encuentran: "polimorfismos genéticos en cáncer cervical", "glutathion S-transferasa", "GSTT1 y GSTM1", "asociación GST + cáncer cérvico uterino" y "factores de riesgo + cáncer cérvico uterino". La literatura fue exhaustivamente analizada y los aspectos que resultaron de interés son expuestos en el texto con la acotación bibliográfica correspondiente.

ASPECTOS GENERALES DEL POLIFORMISMO GENÉTICO

El polimorfismo genético podría definirse (*Ford* 1945), como la existencia de más de un alelo normal en un locus, siempre que esté presente en la población con una frecuencia de al menos 1 %. Su ocurrencia puede deberse a variaciones en la secuencia del ADN, en la secuencia de aminoácidos, en la estructura cromosómica o en los rasgos fenotípicos. El término polimorfismo, desde el punto de vista de la genética médica, alude a una variación que aunque no causa enfermedad, puede predisponer a la misma. Esto lo diferencia del término "mutación" que también alude a variación (genética, cromosómica o epigenética) pero que si es causa de enfermedad.⁵ Teniendo en cuenta algunos índices de susceptibilidad (metabolismo de carcinógenos y daño genético) a una exposición dada, una persona puede ser de

diez a cientos de veces más susceptible al cáncer que otra. Esto podría acarrear ciertas implicaciones en el asesoramiento del riesgo frente al cáncer.⁹

Los polimorfismos que se han investigado en varios genes susceptibles al cáncer junto con los tipos de VPH en la carcinogénesis cérvico uterina provienen principalmente de exfoliación de muestras de células cervicales en líneas celulares de carcinomas escamosos en humanos. Siendo los más estudiados, el MTHFR, las isoformas GSTT1 y GSTM1 del Glutation S-transferasa (GST) y el gen FAS promotor del -670 junto con algunos tipos de VPH. No obstante, otros SNPs como el MDM2-SNP309, el PRDX3 y el RPS19 también han sido reportados.¹⁰

Por interés particular de la investigación, nos referiremos específicamente a los polimorfismos de las isoformas GSTM1 y GSTT1 de la enzima GST y su asociación con factores de riesgo relacionados al CCU.

Glutation s-transferasa

La GST, es una gran familia de enzimas presentes en todos los organismos aeróbicos. De acuerdo a su localización celular, se clasifican en citosólicas, mitocondriales y microsomales. Están clasificadas en ocho clases distintas (alpha, mu, pi, omega, sigma, theta, zeta, y kappa) y expresadas en las células del hígado, pulmón, corazón, intestino, eritrocitos y linfocitos. La familia citosólica es la más compleja y la más ampliamente estudiada, la cual ha sido asignada en cinco clases distintas: GSTA (α), GSTM (μ), GSTP (π), GSTT (θ) y GSTO (ω). Sus genes se encuentran localizados en los cromosomas 6p12, 1q13.3, 11q13, 22q11.2, y 10q24.3, respectivamente.¹¹

Cada una de las clases de GST presentan distintas isoformas codificadas por varios genes: la clase α está codificada por GSTA1, GSTA2, GSTA3 y GSTA4. La clase π por el gen GSTP1, mientras que la clase θ consiste de dos genes como GSTT1 y GSTT2. De igual forma, la clase μ esta codificada por cinco genes que constituyen las isoformas GSTM1, GSTM2, GSTM3, GSTM4 y GSTM5.¹²

La clase μ del GSTs codifica para el gen GSTM1 que está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13.3) del humano. Presenta diversos tipos de polimorfismos que han sido caracterizados, los cuales incluyen cambios en una sola base nitrogenada que originan los alelos GSTM1*A y GSTM1*B, duplicaciones del gen GSTM1*1 \times 2 y una deleción que da origen al genotipo identificado como GSTM1*0 o alelo nulo.

Estudios realizados en poblaciones caucásicas demuestran que la deleción del gen GSTM1, que ocurre por una recombinación desigual entre dos regiones altamente conservadas de 4,2 Kb que se ubican en los extremos 5' y 3' del gen respectivamente, lleva a la pérdida de un segmento de aproximadamente 18 Kb. La recombinación se produce por la unión de los dos segmentos repetidos que flanquean el gen, específicamente en una región "hot spot" de aproximadamente 23 Kb que no codifica para proteína.¹³ Esta deleción de GSTM1 se caracteriza por una deficiencia de la enzima en los individuos y es un polimorfismo poco frecuente comparado con los cambios de una sola base en el genoma, por lo cual se ha convertido en el objeto de estudio de muchas investigaciones.

Por otra parte, la clase θ del GSTs codifica para el gen GSTT1, el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.23) del humano y que muestra también una deleción debida a un proceso de recombinación homóloga entre dos segmentos de aproximadamente 18 Kb los cuales se encuentran flanqueando a GSTT. Cuando

se produce la delección, se forma entonces un segmento conocido como H0 que difiere en algunos nucleótidos de las dos secuencias homólogas que se están fusionando.¹⁴ Este polimorfismo en estado homocigoto (genotipo nulo o vacío) lleva a la pérdida total de la actividad enzimática y es detectado por la ausencia del fragmento que corresponde al gen una que vez se amplifica mediante PCR la región donde se encuentra.

Los genes que codifican la enzima GST intervienen en la protección celular contra los efectos citotóxicos, jugando un rol importante en la conjugación del glutatión con los productos de peroxidación lipídica endógenos e inactivación de hidroperóxidos orgánicos por vía de la actividad del glutatión peroxidasa selenio-independiente. Además, protege las células de los efectos deletéreos del estrés oxidativo. De esta forma, cuando los genes GSTM1 y GSTT1 exhiben un polimorfismo de delección homocigótica heredable, se asocia con una ausencia de actividad de la enzima. Por este motivo, los individuos con este polimorfismo son considerados a tener un riesgo incrementado de malignidades debido a su reducida eficiencia en la protección contra carcinógenos ambientales, agentes quimioterapéuticos y especies reactivas del oxígeno.¹¹

Han sido reportadas alteraciones en ambos genes que afectan la actividad de la enzima GST. Esto produce un incremento de la inestabilidad genómica que predispone susceptibilidad a varios cánceres;¹⁵ entre los que se incluyen: piel, páncreas, hígado, ovario, vejiga, pulmón, mama, cabeza y cuello, cérvix, y próstata, entre otros.

Variabilidad de las frecuencias alélicas

Han sido varios los estudios realizados en poblaciones diferentes para conocer el rol de los polimorfismos presentes en los genes de las GST. En muchos casos resultan contradictorios por la variabilidad de las frecuencias alélicas.¹⁶ Estas variaciones podrían deberse a la distribución de los genes de detoxificación en la población, influenciada por patrones geográficos específicos; a las diferencias étnicas basada en la mezcla que se presenta en las distintas poblaciones o como factor contribuyente el número limitado de muestras que son posibles determinar.

Al estudiar genotipos de GSTs en distintas poblaciones, se ha observado diferencias significativas en las frecuencias alélicas. Para el genotipo nulo de GSTM1, el promedio de las frecuencias oscila entre 50 % y 58 % en varias poblaciones caucásicas, 49 % a 63 % en asiáticos y de 20 % a 33 % en grupos africanos. Con respecto al alelo nulo de GSTT1, se reporta una menor frecuencia en caucásicos (27,6 %) y significativamente mayor en asiáticos (64,4 %). *Buchard y otros*¹⁷ encontraron que la distribución en la población danesa fue significativamente diferente en comparación con las encontradas en los individuos de Somalia y Groenlandia, mientras que entre las dos últimas no hubo diferencia significativa. En un estudio realizado por *Nazzeri*¹⁸ en siete poblaciones iraníes, se observó que la frecuencia del genotipo GSTM1 nulo osciló entre 43,8 % y 53 %. Mientras que para el genotipo GSTT1 nulo estuvo entre 17 % y 29,3 %. Al estudiar los grupos étnicos, se constató que los luros mostraron la más baja frecuencia del genotipo GSTT1 nulo, mientras que los persas mostraron la frecuencia más alta. Sin embargo, no se constataron diferencias significativas al estudiar las frecuencias de cada genotipo (GSTM1 nulo y GSTT1 nulo) entre las poblaciones. En cuanto a diferencias intraétnicas, *Thoudam*¹⁹ encontró que la frecuencia de los alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 es más alta en la población del noreste de India. Sus porcentajes van desde 32,7 % a 41,9 %, respectivamente comparada con las reportadas para las poblaciones del centro (12,4 % y 35,4 %), norte (19 % y 12 %) y del sur (16,8 %

y 30,3 %) del país. Esta diferencia también fue observada cuando se compararon las frecuencias obtenidas de la combinación de ambos polimorfismos en las poblaciones. La distribución de los polimorfismos en las GST en el noreste de India podría explicarse si se tienen en cuenta la diferencia de razas, culturas y lenguas dada por la mezcla de varias tribus nativas y emigrantes de países del sureste asiático en relación con el resto de la población.

De esta manera, puede referirse que las frecuencias del genotipo GSTM1 nulo varía desde 38 % a 67 % en Europa, del 33 % al 63 % en Asia, del 16 % al 36 % en África sub-Sahariana, de 49,7 % en Bahraini, 52,5 % en Líbano, y 49 % en Austria. Aproximadamente la mitad de la población caucásica presenta una delección homocigótica para el alelo GSTM1 nulo que conduce a fallas en la expresión de la enzima.

Los estudios acerca de la frecuencia de los polimorfismos en las GST en América aún son insuficientes. Sin embargo, se ha reportado que la frecuencia del alelo nulo de GSTM1 en nativos de Latinoamérica va desde 0 % a 43 %. Las frecuencias del alelo nulo de GSTT1 en Sur América van de 0 % a 38,2 %, al ser más bajas que las encontradas en población asiática.¹⁹ Un reporte realizado por *Gattás y otros*²⁰ en población brasileña, refirió que las frecuencias de los genotipos GSTM1 nulos fueron significativamente mayores en los blancos (55,4 %), que entre mulatos (41,4 %) y los negros (32,8 %) de Sao Paulo o los sujetos de Bahía en general (35,7 %). Sin embargo, no se reportó la distribución estadísticamente significativa entre ningún grupo no blanco; mientras que la distribución del genotipo GSTT1 nulo entre los grupos tampoco difirió significativamente.

Conociendo la variedad de razas, la mezcla de etnias y la distribución geográfica de las Américas, se hace necesario tipificar los polimorfismos de la glutatión S- transferasas en las diferentes poblaciones de la región. Todo esto con el objetivo de establecer asociación de éstos con el riesgo a desarrollar la enfermedad, de manera que se arrojen resultados confiables sin que influya la estratificación poblacional. En la búsqueda bibliográfica realizada no se encontraron trabajos cubanos que reportes las frecuencias alélicas en nuestra población.

Polimorfismos GSTT1 y GSTM1 en la carcinogénesis cérvico uterina

Un estudio realizado por *Sarah Hasan y otros*²¹ en población pakistaní, encontró un elevado por ciento (74 %) del genotipo GSTM1 nulo en pacientes con cáncer de células escamosas con respecto al grupo control (34 %). La frecuencia del genotipo GSTT1 nulo en mujeres enfermas y sanas fue de 28 y 36 %, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas. El polimorfismo homocigótico nulo de GSTM1/GSTT1 tuvo un bajo por ciento tanto en las pacientes (6 %) como en los controles (10 %). De esta forma, la asociación significativa entre el genotipo GSTM1 nulo con carcinoma de células escamosas en cérvix concordó con estudios previos en CCU realizados en Korea por *Kim y otros*²² y con los resultados de un meta-análisis realizado por *YingLiu y Liang-Zhi Xu*,²³ donde se evidenció la fuerte asociación de este polimorfismo y el CCU, principalmente en la población china e india.

Por otro lado, el estudio de *Kiran*,²⁴ realizado en pacientes turcas con CCU no mostró diferencias significativas en cuanto a la asociación de los polimorfismos GSTM1 y GSTT1. El genotipo GSTM1 nulo fue de 54,3 % en el grupo de estudio y en el grupo control, 57,7 %. Mientras que el genotipo GSTT1 nulo se observó con 32,6 % en las pacientes con cáncer y un 30,8 % en el grupo control. Estos resultados difieren con los estudios realizados por *Wang*²⁵ y *Muresan*,²⁶ los cuales encontraron relación entre los genotipos GSTM1 y GSTT1 nulos y el CCU.

A pesar de la importancia que se le confiere a los estudios de asociación de polimorfismos genéticos en enfermedades complejas, en Cuba no se han reportado investigaciones de este polimorfismo en el CCU. De manera que nuestro equipo de profesionales pretende sentar las bases en relación con el tema, con el fin de obtener nuevos puntos de vista que expliquen la alta incidencia de la patología.

Asociación de los polimorfismos GSTs y factores de riesgo ambientales

A pesar de las discrepancias entre los estudios de las frecuencias alélicas y en aquellos relacionados con la asociación de los polimorfismos GSTs con el CCU, la mayoría de los investigadores coinciden en la existencia de asociación entre los genotipos GSTM1 y GSTT1 nulos en el CCU con la exposición a tóxicos ambientales.²⁷

Si bien se conoce que la infección por VPH es el factor de riesgo detonante del CCU, existen otros factores ambientales considerados de alto riesgo que contribuyen a la aparición de la enfermedad, su persistencia o recidiva. Tal es así que la exposición al humo de tabaco ya sea como fumador activo o pasivo, a los tóxicos ambientales productos de la industrialización o transporte, al uso indiscriminado de píldoras anticonceptivas, drogas o quimioterapéuticos también han sido relacionados de forma directa con el desarrollo de la patología. De ahí, la importancia del papel detoxificante que desempeñan los alelos GSTT1 y GSTM1 de la enzima GSTs,²⁷ ante los efectos que causan los radicales libres producidos por carcinógenos ambientales.

Muchos carcinógenos e hidrocarburos aromáticos policíclicos requieren la activación de las enzimas de fase I (CYP1A1) y fase II (GSTM1 y T1), pues los metabolitos reactivos que no son detoxificados podrían reaccionar con el ADN y producir mutaciones. Los bajos niveles de actividad de las enzimas de fase II harían permanecer los niveles elevados de metabolitos activados y consecuentemente producirían más daño al ADN.

Estudios realizados por *Sirivarasai*,²⁸ *Abbas*,²⁹ *Zhen*³⁰ y *Sharma*,³¹ corroboran la asociación de contaminantes ambientales y el CCU. El carcinógeno^{1,3} butadieno proveniente del humo de tabaco es generalmente detoxificado por la GSTT1, de manera que aquellos individuos que presenten un genotipo nulo para este alelo, tienen un riesgo incrementado de sufrir cáncer. Este hecho se ha referido en mujeres koreanas y entre 15 y 20 % en caucásicas.

La exposición a carcinógenos del humo de tabaco ha sido relacionada tanto en fumadores activos como pasivos. La presencia de metabolitos tumorales específicos en el mucus cervical, conlleva a que se mantenga la infección del VPH por largo periodos y disminuya el potencial de eliminación de la infección oncogénica. De manera que los componentes del tabaco modifican el metabolismo enzimático y promueven malignidad en el crecimiento celular.

El uso de píldoras anticonceptivas también ha sido relacionado en el CCU en varias investigaciones epidemiológicas,³² y se ha referido que el riesgo relativo aumenta de acuerdo a la duración del consumo (de 1,1 en < 5 años hasta 2,2 en > 10 años) aunque se plantea que decrece al discontinuar su uso.

Cuando confluyen factores de riesgo como la infección por VPH oncogénico, el consumo de tabaco y uso de píldoras anticonceptivas con asociación del polimorfismo genético, se incrementa el riesgo de desarrollar displasias cervicales de moderadas a severas.³² En la bibliografía consultada no se encontraron artículos procedentes de nuestro país, que reporten estudios de esta naturaleza.

CONCLUSIONES

La bibliografía revisada permite generalizar una elevada coincidencia en los reportes sobre evidencias de que la exposición a toxinas ambientales podría afectar la actividad detoxificadora de la GST, la cual juega un rol importante en la protección celular contra los efectos citotóxicos.

Así que investigar la asociación de polimorfismos genéticos en enfermedades infecciosas complejas como el CCU, permite explicar la contribución de los genes a la susceptibilidad de padecer cáncer.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2016 [citado Febrero 2017]. Disponible en: www.sld.cu/sitios/dne/
2. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections and or synergism between a virus infection and initiating events? *The Lancet*. 1982;320(8312):1370-72.
3. Niccolai LM, Russ C, Julian PJ. Individual and geographic disparities in human papillomavirus types 16/18 in high-grade cérvico uterino lesions: Associations with race, ethnicity, and poverty. *Cancer*. 2013;119:3052-8.
4. Banister CE, Messersmith AR, Cai B, Spiryda LB, Glover SH, Pirisi L, et al. Disparity in the Persistence of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes Between African American and European American Women of College Age. *JID*. 2015:211.
5. Bases genéticas y moleculares del cáncer [monografía en Internet]. [citado el 20 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.abcmedicus.com/artículo/médicos/2lid/159/página/1/bases_genética_molecular.htm/
6. Akinyemi IO, Lichtenstein L, Freeman S, Sekhar Pedamallu C, Imaz-Rosshandler I, Pugh T. Landscape of genomic alterations in cérvico uterino carcinomas. *Nature*. 2014;506:371-7.
7. Yun-Xia Z, Yan-Li Z. Pathogenic Network Analysis Predicts Candidate Genes for cérvico uterino Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2016:8.
8. Ma XY, Ma CX, Wang JH. Endometrial Carcinogenesis and Molecular Signaling Pathways. *American Journal of Molecular Biology*. 2014;4:134-49.

9. Freitas AC, Almeida Diniz Gurgel AP, Simas Chagas B, Campos Coimbra E, Medeiros do Amaral CM. Susceptibility to cérvico uterino cancer: An overview. *Gynecologic Oncology*. 2012;126:304-11.
10. Wang S, Sun H, Jia Y, Tang F, Zhou H, Li X. Association of 42 SNPs with genetic risk for cérvico uterino cancer: an extensive meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2015;16:25.
11. Board PG, Menon D. Glutathione Transferases Regulators of Cellular Metabolism and Physiology. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;830:3267-88.
12. Xu S, Wang Y, Roe B, Pearson WR. Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *J Biol Chem*. 1998;273:3517-27.
13. Webb G, Vaska V, Coggan M. Chromosomal localization of the gene for the human theta class glutathione transferase (GSTT1). *Genomics*. 1996;33:121-3.
14. Axarli I, Muleta AW, Vlachakis D, Kossida S, Kotzia G, Maltezos A, et al. Directed evolution of Tau class glutathione transferases reveals a site that regulates catalytic efficiency and masks co-operativity . *Biochem J*. 2016;473(5):559-70.
15. Satinder K, Sobti RC, Pushpinder K. Impact of single nucleotide polymorphism in chemical metabolizing genes and exposure to wood smoke on risk of cervical cancer in North-Indian women. *Exp Oncol*. 2017;39(1):69-74.
16. Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, De Stefano GF, et al. Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations: Functional inter-ethnic differences in detoxification systems. *Gene*. 2013;512:102-7.
17. Buchard A, Sanchez JJ, Dalhoff K, Morling N. Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants: simultaneously detecting GSTM1 and GSTT1 gene copy number and the allelic status of the GSTP1 Ile105Val genetic variant. *J Mol Diagn*. 2007;9:612-7.
18. Nasser G, Zahedi T, Mousavi-Kazerooni F, Saadat M. Prevalence of Null Genotypes of Glutathione S-Transferase T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) in Seven Iranian Populations. *Iran J Public Health*. 2015;44(12):1655-61.
19. Thoudam RD, Yadav DS, Mishra AK, Kaushal M, Ihsan R, Chattopadhyay I, et al. Distribution of glutathione S-transferase T1 and M1 genes polymorphisms in North East Indians: a potential report. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14:163-9.
20. Gattás GJF, Kato M, Soares-Vieira JA, Siraque MS, Kohler P, Gomes L, et al. Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:451-8.
21. Hasan S, Hameed A, Saleem S, Shahid SM, Haider G, Azhar A. The association of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with squamous cell carcinoma of cervix in Pakistan. *Tumour Biol*. 2015;36(7):5195-9.
22. Kim JW, Lee CG, Park YG, Kim KS, Kim IK, Sohn YW, et al. Combined analysis of germline polymorphisms of p53, GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP2E1: relation to the incidence rate of cérvico uterino carcinoma. *Cancer*. 2000;88(9):2082-91.

23. Ying Liu, Liang-Zhi Xu. Meta-analysis of association between GSTM1 gene polymorphism and cérvico uterino cancer. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2012;480-4.
24. Kiran B, Karkucak M, Ozan H, Yakut T, Ozerkan K, Sag S, et al. GST (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) polymorphisms in the genetic susceptibility of Turkish patients to cérvico uterino cancer. *J Gynecol Oncol*. 2010;21(3):169-73.
25. Wang D, Wang B, Zhai JX, Liu DW, Sun GG. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and cérvico uterino cancer risk: a meta-analysis. *Neoplasma*. 2011;58:352-9.
26. Mureşan D, Cătană A, Popp RA, Dumitraş DE, Stamatian F, Buzoianu AD, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S transferase and cérvico uterino intraepithelial neoplasia. *Revista Română de Medicină de Laborator*. 2016;24(4).
27. Hollman AL, Tchounwou PB, Huang HC. The Association between Gene-Environment Interactions and Diseases Involving the Human GST Superfamily with SNP Variants. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13:379.
28. Sirivarasai J, Wananukul W, Kaojarern S, Chanprasertyothin S, Thongmung N, Ratanachaiwong W, et al. Association between inflammatory marker, environmental lead exposure, and glutathione S-transferase gene. *Biomed Res Int*. 2013;474963:6.
29. Abbas M, Srivastava K, Imran M, Banerjee M. Association of Glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) polymorphisms and passive smoking in cérvico uterino cancer cases from North India. *IJBR*. 2013;4:1-8.
30. Zhen S, Hu C-M, Bian L-H. (2013) Glutathione S-Transferase Polymorphism Interactions with Smoking Status and HPV Infection in Cérvico uterino Cancer Risk: An Evidence-Based Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e8349.
31. Sharma A, Gupta S, Sodhani P, Singh V, Sehgal A, Sardana S, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 Polymorphisms, Cigarette Smoking and HPV Infection in Precancerous and Cancerous Lesions of the Uterine Cervix. 2015;16(5):6429-38. Disponible en: <http://koreascience.or.kr/journal/AboutJournal.jsp?kojic=POCPA9>.
32. Hea Young O, Mi Kyung K, Sang-Soo S, Jae-Kwan L. Association of Combined Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3 in Korean Women. *J Epidemiol*. 2016;26(1):22-9.

Recibido: 22 de abril de 2017.
Aprobado: 11 de junio de 2017.

Danay Heredia Ruiz. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárata Ruiz". Villa Clara. Cuba.
Correo electrónico: danayhr@infomed.sld.cu