

# Revista Cubana de Urología

ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Transglutaminasa prostática: el futuro del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata

*Prostatic transglutaminase: The future of the diagnosis and treatment of prostate cancer*Alberto José Piamo Morales<sup>1\*</sup>, Mayra Afrodita García Rojas<sup>2</sup><sup>1</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Provincial "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.<sup>2</sup> Hospital Ginecobstétrico "América Arias". La Habana, Cuba.\*Correo electrónico: [b51amazonas@gmail.com](mailto:b51amazonas@gmail.com)**RESUMEN**

**Introducción:** La transglutaminasa prostática es una proteína con una expresión exclusiva en la próstata. Aunque su función no ha sido del todo esclarecida, múltiples estudios confirman sus implicaciones en procesos como la agresividad de las células cancerosas. Los actuales conocimientos permiten plantear hipótesis para nuevas y más avanzadas investigaciones en este campo. **Objetivo:** Describir los aspectos bioquímicos e implicaciones clínicas de la transglutaminasa prostática. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en la literatura nacional y mundial en idioma inglés y español a través de las bases de datos MEDLINE/PubMed, ELSEVIER, SciELO, EBSCO, Hinari y Google Scholar. Se consultaron 29 documentos publicadas entre 2003 y 2018. **Conclusión:** El carácter de expresión de próstata restringida de la transglutaminasa prostática plantea la posibilidad de una nueva diana para el cáncer de próstata.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; transglutaminasa prostática; transglutaminasa 4; CaP TG; TG-4.

Recibido: 13/02/2019, Aceptado: 16/04/2019

**Introduction:** Prostatic transglutaminase is a protein with an exclusive expression in the prostate. Even though its function has not been fully clarified, there are many studies on its implications in processes such as the aggressiveness of cancer cells. Current knowledge on it allows setting hypotheses for new and more advanced researches in this field. **Objective:** To describe the biochemical aspects and clinical implications of prostatic transglutaminase. **Methods:** A search was made in the national and international literature in English and Spanish through some databases as MEDLINE/PubMed, ELSEVIER, SciELO, EBSCO, Hinari and Google Scholar. There were consulted a total of 29 documents that were published between 2003 and 2018. **Conclusions:** The prostate-restricted expression of prostatic transglutaminase raises the possibility of a new target for prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer; prostatictrans glutaminase; transglutaminase 4.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) constituye, en hombres, el segundo diagnóstico oncológico más frecuente y una de las principales causas de mortalidad general y cáncer específica.<sup>(1)</sup> Se estima que 1,1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticados con cáncer de próstata en 2012.<sup>(2)</sup>

Por tal magnitud del problema sanitario que representa el CaP se hace necesario que se profundice en nuevas y más eficaces herramientas de diagnóstico temprano de esta neoplasia, así como de una terapéutica más eficaz.

Las potencialidades de diferentes enzimas, proteínas y, en general, principios activos han motivado un ambiente sobre la posibilidad de disminución de las altas tasas de mortalidad que causa este tipo de tumor. En tal sentido, la presente revisión, pretende describir los avances en materia de la comprensión de la proteína transglutaminasa prostática (TG-4) de cuya función biológica en humanos se conoce poco.

El objetivo fue describir los aspectos bioquímicos e implicaciones clínicas de la transglutaminasa prostática.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en idioma inglés y español a través de las bases de datos MEDLINE/PubMed, ELSEVIER, SciELO, EBSCO e Hinari. Se consultaron 29 publicaciones entre 2003 y 2019. Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras transglutaminasa prostática, transglutaminasa 4 y TG-4.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La TG-4 también es conocida como vesículas o proteína dorsal de la próstata 1 (DP1).<sup>(3)</sup>

Se expresa específicamente en el epitelio de la próstata<sup>(4)</sup> y se pueden aislar en fluidos prostáticos y plasma seminal. En ratas, la enzima es responsable de la reticulación durante la formación del tapón copulador y puede estar involucrada en la motilidad de los espermatozoides y la inmunogenicidad.<sup>(5)</sup>

Los ratones con eliminación genética de la TG-4 exhiben una fertilidad reducida debido a

defectos en la formación de tapones copulatorios. La función exacta de TG-4 en humanos no se conoce con exactitud. Sin embargo, algunos informes recientes sugieren una relación entre el aumento de la expresión de TG-4 y la promoción de un fenotipo agresivo de cáncer de próstata.<sup>(6)</sup>

Además, la TG-4 se ha relacionado con el aumento de la fertilidad en los hombres.<sup>(4)</sup>

Autores de varios estudios han establecido a la TG-4 como un marcador específico para la próstata. Para su validación, se ha investigado sobre la expresión de TG-4 en una amplia selección de tejidos humanos y evaluando tanto el ARNm como los niveles de proteína. Al realizar la reacción en cadena de la polimerasa de gota digital (PCR) en 11 muestras de tejido se detectó TG-4, específicamente en la glándula prostática ([figura 1A](#)).

También se utilizaron anticuerpos para caracterizar la distribución de la proteína TG-4 en un panel de más de 15 tejidos, y la unión del anticuerpo fue detectado por inmunohistoquímica y por amplificación por círculo inmuno-rodante, observándose una tinción distintiva en el epitelio de la próstata, mientras que los tejidos restantes demostraron ser muy tenues o sin tinción ([figura 1 B](#)). La expresión de TG-4 dentro de la glándula prostática se restringió aún más a regiones específicas ([figura 1C](#)).<sup>(7)</sup>

Se conoce que el gen que codifica la TG-4 se encuentra en el cromosoma 3, en la región 3p21.31.<sup>(8)</sup> *Un* y otros,<sup>(9)</sup> informaron que los tejidos normales de próstata en humanos son positivos para TG-4. Los autores observaron una

reducción en la positividad en los tejidos tumorales de próstata, y en particular, la que tenga una puntuación de Gleason más alto (4/5). El estudio indicó, además, que los tumores metastásicos de cáncer de próstata tienen un bajo grado de expresión TG-4. Al utilizar un método no cuantitativo, *An* y otros<sup>(10)</sup> indicaron que el patrón de expresión de la TG-4 en el cáncer de próstata es diferente de la de la TG-2.

Similares resultados mostró un análisis cuantitativo de la transcripción del gen, lo cual confirma que el nivel de expresión de la TG-4 en los tumores de próstata humanos parece ser mayor que en los tejidos normales.<sup>(11)</sup> Además, un número de líneas celulares de cáncer de próstata también han demostrado ser positivos para TG-4.

Utilizando un método molecular de modificación de genes, la expresión de la TG-4 fue eliminado de CA-HPV-10, una línea celular de cáncer de próstata positivo para TG-4. Por medio del uso de este modelo, se demostró que la pérdida de TG-4 dio como resultado una marcada reducción de *in vitro* de la invasividad.

Por el contrario, la sobreexpresión de TG-4 en la línea celular negativa para TG-4, PC-3, resultó en un aumento significativo *in vitro* de la invasividad de las células.<sup>(12)</sup> En conjunto, estos estudios recientes han demostrado que los altos niveles de TG-4 están asociados con un aumento de la invasividad de las células del cáncer de próstata. También se ha demostrado que la TG-4 está vinculada a la migración celular, micromovimiento de membrana<sup>(13)</sup> y adhesión de la matriz celular.<sup>(14)</sup>

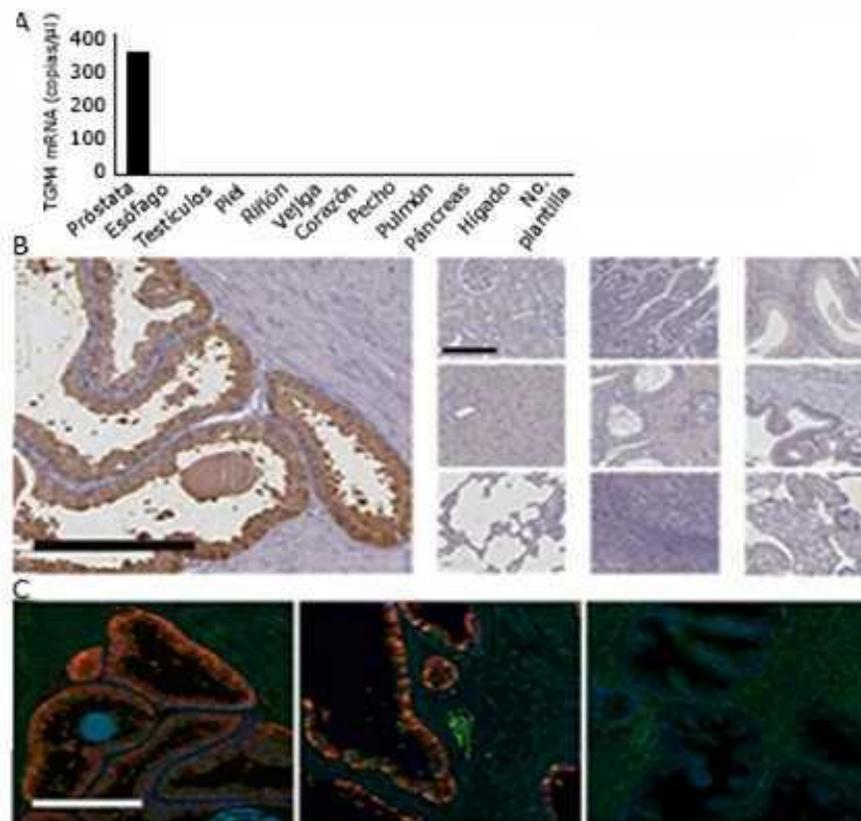


Fig. 1- La TG-4 se expresa en el epitelio de la próstata. A: El ARNm de TG-4 fue detectado en tejido prostático. B: Se observó una fuerte tinción de TG-4 en el epitelio de la próstata, mientras que los tejidos restantes mostraron una coloración muy débil o nula (de izquierda a derecha: próstata, riñón, duodeno, epidídimo, hígado, testículo, vesícula biliar, pulmón, amígdala y placenta). C: La expresión de TG-4 se restringió a ciertas regiones dentro de la glándula prostática en una sección de tejido con expresión TG-4 marcada (izquierda), una zona de transición donde la próstata y el epitelio contiene células positivas y células negativas para TG-4 (centro) y una región sin expresión TG-4 (derecha). Barras de escala: 200  $\mu$ m.<sup>(7)</sup>

El término transición epitelial-mesénquimal (EMT) describe los eventos que convierten células epiteliales adherentes en células migratorias individuales que pueden invadir la matriz extracelular. A nivel biomédico y a nivel molecular, la EMT se caracteriza por cambios como el interruptor de la cadherina, pérdida de citoqueratina, aumento de la expresión de vimentina y colágeno. La migración EMT está

ampliamente involucrada en el desarrollo embrionario y condiciones patológicas. Se produce durante la progresión del cáncer. Las células mesenquimatosas están asociadas a un fenotipo de cáncer más agresivo.<sup>(5)</sup>

Se ha demostrado recientemente que TG-4 es capaz de regular la invasión y propiedad migratoria de las células tumorales en el CaP. Un incremento de TG-4 en células CaPha resultó

en un aumento en la migración, velocidad e invasividad de las células neoplásicas y viceversa. La pérdida de TG-4 se correlaciona con la disminución de la motilidad de las células. Las investigaciones han proporcionado evidencia para confirmar la aparición de EMT en las células del CaP, después de la expresión de TG-4. Estos datos han demostrado que, tanto la sobreexpresión de TG-4 en células de CaP y el tratamiento de células de CaP con TG-4 exógena, dio lugar a una pérdida de E-cadherina en las células y hasta cierto punto un aumento en N-cadherina, un interruptor de cadherina. Por tanto, está claro que los niveles altos de TG-4 están asociados con la bioquímica y marcadores moleculares indicativos de EMT en las células.<sup>(5)</sup>

Los agentes/moléculas que regulan la EMT en las células de CaP han sido difíciles de conseguir. *Zhu y Kyprianou.*<sup>(15)</sup>

han demostrado que el andrógeno es capaz de inducir EMT en células de CaP. Es muy interesante notar, sin embargo, que algunas de las proteínas específicas de la próstata, como la calicreína 4 y la calicreína 3 (PSA), también son reguladores de la EMT en las células de CaP. Así, la TG-4 puede actuar como un potente inductor de EMT en el anfitrión, similar al observado con el PSA en la inducción de EMT y progresión tumoral en CaP.<sup>(5)</sup>

El valor terapéutico de apuntar a los eventos celulares y moleculares relacionados con EMT se ha propuesto en años recientes. Los estudios han demostrado ser un factor asociado con agresividad de las células de CaP, la implicación clínica de la TG-4 en pacientes con CaP aún no se

ha establecido completamente, pero muestran ser muy prometedores.<sup>(5)</sup>

La interacción entre las células cancerosas circulantes y el revestimiento vascular ha sido ampliamente explorada. Esta interacción es un evento crítico durante la propagación de las células cancerosas.<sup>(16)</sup> Es parte del evento inicial en el proceso de metástasis, lo cual permite la supervivencia de las células cancerosas circulantes.<sup>(17)</sup>

En células de CaP PC-3, la sobreexpresión de TG-4 aumentó su capacidad de adherirse a ambas células endoteliales quiescentes y activados (por HGF). Por el contrario, la célula de CaPCA-HPV-10, que expresan altos niveles de TG-4, reduce la adhesividad a las células endoteliales después de que la expresión de TG-4 fue suprimida.

Con el uso de celda eléctrica con sustrato de impedancia basada en la frecuencia, se encontró que la adhesión mediada por TG-4 dio como resultado un cambio en la impedancia a bajas frecuencias (400 Hz). El estudio también demostró que la expresión de la TG-4 rindió las células para regular las interacciones endoteliales sin pasar por la vía de ROCK. Por tanto, la TG-4 puede jugar un papel fundamental en la interacción entre las células endoteliales y de cáncer de próstata.<sup>(18)</sup>

En conclusión, la literatura sobre la función biológica de la TG-4 en las células, incluyendo las células de cáncer de próstata, es muy limitada. Sin embargo, está claro que la TG-4 tiene una fuerte influencia sobre la agresividad de las células del cáncer de próstata. El carácter de expresión de próstata restringida de la TG-4 plantea la posibilidad de una nueva diana para

enfermedades relacionadas con la próstata, especialmente el cáncer de próstata, la segunda causa de muerte por neoplasia en los hombres.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berlin A, Fernández M. Avances en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración: énfasis en nuevas terapias hormonales. Rev Med Chile 2015 [citado 15/12/2018]; 143: 223-36. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n2/art10.pdf>
- Boletín de Información Técnica Especializada de la Cuenta de Alto Costo. Bogotá. 2017;3(12).
- Onyekachi Odii Benedict, Coussons Peter. Biological Functionalities of Transglutaminase 2 and the Possibility of Its Compensation by Other Members of the Transglutaminase Family. The Scientific World Journal. 2014 [citado 15/12/2018]; Article ID714561, 13 pages. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/tswj/2014/714561.pdf>
- Iismaa SE. The prostate-specific protein, transglutaminase 4 (TG4), is an autoantigen associated with male subfertility. Ann Transl Med. [citado 15/12/2018];4 (Suppl 1):S35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM5104643/>. <http://atm.amegroups.com/article/view/12225/pdf>
- Ablin Richard J, Owen Sioned, Jiang Wen. Prostate transglutaminase (TGase-4) induces epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer cells. *Anticancer Research* 2017 [citado 15/12/2018]; 37 (2):481-88. Disponible en: <http://orca.cf.ac.uk/98176/1/Ablin%20et%20al%20TGase4%20%23AR%202017%20reprint.pdf>
- Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, Belkin AM, Colak G, Johnson GV, Mehta K. Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev.* 2014 [citado 15/12/2018]; Apr;94(2):383-417. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044299/>
- Landegren N, Sharon D, Shum AK, Khan IS, Fasano KJ, Hallgren A, et al. Transglutaminase 4 as a prostate autoantigen in male subfertility. *Sci. Transl. Med.* 2015 [citado 15/12/2018]. Disponible en: <http://stm.sciencemag.org/content/scitransmed/7/292/292ra101.full.pdf>
- National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine. TGM4 transglutaminase 4. Gene ID: 7047. 2019. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=7047>
- Un G, Meka CS, Bright SP, Veltri RW. Gen de la transglutaminasa prostático específico humano: promotor clonación, expresión específica de tejido y la regulación por disminución en el cáncer de próstata metastásico. *Urology.* 1999 [citado 10/02/2019]; 54:1105-11 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4116663.pdf>

10. An G, Meka CS, Bright SP, Veltri RW. Human prostate-specific transglutaminase gene: promoter cloning, tissue-specific expression, and down-regulation in metastatic prostate cancer. *Urology*. 1999 [citado 10/02/2019]; 54:1105-11. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4116663.pdf>
11. Jiang WG, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: Expression of the prostate type transglutaminase (TGase-4) in clinical prostate cancer (Abstract). Presented at: American Association for Cancer Research, 98th Annual Meeting. Los Angeles, CA, USA; 2007:14-8.
12. Jiang WG, Ye L, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: The prostate transglutaminase, TGase-4, coordinates with the HGFL/ MSP-RON system in stimulating the migration of prostate cancer cells. *Int. J. Oncol* [citado 10/02/2019]; 2010; 37:413-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20596668>
13. Jiang WG, Ablin RJ, Mason MD. The impact of prostate transglutaminase (TGase-4) on the micromotion of prostate cancer cells. Presented at: 2010 Genitourinary Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. 2010:5-7. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312584>
14. Jiang WG, Ablin R: Expression of transglutaminase in human prostate cancer cells and the role in motogen induced migration and matrix adhesion. *FASEB J*. 2003;17: C288. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/.../14>
15. Zhu ML and Kyprianou N: Role of androgens and the androgen receptor in epithelial-mesenchymal transition and invasion of prostate cancer cells. *FASEB J* 24: 2010: 769-77. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901020>
16. Alonso-Varona A, Palomares T, Bilbao P, Calle Y, Castro B, Barberá-Guillem E: Tumor-host interaction in non-random metastatic pattern distribution. *Bull. Cancer*. 1996 [citado 10/02/2019]; 83:27-38. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/7322>
17. Iizumi M, Mohinta S, Bandyopadhyay S, Watabe K: Tumor endothelial cell interactions: therapeutic potential. *Microvasc. Res*. 2007 [citado 10/02/2019]. 4:114-120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498748>
18. Jiang WG, Ablin RJ, Kynaston HG, Mason MD: The prostate transglutaminase (TGase-4, TGaseP) regulates the interaction of prostate cancer and vascular endothelial cells, a potential role for the ROCK pathway. *Microvasc. Res* 2009. 77:150-7.