



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GLUT1 EN  
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CON GRADO-  
GRUPO 2, 4 Y TEJIDO PROSTÁTICO NO  
NEOPLÁSICO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

**PRESENTA:**

MALINALLI LÓPEZ ALCÁNTARA

**DIRECTOR DE TESIS:**

SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

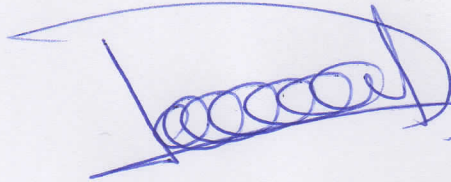
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

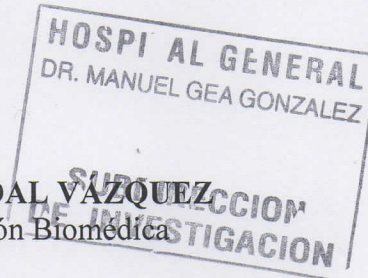
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



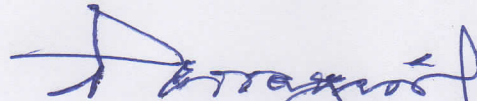
**DRA. LORENA HERNÁNDEZ DELGADO**

Directora de la Dirección de Enseñanza e Investigación



**DRA. ROSA PATRICIA VIDAL VAZQUEZ**

Subdirectora de Investigación Biomédica



**DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ**

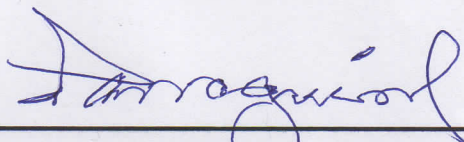
Profesor titular del curso de Anatomía Patológica y Asesor de Tesis

Ese trabajo de tesis con número de registro **01-102-2023** presentado por la **Dra. Malinalli López Alcántara** y se presenta en forma con visto bueno por la tutora principal de la tesis la **Dra. Sara Parraguirre Martínez** con fecha de 15 de noviembre de 2023 para su impresión final.



---

**Dra. Rosa Patricia Vidal Vázquez**  
Subdirectora de Investigación Biomédica



---

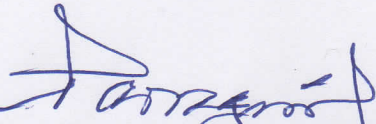
**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
Investigador Principal




**“Comparación de la expresión de GLUT1 en adenocarcinoma de próstata con Grado-grupo 2, 4 y tejido prostático no neoplásico”.**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la división de Anatomía Patológica bajo la dirección de la **Dra. Sara Parraguirre Martínez** y adscritos de la división, quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

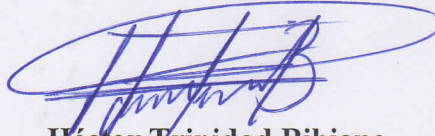
**COLABORADORES:**



**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Investigador Principal**



**Dra. Malinalli López Alcántara**  
**Investigador Asociado Principal**



**Héctor Trinidad Bibiano**  
**Investigador Asociado**

**INDICE**

|   |     |
|---|-----|
| Índice de figuras y tablas .....                                | I   |
| Glosario.....   | II  |
| Abreviaturas.....   | III |
| Resumen.....  | IV  |
| 1. Introducción .....   | 1   |
| 2. Antecedentes.....  | 2   |
| 3. Planteamiento del problema / Pregunta de investigación ..... | 10  |
| 4. Justificación .....  | 10  |
| 5. Hipótesis .....  | 11  |
| 6. Objetivos.....   | 11  |
| 7. Material y métodos .....                                     | 11  |
| 8. Resultados.....  | 18  |
| 9. Discusión .....  | 21  |
| 10. Conclusiones.....   | 22  |
| 11. Perspectivas .....  | 22  |
| 12. Bibliografía .....  | 23  |



## INDICE DE FIGURAS Y CUADROS

|   |    |
|---|----|
| 1. <b>Figura 1.</b> Cambios conformacionales del GLUT y liberación de la glucosa.<br>Modificado de <i>Joost H-G (2001)</i> .....                        | 2  |
| 2. <b>Figura 2.</b> Diferencias entre la glucólisis en células normales comparada con<br>células neoplásicas. Modificado de <i>Kim, S.-H 2021</i> ..... | 4  |
| 3. <b>Figura 3.</b> La regulación de la expresión de GLUT1 en la superficie celular.<br>Modificado de <i>Henriques, A.F, 2017</i> .....                 | 5  |
| 4. <b>Figura 4.</b> Puntuación de Gleason del artículo de <i>Chen et al</i> .....   | 10 |
| 5. <b>Tabla 1.</b> Variables independientes .....   | 13 |
| 6. <b>Tabla 2.</b> Variables dependientes .....   | 14 |
| 7. <b>Figura 5.</b> Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata.....  | 19 |
| 8. <b>Figura 6.</b> Intensidad de expresión de GLUT1 .....  | 19 |
| 9. <b>Figura 7.</b> Análisis de expresión de GLUT1 .....  | 20 |

## GLOSARIO

- 1. Grado - grupo de Gleason:** Clasificación sistemática para gradar las características anatomopatológicas del cáncer de próstata. Este sistema está basado en el grado de diferenciación glandular del tumor, en la cual se tienen en cuenta 5 patrones de 1 a 5, que transitan de los grados de menor agresividad a la mayor.
- 2. Puntaje de Gleason:** Se refiere a cómo se ven las células cancerosas de la próstata y qué tan probable es que el cáncer avance y se disemine. Se determina añadiendo los dos grados más comunes.
- 3. H-score:** Es un método de evaluación de la extensión de la inmunorreactividad nuclear, aplicable a los receptores de esteroides. La puntuación se obtiene mediante la fórmula:  $(3 \times \text{porcentaje de núcleos fuertemente teñidos}) + (2 \times \text{porcentaje de núcleos moderadamente teñidos}) + (\text{porcentaje de núcleos débilmente teñidos}, \text{ dando un rango de } 0 \text{ a } 300)$ .
- 4. Cepa 22RV1:** Es una línea celular epitelial de cáncer de próstata común utilizada en ensayos de cultivo celular in vitro para estudiar aspectos de la tumorigénesis del cáncer de próstata.
- 5. Uniportador:** Proteínas que se usan en el transporte de sustancias a través de una membrana celular. Están involucrados en la difusión facilitada y funcionan al unirse a una molécula de sustrato a la vez para moverla a favor de su gradiente de concentración.
- 6. Northern blot:** Técnica ampliamente utilizada en biología molecular para determinar el peso molecular del ARNm y medir las cantidades relativas de ARNm presente en diferentes muestras y para identificar transcritos empalmados alternativamente y miembros de familias multigénicas.



## ABREVIATURAS

1. **BTRUS:** Biopsia transrectal guiadas por ultrasonido.
2. **GLUT1:** Transportador de Glucosa 1. (Proteína transmembranal que facilita el transporte pasivo de glucosa a través de la membrana plasmática).
3. **PCa:** Adenocarcinoma Acinar de Próstata.
4. **EGF:** Factor de Crecimiento Endotelial.
5. **IGF-2:** Factor de Crecimiento Insulínico Tipo 2.
6. **TGF- $\beta$ :** Factor de Crecimiento Transformante Beta.
7. **HIF:** Factor Inducible por Hipoxia.
8. **PIK3/Akt:** Vía Fosfatidilinositol 3 quinasa.
9. **mTOR:** Proteína quinasa (serina/treonina).
10. **GM- CSF:** Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos.
11. **HHV-8:** Herpesvirus Humano 8.
12. **TCA:** Ciclo de los ácidos tricarboxílicos.
13. **PET CT 18 FGD:** Tomografía por emisión de positrones.
14. **MCT:** Transportador de Monocarboxilos.

## RESUMEN

El adenocarcinoma de próstata (PCa) es la cuarta neoplasia más común y la octava causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Hasta el 2020, en la población mexicana, ocupó el segundo lugar en frecuencia de manera general y el primer lugar en hombres. Para su diagnóstico, las biopsias guiadas por ultrasonido transrectal (BTRUS) siguen siendo el estándar de oro, además brindan un importante valor pronóstico mediante el uso de la clasificación de Gleason donde, con base en sus características morfológicas, se categoriza con un grado de Gleason que va de 1 a un máximo de 5. Por otro lado, el contexto molecular de las neoplasias y los aspectos que les otorgan su habilidad de supervivencia y proliferación, han adquirido gran relevancia en los últimos años. Tal es el caso del papel de la glucosa y las moléculas que intervienen en su metabolismo. Un ejemplo de lo anterior, son las proteínas encargadas en su absorción celular, también denominados GLUT. Un miembro importante de este grupo de transportadores es el GLUT1, cuyo rol es dinámico a medida que la enfermedad progresa. La caracterización de esta proteína en esta neoplasia es de suma relevancia ya que podría conceder opciones diagnósticas y terapéuticas.

## 1. INTRODUCCION

La glucosa es una molécula ampliamente estudiada en el campo del metabolismo celular. Es bien sabido que juega un papel fundamental para mantener con vida a la célula, en específico, interviene en la obtención de energía mediante su transformación bioquímica que culmina en ATP con la finalidad de permitirle a la célula sobrevivir y cumplir las funciones para las que fue creada. Adicionalmente, esta molécula no es utilizada solamente en condiciones homeostáticas, sino que es un recurso crucial tanto para las células normales como para las células neoplásicas. Por ejemplo, las células neoplásicas acumulan alteraciones genéticas y epigenéticas que les permite escapar a los controles normales tisulares de proliferación manteniéndose en un estado continuo de señalización pro-supervivencia y pro-proliferativa. Esto a su vez, conduce al establecimiento de un estado metabólico pro-anabólico perpetuo y permite la acumulación de estas células alteradas y con esto, la expansión tumoral. Este estado metabólico ha sido estudiado desde hace ya varias décadas. Alrededor de 1920, Otto Warburg y sus colegas hicieron la observación de que los tumores estaban consumiendo enormes cantidades de glucosa en comparación con lo que se veía en el tejido circundante. Además, de que la glucosa se fermenta para producir lactato incluso en presencia de oxígeno, de ahí el término glucólisis aeróbica. En los últimos años, diversos autores han concentrado sus investigaciones en el papel de los transportadores de glucosa (GLUT), una familia de proteínas que se median el primer paso del uso de la glucosa, su absorción. La combinación de un metabolismo acelerado y una alta demanda de glucosa en un ambiente pobre en nutrientes resulta en una dependencia metabólica de las células dentro de la masa tumoral. Eso está

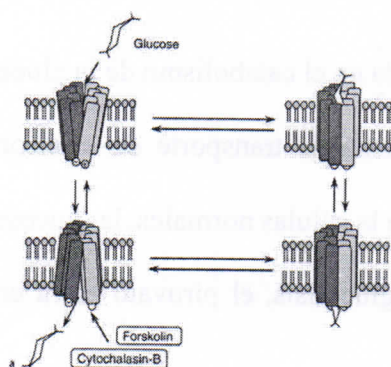


frecuentemente asociado con desregulación de la expresión de transportadores de glucosa, particularmente GLUT1 y GLUT3. Diversos autores han observado la relación de GLUT1 en adenocarcinoma acinar de próstata concluyendo que los tipos morfológicamente desfavorables y con peor estadio clínico, sobreexpresan este marcador comparado con los tipos mejor diferenciados. Por otro lado, la regulación farmacológica de esta proteína ya está siendo investigada en carcinomas mamarios y como se ha propuesto desde hace ya varias décadas, las enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus, son un factor que impacta en el desarrollo de múltiples neoplasias.

## 2. ANTECEDENTES

### Transportadores de glucosa.

La glucosa es la fuente primaria de energía para la mayoría de las células y por su estructura bioquímica, es incapaz de atravesar la membrana celular. Por lo anterior, es necesaria la presencia de transportadores que permitan su entrada. Dentro de los dos principales transportadores, los GLUTs (transportadores de glucosa) son proteínas transmembrana que permiten la difusión facilitada de esta molécula (1). Los GLUTs son uniportadores que, durante este proceso, sufren cambios conformacionales, permitiendo la unión de la glucosa en su porción extracelular y promoviendo su paso a través de un poro, una vez



que es liberada, esta proteína vuelve a su estado conformacional basal (2) (Fig. 1)

**Figura 1.** Cambios conformacionales del GLUT y liberación de la glucosa. Modificado de Joost H-G (2001).

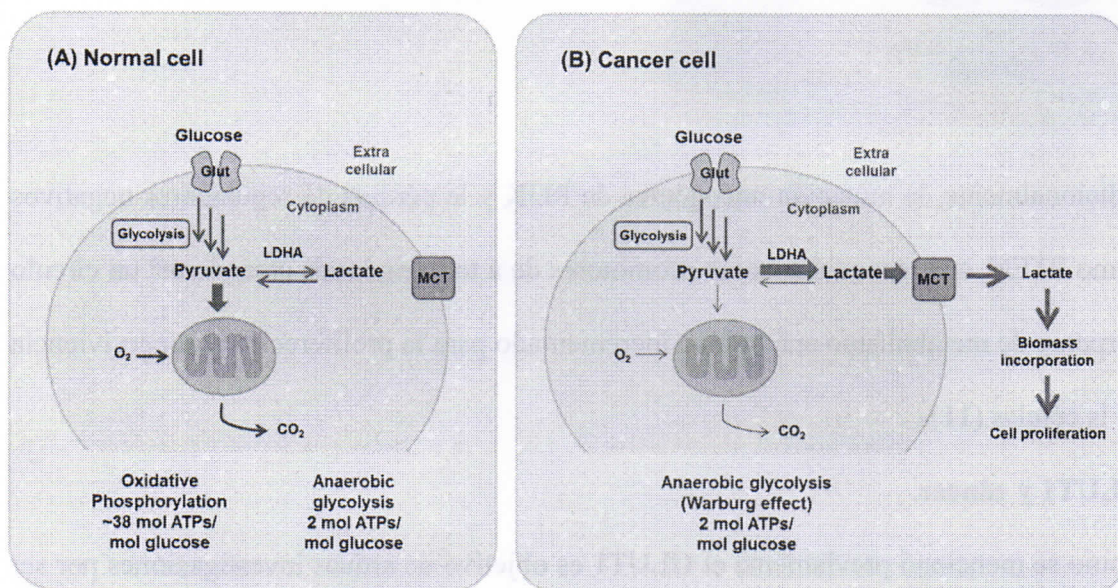


Los GLUTs conforman una familia de 14 miembros que se subdividen a su vez en tres clases con base en la similitud y secuencia proteínica. Dentro de la clase I se encuentra el GLUT1, que fue purificado de eritrocitos por primera vez por Kasahara y Hinkle en 1977 en donde tiene un nivel de expresión alto (3). En años posteriores, mediante análisis de Northern blot, se evidenció que esta proteína está presente en la mayoría de tejidos de los mamíferos (4). Comprende 492 aminoácidos con un peso molecular de 54kDa y está constituida por 12  $\alpha$ -hélices hidrofóbicas con extremos N y C de dominio citoplásmico. Se encuentra principalmente en la membrana celular aunque puede encontrarse en algunos organelos membranosos como las mitocondrias. Durante eventos hipóxicos, junto con otras moléculas como, HIF, TGF- $\beta$  y EGF modulan la angiogenesis y la homeostasis celular. Por otro lado, su expresión también es regulada por los niveles de glucosa sanguíneos, un ejemplo es su sobreexpresión en el cerebro en estado hipoglucémicos mientras que en hiperglucemia, se sobreexpresa en tejidos periféricos (5). Adicionalmente, de manera fisiológica, la vía de señalización PIK3/Akt promueve la transcripción de GLUT1 mediante mTOR. Estudios recientes señalan que otros factores que estimulan positivamente esta vía son también IL-7, IL-3, CD28, GM-CSF y la infección por HHV8 (6).

### **La glucosa y el cáncer.**

Es universalmente conocida la ruta bioquímica implicada en el catabolismo de la glucosa, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) y el sistema de transporte de electrones, procesos por los cuales, las células obtienen energía. En la células normales, la glucosa es convertida en piruvato en el citoplasma mediante la glucólisis, el piruvato entra en la

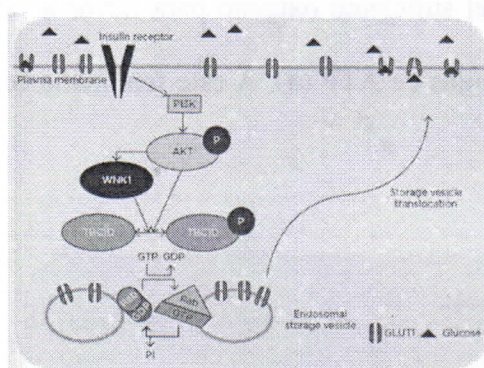
mitocondria donde es completamente degradado. Esto, en la presencia del oxígeno, culmina en la formación de 38 moléculas de ATP. En contraparte, en condiciones hipóxicas, el piruvato es convertido en ácido láctico, el cual se acumula en lugar de ser metabolizado en el TCA (7). Estas vías metabólicas se alteran en el metabolismo de las células neoplásicas como demostró Otto Warburg en 1920. El reconocido médico alemán utilizó cultivos de células tumorales en donde notó que había un incremento en la recaptura de glucosa que se correlacionaba con una considerable acumulación de lactato y que esto ocurría incluso si las células tenían el suficiente oxígeno para llevar a cabo glucólisis aeróbica produciendo así menos moléculas de ATP (8). A este fenómeno se le conoce como “El efecto Warbug” (Fig 2).



**Figura 2.** Diferencias entre la glucólisis en células normales comparada con células neoplásicas. Modificado de Kim, S.-H 2021.



Para lograr este cometido, las células tumorales se ven en la necesidad de utilizar mecanismos compensatorios que le permitan generar mayor cantidad de energía. Como se mencionó con anterioridad, una de las vías que le permite lograr este objetivo es la vía de PI3K/Akt que ya es denominada como una cinasa de Warburg (9). Con la ayuda de múltiples segundos mensajeros como WNK1, TBC1D y Rab, se incrementa la transcripción de GLUT1 y se promueve a su vez la exportación de vesículas endosomales de almacenamiento para su fusión con la membrana celular (Fig 3) (10).



**Figura 3.** La regulación de la expresión de GLUT1 en la superficie celular. Modificado de *Henriques, A.F, 2017.*

Adicionalmente, la mutación oncogénica de PI3K y la pérdida de reguladores negativos como PTEN, son reconocidos como promotores de la tumorigénesis creando así un círculo perpetuo de metabolismo anaeróbico incrementado para la proliferación y supervivencia de las células (11).

### **GLUT1 y cáncer.**

Como se mencionó previamente el GLUT1 es objetivo de arduas investigaciones por ser considerado un mediador vital en la carcinogénesis. Autores como William A. Ahrens de la Clínica Mayo utilizó en 2008 la marcación inmunohistoquímica de GLUT1 en tejidos embebido en parafina de 247 tumores mesenquimales, en los que se incluían neoplasias como sarcomas, cordomas y tumores de origen neural con la finalidad de determinar si

estas neoplasias la expresan y así, ser usada como herramienta diagnóstica (12).

En el 2011, Carvalho amplió la búsqueda agregando neoplasias de origen epitelial con el objetivo de analizar los patrones de expresión del transportador de glucosa 1 y evaluar su valor diagnóstico por inmunohistoquímica. Empleó tejido embebido en parafina de 1955 neoplasias malignas, de las cuales, 195 fueron referidas únicamente como de tejido protático. Los resultados demostraron que los adenocarcinomas de próstata, mama, gástrico y tiroideo mostraron una expresión citoplasmática con diferentes intensidades. La mayor frecuencia de expresión de GLUT1 se observó en tumores de próstata (47 %) y de tiroides (29%) (13). Centrándose en la caracterización de GLUT1 en adenocarcinoma acinar de próstata, Reinicke utilizó PCR, transcripción reversa, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia en una muestra de 114 casos, de los cuales 76 fueron de tejido próstático benigno, 10 con neoplasia intraepitelial y 28 con diagnóstico de adenocarcinoma prostático con diferente grado-grupo. Los resultados indicaron que la expresión de GLUT1 es más frecuentemente encontrada en el dominio basolateral de las células epiteliales de los acinos prostáticos y que no hay variación en su expresión entre los grupos utilizados (14). En contraparte, Luczynska determinó la expresión de GLUT1 junto con Ki-67 en pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata con puntaje de Gleason de 6 a 10. Obtuvo que la expresión de Ki67 incrementa con el volumen tumoral y con el grado-grupo mientras que en la expresión de GLUT 1 no hay evidencia de significancia estadística, sin embargo, se observó con mayor intensidad y extensión en las células neoplásicas más lejanas de vasos sanguíneos, concluyendo que el incremento en la expresión de Ki67 en los estadios más altas de pTNM y los grados tumorales puede ser un buen marcador de agresividad biológica. La correlación entre el incremento en la



proliferación y la expresión de GLUT-1 puede ser la evidencia del metabolismo glicolítico activo en las regiones hipóxicas (15). Aunado a lo anterior Xiao y colaboradores utilizaron en el 2018 tejido embebido en parafina de adenocarcinoma acinar de próstata de 65 pacientes y cultivos celulares humanos de cáncer de próstata PC3, DU145, LNCaP y 22RV1 con el objetivo de investigar el papel de GLUT1 en la glicólisis y proliferación celular en el adenocarcinoma acinar de próstata. Los resultados arrojaron que los niveles de expresión de GLUT1 son mayores en las células neoplásicas que en el parénquima prostático normal adyacente demostrado en la cuantificación de mRNA mediante Western blot y qPCR. Así mismo la expresión de esta proteína es directamente proporcional con el grado-grupo del adenocarcinoma acinar prostático diagnosticado. La regulación a la baja de GLUT1 suprime la proliferación celular y media la fase G2/M en células 22RV1. Concluyeron así que GLUT1 está sobre expresado en el adenocarcinoma acinar de próstata, pero no contribuye en su progresión. Además, la regulación a la baja de esta proteína inhibe la proliferación y glicólisis en las células neoplásicas sólo en algunas líneas celulares, lo que indica que GLUT1 podría desempeñar distintas funciones dependiendo del tipo de línea celular (16).

Salma Meziou, seleccionó pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo mayor a 8, demostrando mediante el uso de PET/CT, que la recaptura del análogo de la glucosa 18F-FDG es un factor pronóstico adverso que predice la recurrencia bioquímica y la resistencia a la castración. Esto revelando focos que presentan mayor absorción de glucosa y un comportamiento más agresivo, lo anterior correlacionándolo con el estadio patológico, estatus de ganglios linfáticos, antígeno

prostático específico y el volumen de cáncer en el tejido (17).

### **Adenocarcinoma acinar de próstata**

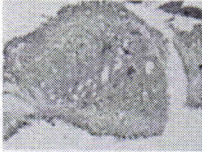
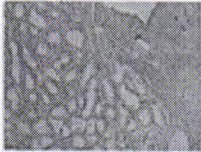
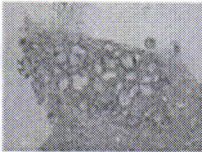

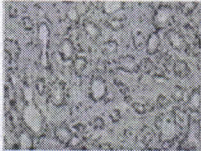

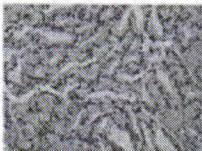



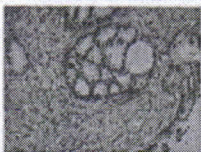
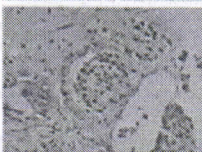

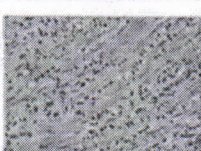


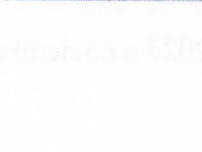
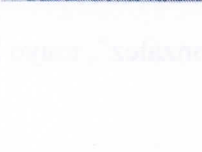
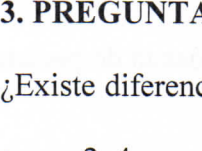
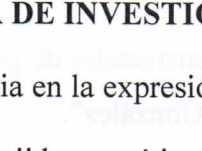
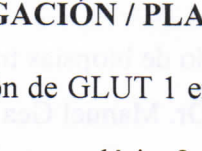
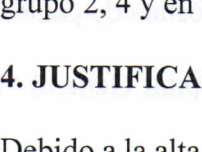
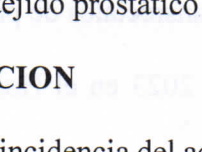
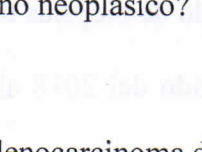
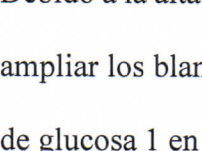
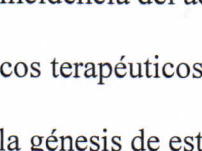
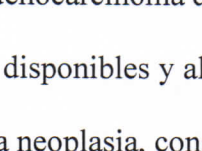
El cáncer prostático es la cuarta neoplasia más común y la octava causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Hasta el 2020, en la población mexicana, ocupó el segundo lugar en frecuencia de manera general y el primer lugar en hombres (18). A lo largo de la historia, esfuerzos multidisciplinarios se han comprometido con el entendimiento de sus características anatómicas, histopatológicas y moleculares con la finalidad de brindar un manejo específico e integral y con esto, mejorar la condición de vida de los pacientes que lo padecen. Es por esto que se han empleado distintas herramientas para lograr este fin, el ejemplo más representativo es el sistema de gradificación de Gleason realizado entre los años 1960 a 1970 a partir de un estudio prospectivo, aleatorizado y bien controlado iniciado por la Administración de Veteranos de EE. UU., en el que se incluyeron más de 2900 pacientes. El Dr. Donald Gleason detalló y resumió los patrones de crecimiento del Pca y lo correlacionó con datos clínicos como el estadio y pronóstico. Esta herramienta es ampliamente usada por asociaciones como la OMS, la AJCC/UICC y la NCCN y sigue siendo uno de los factores pronósticos y predictivos más importantes del PCa .

Dado que la próstata es una glándula, cuanto menos glandular sea la apariencia microscópica, mayor será el grado de Gleason, que va de 1 a un máximo de 5. Por ejemplo, un grado de Gleason de 5 no mostraría ninguna característica glandular en absoluto; solo grupos de células anormales. El puntaje se representa por dos números, en donde el primero es el patrón que predomina seguido por el segundo más frecuente (19-20). Por ejemplo, en una suma de  $3+4=7$ , el patrón predominante es el 3 seguido por el patrón 4 dando una suma de 7 que a su vez se clasifica en el grado-grupo. En la actualidad, el patrón

de Gleason 1 y 2 están en desuso. Para finalizar, el grado-grupo sintetiza en 5 subgrupos, en el grado-grupo 1 se encuentra una suma igual a 6 conformado dos patrones 3 (3+3); en el 2 una suma igual a 7 en donde el patrón predominante es el 3 (3+4); en el 3 una suma igual a 7 con la diferencia de que el patrón predominante es el 4 (4+3); en el grado grupo 4, cuando la suma sea equivalente a 8 (3+5, 5+3 y 4+4) y, por último, 5, cuando la suma de los patrones sea 9 o 10. Fig 4 .(21). Recomendaciones adicionales han sido realizadas por la Sociedad Internacional de la Patología Urológica o ISUP por sus siglas en inglés, una de ellas fue realizada en 2014 en donde fue comparado el desenlace clínico de pacientes con GG 2 (3+4) contra el GG 3 (4+3), mostrando un peor pronóstico en aquellos en donde el patrón 4 es más extenso. Es por esto que se agregó la sugerencia de reportar el porcentaje que ocupa de este patrón dentro de la neoplasia, esto particularmente relevante en el GG 2 ya que algunos pacientes con mínimo porcentaje de patrón de Gleason 4 pueden ser elegidos para vigilancia activa como una forma más favorable en una enfermedad de riesgo intermedio, mientras que aquellos con patrón 4 más extenso pueden ser elegidos para un tratamiento definitivo temprano con intención curativa (22). En consecuencia con lo anterior, estos grados-grupo han sido llamados como limítrofes y, a pesar de que esta clasificación es un excelente predictor del resultado clínico de los pacientes, tiene variaciones significativas interobservador y esta sujeta a cambios y mejoras (23).



**Figura 4.** Puntuación de Gleason del artículo de *Chen et al.*

|   |   |   |   |   |                       |
|---|---|---|---|---|-----------------------|
|    |    |    | <b>Gleason patterns 1-3</b><br>distinct, discrete,<br>individual glands                     | <b>Gleason score</b><br>$\leq 6$                      | <b>Grade group I</b>  |
|    |    |    |   |   |                       |
|    |    |    | <b>Gleason pattern 4</b><br>fused, cribriform, or<br>poorly-formed glands, or<br>glomerular | <b>Gleason score</b><br>$3+4=7$                       | <b>Grade group II</b> |
|    |    |    |   |   |                       |
|   |   |   | <b>Gleason pattern 5</b><br>comedo necrosis, cords,<br>sheets, solid nests, single<br>cells | <b>Gleason score</b><br>$4+4=8$<br>$3+5=8$<br>$5+3=8$ | <b>Grade group IV</b> |
|  |  |  |   |   |                       |
|  |  |  |   |   |                       |
|  |  |  | <b>Gleason score</b><br>$4+5=9$<br>$5+4=9$<br>$5+5=10$                                      | <b>Grade group V</b>                                  |                       |
|  |  |  |   |   |                       |

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN / PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

¿Existe diferencia en la expresión de GLUT 1 en adenocarcinoma de próstata con grado grupo 2, 4 y en tejido prostático no neoplásico?

### 4. JUSTIFICACION

Debido a la alta incidencia del adenocarcinoma de próstata en nuestro país, a la necesidad ampliar los blancos terapéuticos disponibles y al papel crucial que juega el transportador de glucosa 1 en la génesis de esta neoplasia, considero de suma importancia el estudio de su expresión mediante el uso de inmunohistoquímica en biopsias transrectales de próstata.



## 5. HIPOTESIS

La expresión de GLUT1 es mayor en adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo 4 comparado con grado-grupo 2 y con el tejido prostático normal.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1. Objetivo general:

Se comparó la expresión de GLUT1 mediante el uso de inmunohistoquímica en biopsias transrectales de próstata con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo 2, 4 y próstata no neoplásica.

## 7. MATERIAL Y METODOS

### 7.1. Tipo de Estudio

- Descripción del estudio: - Tipo de estudio: Estudio observacional, transversal, retrospectivo, retroprolectivo y analítico.

### 7.2. Ubicación Temporal y Espacial

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, mayo 2023 a noviembre 2023.

### 7.3. Muestra

- Universo de muestra: Tejido obtenido de biopsias transrectales de próstata de pacientes intervenidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

- Población de estudio: Tejido obtenido de biopsias transrectales de próstata de pacientes intervenidos en el periodo comprendido del 2018 al 2023 en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

### 7.4. Tamaño de la muestra

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 2(Se)^2}{(X1 - X2)^2} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 2(8.3)^2}{(27 - 39)^2} = 9$$

n = Tamaño de muestra por grupo.

Total de grupos: 3 (grado grupo 2, grado grupo 4 y tejido prostático no neoplásico).

Total de casos: 27.

$Z\alpha$  = nivel de confianza, con un intervalo de confianza del 95%.

$Z\beta$  = Nivel de confianza para el grupo control con un intervalo de confianza del 80%.

Se = Desviación estándar estimada. Se calcula con referencia en trabajos previos  
referencia: Luczynska, E., Gasinska, A., & Wilk, W. (2012). Expression of Ki-67 (MIB-1) and GLUT-1 proteins in non-advanced prostatic cancer. Polish Journal of Pathology, 63(4), 272–277.

X1 = media mayor del grupo estudiado en la referencia.

X2 = media mayor del grupo estudiado en la referencia

### **7.5. Tipo de muestreo**

No probabilístico, por disponibilidad.

### **7.6. Criterios de Selección de la Muestra**

- Criterios de Inclusión: Tejido prostático obtenido por biopsia transrectal de pacientes intervenidos en el hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo 2, 4 y tejido prostático no neoplásico de biopsias transrectales.

- Criterios de no Exclusión: Que no se cuente con el bloque de parafina para realizar inmunohistoquímica.

Tejido prostático insuficiente en parafina para la realización de la técnica de inmunohistoquímica.



## 7.7. VARIABLES

| Variables independientes      |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Variable</b>               | Diagnóstico histopatológico.   |
| <b>Definición conceptual</b>  | Análisis microscópico del tejido prostático para la elaboración de un juicio razonado en conjunto con los datos clínicos.  |
| <b>Definición operacional</b> | <p><b>Próstata no-neoplásica:</b> Glándulas con cambios de atrofia, hiperplasia de células basales y sin cambios histológicos.</p> <p><b>Grado-grupo 2:</b> Glándulas tubulares con rectificación de su luz con incremento en su número y con alteración de la arquitectura glandular prostática.</p> <p><b>Grado-grupo 4:</b> glándulas neoplásicas con patrón cribiforme y/o glándulas fusionadas.</p> |
| <b>Tipo de variable</b>       | Categorica   |
| <b>Escala e índice</b>        | 0, 2 y 4   |

**Cuadro 1.** Variables independientes.



| <b>Variables dependientes</b> |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Variable</b>               | Expresión de GLUT1   |
| <b>Definición conceptual</b>  | Es el uso de técnicas bioquímicas, inmunológicas y morfológicas con la finalidad de evaluar la presencia o ausencia de una proteína determinada en cierto tipo de células.   |
| <b>Definición operacional</b> | <p>Determinación microscópica de la expresión inmunohistoquímica de la proteína GLUT1 en citoplasma o membrana de las células neoplásicas y no neoplásicas de tejido prostático con asignación a una escala determinada dependiendo del porcentaje e intensidad de células que lo expresen se utilizará la siguiente fórmula:</p> <p>H-score = ( 0xP0) + ( 1xP1) + ( 2xP2) + ( 3xP3), donde:</p> <p>Porcentaje de células negativas (0 negativo)</p> <p>Porcentaje de células con expresión leve (1= leve)</p> <p>Porcentaje de células con expresión moderada (2= moderada)</p> <p>Porcentaje de células con expresión intenso (3= intenso)</p> |
| <b>Tipo de variable</b>       | Cuantitativa continua  |
| <b>Escala e índice</b>        | Número discretos mayores a 0.  |

**Cuadro 2.** Variables dependientes.

### **7.8. Descripción del análisis estadístico**

Mediante el uso de SPSS Statistics 25, se realizó estadística descriptiva de todas las variables mediante mediana y rango intercuartilar para las variables discretas y frecuencias absolutas y relativas para las categóricas. Se probó las diferencias de la expresión de GLUT1 en los grupos seleccionados mediante la prueba de U de Mann Withney. La variable grado de expresión de GLUT1, se comparó entre grupos mediante



la prueba ji-cuadrada con prueba exacta de Fisher. Se evaluó el potencial efecto confusor de la edad, años de antigüedad de la muestra y calidad del procesamiento estratificando por estas variables los análisis anteriores y comparando por el estimador de Mantel-Haenszel la diferencia entre estratos. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

### **7.9 Propuesta de presentación de resultados:**

- Expresión de Glut1 en los grupos seleccionados (próstata no-neoplásica, adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo 2 y 4) presentado en gráfico de boxplot con señalización mediante asteriscos, de los grupos que tengan diferencias estadísticamente significativas.

- Tabla con edad e incidencia de adenocarcinoma acinar de próstata con grado-grupo 2 y 4 con reporte de su relación estadística.

### **7.10. Procedimientos**

El investigador asociado principal revisó las libretas de registro de diagnósticos de los años 2018 a 2023, identificaron los tejidos procedentes de pacientes a los que se les realizaron biopsias transrectales de próstata y recibieron el diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata clasificados con grado-grupo 2, 4 y diagnóstico no neoplásico. Además, se recopilaron los datos de estos pacientes para la posterior realización de la base de datos.

El investigador asociado principal, también localizó y recabó los bloques con el tejido embebido en parafina, así como el de las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina utilizadas y se seleccionaron los bloques para realizar inmunohistoquímica. El investigador asociado 1 procesó posteriormente los bloques seleccionados realizando cortes histológicos a 2 micras en laminilla electro cargada, posteriormente en una estufa

de secado, colocó las laminillas a 60° durante 35 minutos. Pasó la laminilla a un vaso de tinción con xilol e incubará durante 5 minutos. Hidrató con alcohol etílico absoluto, alcohol etílico de 96°, agua destilada con dos cambios de 30 segundos en cada uno. Realizó el bloqueo de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrogeno al 0.9% e incubó durante 5 minutos. Recuperar los epítopes para exponer los determinantes antigénicos, por el método de desenmascaramiento con solución de citrato de sodio pH6, en olla de presión eléctrica (reguló la presión a 20 libras, temperatura 95 – 100°c, tiempo). Después agregó a la olla de presión 700 ml de agua destilada. Cerró la olla de presión de acuerdo con las instrucciones inscritas al dorso de la tapa de esta, posteriormente colocó los portaobjetos en el vaso de coplin y agregó un volumen de solución de desenmascaramiento de citrato de sodio pH6 a 2-8 °C hasta que cubra las laminillas, cerró el vaso de coplin hasta el tope y regresó 1/8 de la rosca para liberar presión. Adicionalmente, colocó el vaso de coplin dentro de la olla de presión y cerró la olla que se calentará durante 20 minutos. Cuando finalizó el tiempo de recuperación de la olla, se dejó enfriar a temperatura ambiente para liberar la presión y abrió el vaso de coplin para colocarlo en un baño de agua fría y esperó hasta que la solución de desenmascaramiento baje a temperatura ambiente. Una vez que se alcanzó dicha temperatura, se realizaron tres lavados con agua destilada. Montó la laminilla en el coverplate (sistema de capilaridad) y colocó en el rack (bastidor). Llenó el contenedor del coverplate con solución de lavado (buffer de fosfatos pH7) para incubar por 4 minutos y agregó 110 microlitros de anticuerpo primario e incubar durante 40 minutos. Llenó el contenedor del coverplate con solución de lavado (buffer de fosfatos pH7) para ser incubado por 4 minutos.

Posteriormente agregó 100 microlitros de polímero 1 (Mach1) e incubó el preparado



durante 10 minutos. Llenó el contenedor del coverplate con solución de lavado (buffer de fosfatos pH7) para incubar por 4 minutos. Agregó 100 microlitros de polímero 2 (Mach1) y lo incubó durante 15 minutos. Después, llenó el contenedor del coverplate con solución de lavado (buffer de fosfatos pH7) e incubó por 4 minutos. Acto seguido, se retiró la laminilla del sistema coverplate para secar el excedente de buffer con una gasa. En la siguiente etapa se colocó 100 microlitros de diaminobencidina sobre la muestra y se monitorizó con el microscopio hasta que la reacción colorimétrica fue adecuada. Decantó la solución de DAB en el vaso que contiene hipoclorito de sodio al 6% y se lavó con agua corriente el exceso de DAB de la laminilla sobre el vaso que contiene hipoclorito de sodio al 6%. Para contrastar las laminillas empleamos hematoxilina de Mayer se incubó durante un minuto. Al finalizar, se lavó con agua destilada y se hizo virar el contraste con solución de carbonato de litio para después ser lavado con agua destilada. Se deshidrató con alcohol etílico de 96, alcohol etílico absoluto, xilol y se montó con resina (entellan) y cubreobjetos. El asociado principal interpretó los resultados al microscopio óptico en supervisión del investigador principal categorizando los hallazgos con base en el método antes empleado por Salma Meziou y col (17) el cual emplea el método de evaluación de inmunohistoquímica o H-score en donde se realizó la evaluación de la tinción de inmunohistoquímica en un microscopio de luz usando el objetivo de 10x (aumento para escanear y localizar de manera general las zonas positivas en epitelio glandular maligno y benigno), posteriormente, usando el objetivo de 40x, se obtuvo información más detallada de la inmunomarcación, en la cual se evalúa tanto intensidad (0= negativo, 1=leve, 2=moderado, 3=intenso) como el porcentaje de células neoplásicas que resultaron positivas en una intensidad dada. El puntaje se obtuvo de la suma de la intensidad

multiplicado por el porcentaje de las células positivas con esa intensidad y se representa con la siguiente ecuación:  $H\text{-score} = (0 \times P_0) + (1 \times P_1) + (2 \times P_2) + (3 \times P_3)$

Porcentaje de células negativas (0 negativo).

Porcentaje de células con expresión leve (1= leve).

Porcentaje de células con expresión moderada (2= moderada).

Porcentaje de células con expresión intenso (3= intenso). Se registrará cada dato obtenido en la hoja de recolección de datos (anexo 1)

### **7.11. Consideraciones éticas y legales**

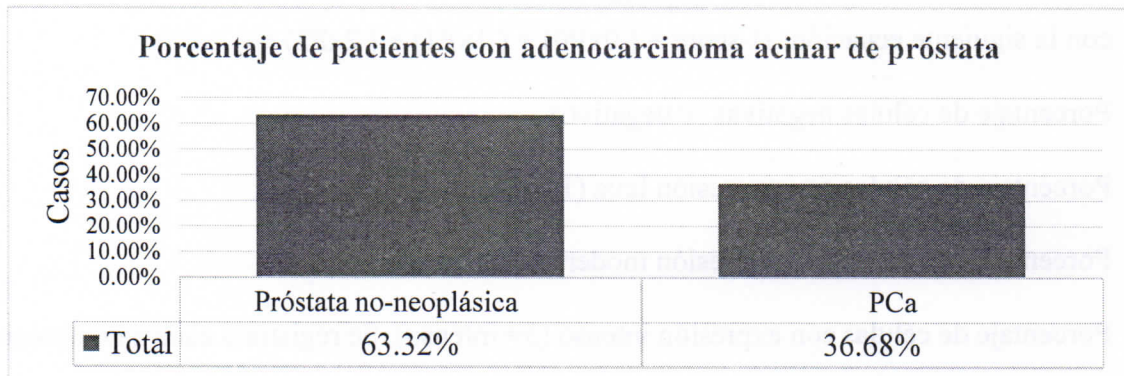
- Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.
- Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título décimo cuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos).

## **8. RESULTADOS**

Se recabaron 9 casos por cada grupo de estudio (3 grupos: grado grupo 2, grado grupo 4 y en tejido prostático no neoplásico) con un total de 27 casos, de los cuales el rango de edad de los pacientes intervenidos para la toma de biopsias tranrectales de próstata comprendió desde los 43 a los 89 años. Del total de los pacientes con esta intervención diagnóstica, más del 60% obtuvo un diagnóstico no-neoplásico, en el resto el diagnóstico



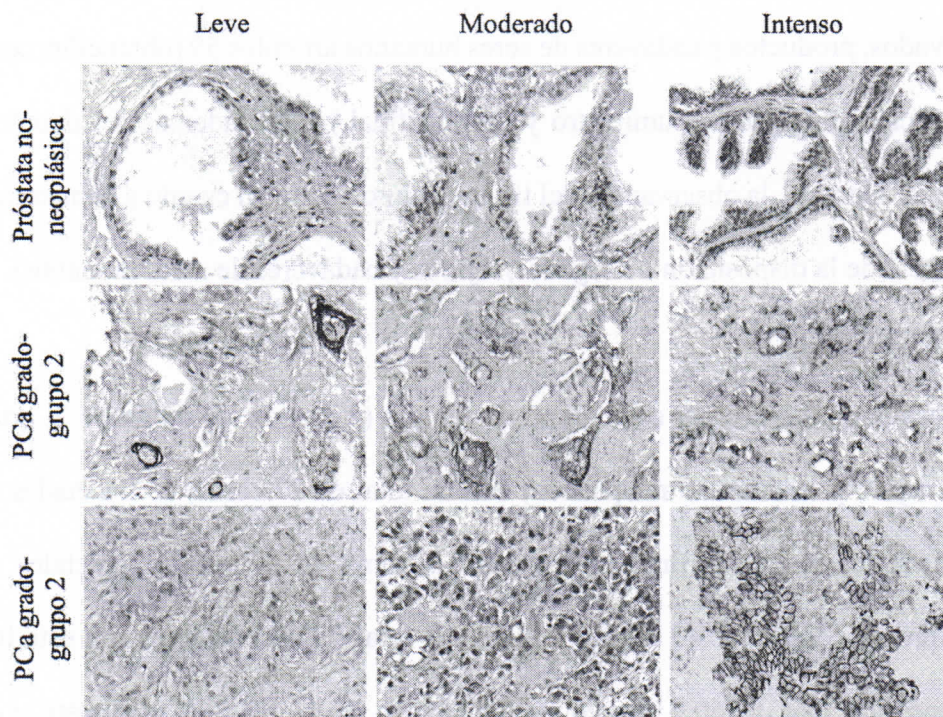
fue de adenocarcinoma acinar de próstata (**Figura 5**).



**Figura 5.** Porcentaje de pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata

### Expresión de GLUT1

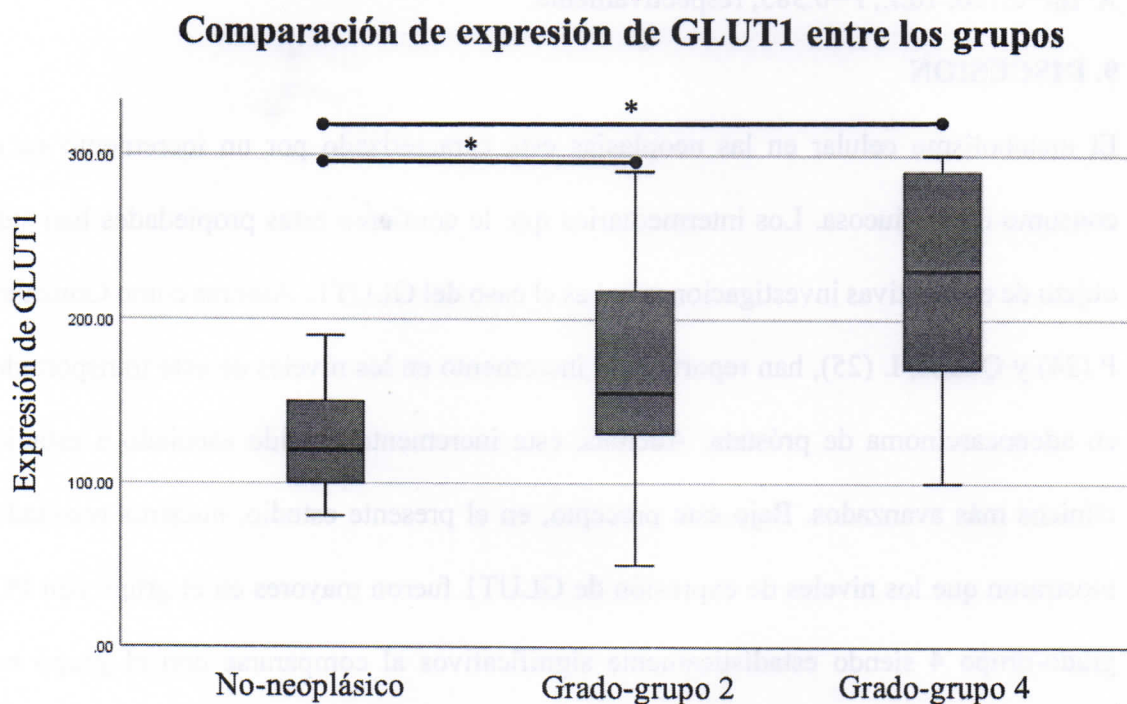
La expresión inmunohistoquímica de GLUT1 se detectó en dos dominios celulares, el citoplasma y la membrana celular. Se utilizó el método de cuantificación de H-score que reporta su expresión en ausente, leve, moderado e intenso (**Figura 6**).



**Figura 6.** Imágenes representativas de la expresión de GLUT 1 en los grupos de estudio.



La media del H-score en biopsias con diagnóstico no-neoplásico fue de 134.28, mientras que PCa con grado-grupo 2 resultó de 161.92 y en grado-grupo 4 en 207.77. La comprobación de diferencias estadísticas entre el grupos fue realizada con U de Mann Withney que arrojó significancia estadística entre los grupos no-neoplásico y con PCa grado-grupo 2 ( $p = 0.042$ ) y con el grupo con diagnóstico PCa grado-grupo 4 ( $p = 0.001$ ) (Figura 7).



**Figura 7.** Comparación estadística de la expresión de GLUT1 en los grupos de estudio.

El grado de expresión de GLUT1 dividido en leve, moderado e intenso fue analizado mediante la prueba ji-cuadrada, a pesar de tener datos marginales fijos y variables independientes, el análisis de utilizado para determinar si hay una relación significativa entre estas variables categóricas se realizó con una tabla de contingencia de 3x3, por lo

tanto, no es posible realizar la comparación mediante la prueba exacta de Fisher usada únicamente en el estudio de datos binomiales. Sin embargo, la prueba de ji-cuadrado demostró una  $p = 0.0003$  con un valor de ji-cuadrado de Pearson de 20.727.

El potencial efecto confusor de las variables edad y antigüedad en la expresión de GLUT1 fue analizado con la prueba de Mante-Haenzsel, la cual mostró que no hay diferencia estadísticamente significativa al evaluarlas un resultado de  $X^2_{MH}=0.013$ , 1d.f.,  $P=0.910$  y  $X^2_{MH}=0.756$ , 1d.f.,  $P=0.385$ , respectivamente.

## **9. DISCUSION**

El metabolismo celular en las neoplasias está caracterizado por un incremento en el consumo de la glucosa. Los intermediarios que le confieren estas propiedades han sido objeto de exhaustivas investigaciones, tal es el caso del GLUT1. Autores como González, P (24) y Quiros, I. (25), han reportado el incremento en los niveles de este transportador en adenocarcinoma de próstata. Además, este incremento ha sido asociado a estadios clínicos más avanzados. Bajo este precepto, en el presente estudio, nuestros resultados mostraron que los niveles de expresión de GLUT1 fueron mayores en el grupo con PCa grado-grupo 4 siendo estadísticamente significativos al compararse con el grupo no-neoplásico. Sin embargo, no hubo relevancia estadística en las diferencias mostradas en los dos grupos neoplásicos. Esto puede deberse a la heterogenicidad que poseen estos grupos denominados “límitrofes”, en donde la cantidad presente del patrón 4, tiene un impacto crucial. El consecuente análisis de la expresión de GLUT1 en un mismo espécimen con diagnóstico de PCa con grado grupo 2 y 3 es necesario para clarificar este hallazgo.

Por otra parte, fue notable la variedad de patrones de expresión de este transportador,

indicando que puede existir una conexión con aspectos específicos del metabolismo celular.

## **10. CONCLUSIONES**

El papel de los intermediarios en la regulación de la glucosa de las células neoplásicas es una herramienta valiosa ya que proporciona un panorama integral y amplio de enfermedades con alta incidencia y mortalidad como el adenocarcinoma acinar de próstata. El GLUT1 es una proteína expresada de manera habitual en el tejido prostático, no obstante, sus niveles de expresión incrementan en condiciones neoplásicas. Son necesarias futuras investigaciones para esclarecer su relación con otros padecimientos como la Diabetes Mellitus.

## **11. PERSPECTIVAS**

La correlación con antecedentes personales patológicos, datos de laboratorio, así como el estadio clínico podrían orientar y esclarecer algunos cuestionamientos originados en el presente trabajo como el tipo de relación que tienen las enfermedades metabólicas con la predisposición al desarrollo de neoplasias, así como su influencia en el perfil metabólico de las mismas.

Por último, el inicio de este terreno de investigación en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” abre la posibilidad futura de correlacionar estos datos con otros aspectos clínicos relevantes por ejemplo, el uso de PET/CT con FDG-F18 para la valoración del metabolismo celular neoplásico y catalogar prequirúrgicamente a los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata.



## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Navale, A. M., & Paranjape, A. N. (2016). Glucose transporters: physiological and pathological roles. In *Biophysical Reviews* (Vol. 8, Issue 1, pp. 5–9). Springer Verlag.
2. Joost H-G, Thorens B (2001) The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators – nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Mol Membr Biol* 18:247–256.
3. Long, W., & Cheeseman, C. I. (2015). Structure of, and functional insight into the GLUT family of membrane transporters. In *Cell Health and Cytoskeleton* (Vol. 7, pp. 167–183). Dove Medical Press Ltd.
4. Cura AJ, Carruthers AJ. The role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism, and homeostasis. *Compr Physiol*. 2013;2:863–914.
5. Pragallapati, S., & Manyam, R. (2019). Glucose transporter 1 in health and disease. In *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* (Vol. 23, Issue 3, pp. 443–449). Wolters Kluwer Medknow Publications.
6. Sommermann TG, O'Neill K, Plas DR, Cahir-McFarland E. IKK and NF- $\kappa$ B transcription govern lymphoma cell survival through  $\square$ AKT-induced plasma membrane trafficking of GLUT1. *Cancer Res*.2011;71:7291–7300.
7. Kim, S. H., & Baek, K. H. (2021). Regulation of cancer metabolism by deubiquitinating enzymes: The warburg effect. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 12). MDPI.
8. DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2020). We need to talk about the Warburg effect. In *Nature Metabolism* (Vol. 2, Issue 2, pp. 127–129). Nature Research.
9. Birkeland, E. S., Koch, L. M., & Dechant, R. (2020). Another Consequence of the Warburg Effect? Metabolic Regulation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchangers May Link Aerobic Glycolysis to Cell Growth. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A.
10. *EMJ Oncol*. 2017;5[1]:50-52. Abstract Review No. AR9.
11. Pavlova, N. N., Zhu, J., & Thompson, C. B. (2022). The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. In *Cell Metabolism* (Vol. 34, Issue 3, pp. 355–377). Cell Press.

12. Ahrens, W. A., Ridenour, R. v., Caron, B. L., Miller, D. v., & Folpe, A. L. (2008). GLUT-1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study of 247 soft tissue and bone neoplasms. *Human Pathology*, 39(10), 1519–1526.
13. Carvalho, K. C., Cunha, I. W., Rocha, R. M., Ayala, F. R., Cajaíba, M. M., Begnami, M. D., Vilela, R. S., Paiva, G. R., Andrade, R. G., & Soares, F. A. (2011). GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics*, 66(6), 965–972.
14. Reinicke, K., Sotomayor, P., Cisterna, P., Delgado, C., Nualart, F., & Godoy, A. (2012). Cellular distribution of glut-1 and glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113(2), 553–562.
15. Luczynska, E., Gasinska, A., & Wilk, W. (2012). Expression of Ki-67 (MIB-1) and GLUT-1 proteins in non-advanced prostatic cancer. *Polish Journal of Pathology*, 63(4), 272–277.
16. Xiao, H., Wang, J., Yan, W., Cui, Y., Chen, Z., Gao, X., Wen, X., & Chen, J. (2018). GLUT1 regulates cell glycolysis and proliferation in prostate cancer. *Prostate*, 78(2), 86–94.
17. Meziou, S., Ringuette Goulet, C., Hovington, H., Lefebvre, V., Lavallée, É., Bergeron, M., Brisson, H., Champagne, A., Neveu, B., Lacombe, D., Beaugard, J. M., Buteau, F. A., Riopel, J., & Pouliot, F. (2020). GLUT1 expression in high-risk prostate cancer: correlation with 18F-FDG-PET/CT and clinical outcome. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 23(3), 441–448.
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
19. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res*. 2016 Feb;28(1):58-64.
20. Munjal A, Leslie SW. Gleason Score. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
21. Sauter, G., Steurer, S., Clauditz, T. S., Krech, T., Wittmer, C., Lutz, F., Lennartz, M., Janssen, T., Hakimi, N., Simon, R., von Petersdorff-Campen, M., Jacobsen, F., von



- Loga, K., Wilczak, W., Minner, S., Tsourlakis, M. C., Chirico, V., Haese, A., Heinzer, H., Schlomm, T. (2016). Clinical utility of quantitative gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *European Urology*, 69(4), 592–598.
22. Sharma, M., & Miyamoto, H. (2018). Percent Gleason pattern 4 in stratifying the prognosis of patients with intermediate-risk prostate cancer. In *Translational Andrology and Urology* (Vol. 7, pp. S484–S489). AME Publishing Company.
23. Short, E., Warren, A. Y., & Varma, M. (n.d.). Gleason grading of prostate cancer: a pragmatic approach.
24. Gonzalez-Menendez, P., Hevia, D., Alonso-Arias, R., Alvarez-Artime, A., Rodriguez-Garcia, A., Kinet, S., Gonzalez-Pola, I., Taylor, N., Mayo, J. C., & Sainz, R. M. (2018). GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation-induced oxidative stress. *Redox Biology*, 17, 112–127.
25. Quiros-Gonzalez, I., Gonzalez-Menendez, P., Mayo, J. C., Hevia, D., Artime-Naveda, F., Fernandez-Vega, S., Fernandez-Fernandez, M., Rodriguez-Gonzalez, P., Garcia-Alonso, J. I., & Sainz, R. M. (2022). Androgen-Dependent Prostate Cancer Cells Reprogram Their Metabolic Signature upon GLUT1 Upregulation by Manganese Superoxide Dismutase. *Antioxidants*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/antiox11020313>
26. Vaz, C. v., Marques, R., Alves, M. G., Oliveira, P. F., Cavaco, J. E., Maia, C. J., & Socorro, S. (2016). Androgens enhance the glycolytic metabolism and lactate export in prostate cancer cells by modulating the expression of GLUT1, GLUT3, PFK, LDH and MCT4 genes. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(1), 5–16.
27. Stewart, G. D., Gray, K., Pennington, C. J., Edwards, D. R., Riddick, A. C. P., Ross, J. A., & Habib, F. K. (2008). Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: Lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score. *Oncology Reports*, 20(6), 1561–1567.
28. Expression of GLUT 1 in cell lines and clinical specimens froms human prostate adenocarcinoma Effert 2004. (n.d.).