

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DAS FUCOSILTRANSFERASE 3 E 6 EM TECIDO VASCULAR DE TUMORES PROSTÁTICOS HUMANOS.

Tayná Evily de Lima¹, Jenyffer Sabryna da Costa Nascimento ¹, Karlla Mayara Nunes Sousa¹, Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão ², Juliana Lúcia de Albuquerque Vasconcelos ³

- 1- Estudante de Biomedicina do Centro Universitário Tabosa de Almeida
- 2- Docente da Universidade Federal de Pernambuco
- 3- Docente do Centro Universitário Tabosa de Almeida

RESUMO

Introdução: O Câncer de próstata e a Hiperplasia prostática benigna são os principais tumores malignos e benignos, respectivamente, que mais acometem homens em todo o mundo. Estudos vêm mostrando que alterações na expressão de genes, levam a modificações pós-traducionais relevantes no desenvolvimento e invasão dos tumores prostáticos. **Objetivo:** O trabalho visa correlacionar a expressão das enzimas Fucosiltransferases 3 e 6, no endotélio vascular em biópsias de Adenocarcinoma prostático e Hiperplasia prostática benigna, a fim de verificar o envolvimento dessas proteínas no desenvolvimento tumoral e seu poder de estimular a metástase. **Metodologia:** As biópsias foram submetidas a técnica de imunohistoquímica para avaliar a expressão das proteínas fucosiltransferases 3 e 6 nos tecidos. A imunoexpressão foi avaliada no microscópio óptico, a fim de verificar a presença ou não das marcações no endotélio vascular. **Conclusão:** Verificou-se diferença na expressão das FUTs nos dois tipos de tecidos, porém para o desenvolvimento de novos biomarcadores, faz-se necessário mais estudos.

Palavras-chaves: Câncer de próstata, Hiperplasia Prostática Benigna, Glicosilação, Fucosilação

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer and benign prostatic hyperplasia are the major benign and malignant tumors, respectively, that affect men around the world. Studies have shown that there is an expression of genes, leading to a relevant post-translational position in the development and invasion of prostate tumors. The aim of this study was to correlate Fucosyltransferases 3 and 6 without vascular endothelium in prostatic adenocarcinoma biopsies and benign prostatic hyperplasia, in order to identify non-tumoral proteins and their power to stimulate metastasis. **Methodology:** Biopsies were submitted to the immunohistochemical technique for the visualization of fucosyltransferases proteins 3 and 6 in the tissues. The immunoexpression was evaluated as an optical microscope in order to verify the presence or not of the markings on the vascular endothelium. **Conclusion:** The variation of FUTs in the two types of tissues was verified, but for the development of new biomarkers, it is done with more studies.

Key words: Prostate Cancer, Benign Prostatic Hyperplasia, Glycosylation, Fucosylation

INTRODUÇÃO

O Câncer Prostático (CaP) é considerado um problema de Saúde Pública, sendo a segunda neoplasia maligna mais frequente em homens. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, no Brasil, devido ao aumento da expectativa de vida, melhorias dos sistemas de informação e evolução de métodos diagnósticos, as taxas de incidência tendem a aumentar ao longo dos anos ^(1,2). Além do câncer, outras doenças podem acometer a glândula prostática, como a Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP), que atinge até 90% dos homens com idade acima de 80 anos, sendo a segunda neoplasia benigna mais comum nos homens ^(3,4). A etiologia dos tumores prostáticos ainda não é bem esclarecida, porém os principais fatores de riscos que podem estar mais envolvidos nas alterações genéticas e morfológicas são os andrógenos, a hereditariedade e o tabagismo ^(5,6).

As neoplasias malignas são caracterizadas pelo alto crescimento celular, pois o câncer não conseguiria progredir na ausência de um ambiente favorável no organismo humano ⁽⁷⁾. Um dos principais pontos para o seu crescimento ocorrer é a vascularização, pois fornece ao tumor oxigênio e nutrientes, além de remover produtos residuais ⁽⁸⁾. Os vasos sanguíneos no tumor apresentam estruturas anormais com suas células endoteliais hiperplásicas e com padrões de conexão célula-célula modificados, o que facilita a saída de células cancerosas para o meio extravascular e potencializa o poder de migração para outros tecidos ⁽⁹⁾.

O poder de desprendimento de células do tumor primário e migração vascular é evidenciado por modificações de glicoconjugados modificados presentes na membrana de células tumorais e de células vasculares, atribuindo assim, a capacidade de proliferação e migração regional e sistêmica ⁽¹⁰⁾. Essas modificações ocorrem a partir de enzimas denominadas de glicosiltransferases, que adicionam carboidratos na cadeia de glicanos no processo pós-traducional protéico. Após esse processo, é muito comum, principalmente em tumores malignos, haver um tipo específico de glicosilação que é a fucosilação (FUC) ⁽¹¹⁾.

A fucosilação é determinada pela inclusão específica do carboidrato L-fucose na cadeia glicídica, através das glicosiltransferases denominadas de fucosiltransferases. A FUC é uma das modificações mais comuns envolvidas no desenvolvimento de doenças como o câncer. Os diferentes níveis de FUC em amostras de pacientes com neoplasias benignas ou malignas têm demonstrado ser um possível biomarcador, na diferenciação de malignidade e/ou benignidade tecidual ⁽¹¹⁾.

Para avaliação histológica de expressão de proteínas, a imuno-histoquímica é um recurso muito utilizado no diagnóstico histopatológico e como ferramenta de pesquisas. Essa técnica baseia-se na utilização de anticorpos e na identificação de moléculas específicas em alguns tecidos ⁽¹²⁾. Com isso, vem sendo cada vez mais empregada com o propósito de maior entendimento da progressão dos tumores, permitindo a diferenciação molecular entre os tumores benignos e malignos,

determinação da origem tecidual e até mesmo avaliação de prognóstico de acordo com o perfil molecular ^(13,14).

Diante dos avanços nas técnicas de imuno-histoquímica e o elevado índice de tumores prostáticos, esse trabalho buscou correlacionar a expressão das enzimas fucosiltransferase 3 (FUT3) e fucosiltransferase 6 (FUT6) no endotélio vascular em biópsias de pacientes com adenocarcinomas prostáticos e hiperplasia benigna da próstata, a fim de averiguar o envolvimento destas proteínas de glicosilação no desenvolvimento do tumor e possível poder de metástase.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram captadas 60 biópsias de tecido prostático em parafina, sendo 30 diagnosticadas como Adenocarcinoma Prostático (AP) e 30 diagnosticadas como Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), além de 6 biópsias de tecido normal para controle. As amostras foram obtidas no Setor de Anatomia-patológica do Hospital das Clínicas da UFPE e os prontuários referentes aos pacientes de cada biópsia foram adquiridos no Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME) do Hospital das Clínicas de Pernambuco. As amostras foram processadas no setor de Patologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA-UFPE).

Na técnica de imunohistoquímica (IHQ) as amostras foram cortadas com 4 µm de espessura e colocadas em lâminas com tratamento de albuminização. Foram desparafinadas em xilol e desidratadas em álcool (100% e 70%). Posteriormente, as lâminas foram incubadas, por 10 minutos, em Hidróxido de Amônio a 10% para a eliminação de pigmentos formólicos. Em seguida, foi feita a recuperação antigênica pelo calor, em câmara de vapor d'água, durante 30 minutos, utilizando-se tampão citrato a 10Mn (STIMER). Após a recuperação antigênica, as lâminas foram resfriadas e incubadas com 0,3 % de peróxido de hidrogênio em metanol, durante 30 minutos e mantidas à 25°C, e em seguida, essas lâminas foram novamente incubadas, por 1 hora à 25°C, com tampão PBS-BSA 1%. Após isso, os tecidos foram incubados à 4°C, durante 16 horas, com anticorpo policlonal anti-FUT 3 e o anti-FUT 6, ambos na diluição de 1:200. Após a incubação do anticorpo primário, foi realizada a incubação com o anticorpo secundário (ADVANCE HPR LINK- DAKO) e terciário (ADVANCE HRP ENZIME - DAKO) cada um por 45 minutos em temperatura de 25°C. A revelação da reação foi feita com DAB (diaminobenzidina)-H₂O₂ e as lâminas foram contra coradas com hematoxilina. As lavagens realizadas entre as etapas relatadas, durante o método, foram feitas com tampão fosfato de sódio 100mM ⁽⁵⁾.

As marcações teciduais foram analisadas por microscopia óptica, com a objetiva de grande aumento (40x), sendo consideradas positivas e negativas. O critério de positividade foi de acordo com Nascimento et al (2015) ⁽¹⁵⁾, determinando como positiva as biópsias que apresentava mais de 50% do tecido vascular marcado. Todos os dados foram compilados no Excel v. 2016 e analisados através do software Graphpad prism v. 6, utilizando os testes t-student e teste exato de Fisher, acatando como significativo o valor de *p* menor ou igual a 0,05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), sob o protocolo de

número 2.396.646. Para esse trabalho foi solicitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista que a pesquisa se voltou apenas para o uso de amostras biológicas fornecidas pelo SAME, não havendo contato com os pacientes. Durante toda a pesquisa foi seguido os aspectos éticos contidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADO

Adenocarcinoma prostático (AP)

A correlação entre os dados clínico-histopatológicos correspondentes ao estadiamento Gleason, estadiamento TNM, idade, PSA total, e imunoexpressão de FUT3 e FUT6 em tecido vascular de AP, não demonstraram resultado significativo (**tabela 1**). Durante a avaliação das marcações vasculares, foi possível observar que as poucas amostras positivas apresentaram marcações apenas o endotélio vascular, com ambas as FUTs utilizadas.

Tabela 1- Correlação entre dados clínico-histopatológicos das amostras de AP e imunoexpressão de FUT3 e FUT6 em vasos sanguíneos.

Variáveis	Total (%)	FUT 3		p*	FUT 6		p*
		+	-		+	-	
Idade (anos)							
50 a 59	03 (10%)	01	02	0,2238	00	03	0,1844
60 a 69	20 (66,7%)	01	19		03	17	
70 a 79	07 (23,3%)	00	07		02	05	
Gleason							
6	06 (20%)	00	06	0,2035	02	04	0,2668
7	22 (73,3%)	02	20		03	19	
8	01 (3,3%)	00	01		00	01	
9	01 (3,3%)	00	01		00	01	
Classificação T							
T2	16 (53,3%)	01	15	0,2080	02	14	0,1970
T3	09 (30%)	01	08		01	08	
S/N**	05 (16,6%)						
Classificação N							

NO	16 (53,3%)	01	15	0,2080	03	13	0,1866
NX	09 (30%)	01	08		01	08	
S/N**	05 (16,6%)						
Classificação M							
MX	25 (83,3%)	03	22	0,4226	02	23	0,4226
S/N**	05 (16,6%)						
PSA total							
< 5	07 (23,3%)	00	07		02	05	
6-12	18 (60%)	02	16	0,1066	03	15	0,1562
12,1 - 18	04 (13,3%)	00	04		00	04	
S/N**	01 (3,3%)						

* Teste utilizado na análise estatística: t-student.

**S/N: dados não informados

Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)

Ao realizar a correlação entre idade e a imunoexpressão de FUT3 e FUT6 em tecido vascular de HPB, obtivemos resultado significativo na avaliação de expressão de FUT3 ($p=0,0354$) (**tabela 2**). Na análise entre dosagens de PSA e imunoexpressão de FUT3 e FUT6 não obteve-se resultados significativos (**tabela 2**). As amostras com marcações positivas tanto para FUT3 como FUT6, tiveram uma maior prevalência de marcações no endotélio vascular e menos de 3% das amostras com marcação na túnica média e adventícia.

Tabela 2- Correlação entre dados clínicos das amostras de HPB e imunoexpressão de FUT3 e FUT6 em vasos sanguíneos.

Variáveis	Total (%)	FUT 3		p^*	FUT 6		p^*
		+	-		+	-	
Idade							
>50 a 59	5 (16,6%)	00	05		04	01	
>60 a 69	09 (30%)	02	07	0,0354	01	08	0,9245
>70 a 79	11 (36,6%)	01	10		07	04	
>80	04 (13,3%)	01	03		03	01	

S/N**	01					
	(3,3%)					
PSA total						
< 5	09	01	08	0,0591	04	05
	(30%)					0,3828
6-12	08	00	08		05	03
	(26,6%)					
12,1 - 18	07	02	05		05	02
	(23,3%)					
S/N	06					
	(20%)					

* Teste utilizado na análise estatística foi t-student.

** S/N: dados não informados

Correlacionando a imunexpressão de FUT3 e FUT6 em tecido vascular e os tumores, observou-se em AP que não houve correlação significativa de expressão ($p=0,7065$), já em HPB houve uma correlação significativa entre a imunexpressão de FUT3 e FUT6 ($p=0,0220$) (**Figura 1**).

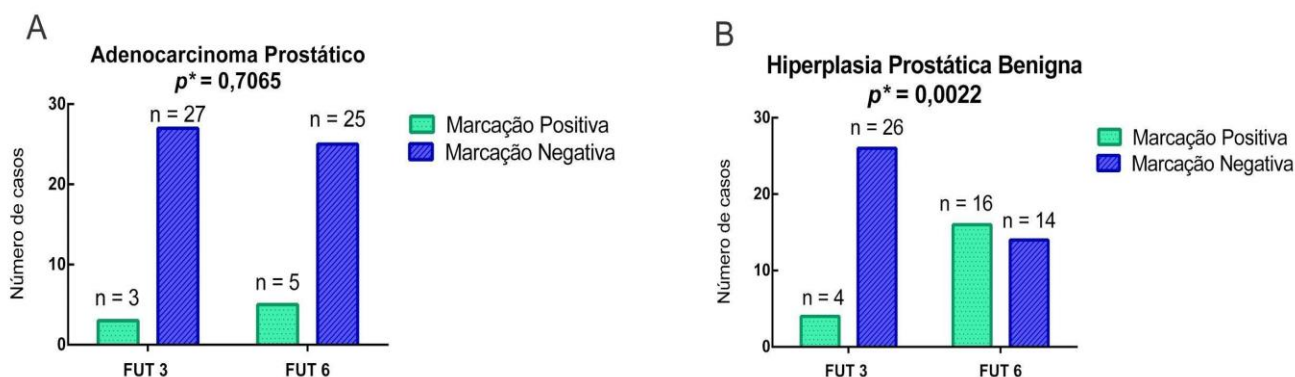


Figura SEQ Figura 1* ARABIC 1 - A) Imunexpressão entre FUT3 e FUT6 em tecido vascular de AP. B) Imunexpressão entre FUT3 e FUT6 em tecido vascular de HPB. * Teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

Após a processo de tradução gênica, as proteínas sofrem modificações pós-traducionais no retículo endoplasmático e aparelho de Golgi, apresentando como a principal modificação a Glicosilação⁽¹⁶⁾. Esse processo consiste na adição de carboidratos à proteínas por meio das glicosiltransferases, enzimas com potencial de inserção dos mais diversos carboidratos, e também na retirada específica dos carboidratos da cadeia glicídica, por meio das glicosidases, formando um mecanismo altamente controlado por atuação enzimática⁽¹⁷⁾.

A fucosilação é um processo presente em diversos tecidos normais, com alterações benignas ou malignas, sendo essencial para a comunicação celular. Este processo acontece diante da atuação das fucosiltransferase (FUTs) FUT3 e FUT6 que fazem parte do grupo alfa 1,3/ 4-FUTs (FUTs 3, 4, 5, 6, 7 e 9) e estão envolvidas na síntese de Sialyl Lewis x, com função de reconhecimento celular e transdução de sinais por meio das selectinas na superfície celular. A alta expressão dessas FUTs,

tanto na superfície das células tumorais malignas e benignas, como também nas células endoteliais, vem sendo relacionadas com maior invasão e metástase dos tumores ⁽¹⁸⁾.

Com o avançar da idade, a próstata tende a aumentar de volume e sofre mudanças e/ou processos inflamatórios, por estímulo hormonal contínuo, sendo esse um dos principais fatores para o desenvolvimento de AP e HPB ⁽¹⁹⁾. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2019) ⁽²⁰⁾ o AP afeta principalmente homens acima de 65 anos de idade, como também Lin et al (2017) ⁽²¹⁾ declarou em seu trabalho uma prevalência de HPB em homens que estão na sexta década de vida. Esses dados corroboram com nosso estudo que apresenta maior quantidade dos pacientes com AP com idade entre 60 a 69 anos e maior quantidade de pacientes acima de 70 anos com HPB.

Diante da avaliação da imunexpressão das proteínas FUT3 e FUT 6 no tecido vascular de AP e HPB, não são encontrados estudos iguais ou semelhantes na literatura. Os resultados obtidos pelo nosso trabalho demonstrou uma baixa positividade tanto para FUT3 como para FUT6 no tecido vascular das amostras de AP e HPB.

Em estudo com células do tumor prostático, Yin et al (2010) ⁽²²⁾, utilizaram RNA de interferência (iRNA) na terapia de câncer de próstata, mostrando uma diminuição na expressão de FUT3 e conseqüente inibição do crescimento celular, redução da taxa de migração e invasão. Esse achado, pode revelar um menor potencial de metástase e invasão do tumor maligno, principalmente nos tumores com menor gleason e sem metástase loco regional, como evidenciado em nosso estudo. No câncer colorretal, a utilização de miRNA para seu controle apresentou como resultado a redução da expressão de FUT 5 e FUT6 nas células tumorais e conseqüente inibição da proliferação, migração, invasão e angiogênese de células malignas ⁽²³⁾.

Dwek et al (2010) ⁽²⁴⁾ em estudo avaliaram a fucosilação do PSA, observando o produto final da atuação das FUTs através do Ensaio de Lectina Imunossorvente Ligado a Enzimas em pacientes com HPB, supondo que a fucosilação do PSA seria proporcional a fucosilação das células hiperplásicas. Os resultados obtidos em seu trabalho relataram que pacientes com HPB não apresentam alterações nos níveis de fucosilação entre as suas amostras biológicas. Em contrapartida, nosso trabalho observou uma maior expressão de fucosiltransferases no endotélio das biópsias diagnosticadas com HPB, quando comparado com as amostras de AP, destacando-se a FUT6. Porém, não houve resultado significativo de expressão de FUT3 e FUT6 em relação a dosagem de PSA, tanto em HPB como em AP. Se faz necessário avaliação da fucosilação da molécula de PSA em amostra sanguínea.

No estudo de Vasconcelos et al (2013) ⁽⁵⁾, houve maior expressão da FUT6 comparada a FUT3 em células tumorais de AP e HPB, através da imunohistoquímica, destoando de nosso estudo. Compreendendo que o tecido vascular tem função e maquinaria molecular divergente das células glandulares, e que são células saudáveis, há possibilidade de diferenças na expressão de glicosiltransferases, e conseqüentemente, mudanças na formação de glicoconjugados, justificando as

diferenças de imunexpressão quando há comparação entre células pertencentes a tumores (malignos e benignos) prostáticos.

Desta forma, a baixa expressão de FUT3 e FUT6 no tecido vascular de AP e HPB, demonstra um potencial de melhor prognóstico para os pacientes, pois segundo estudos de Esposito et al (2019) ⁽²⁵⁾, essas fucosiltransferases expressas estão altamente envolvidas em processos de metástase óssea e progressão tumoral.

CONCLUSÃO

Diante da avaliação dos dados clínico-histopatológicos, concluiu-se que os pacientes idosos e com PSA alterado demonstram sinal de alerta para doenças prostáticas. Quando diagnosticados com AP, geralmente apresentam grau de estadiamento intermediário, levando muitas vezes a melhor resposta terapêutica e prognóstico. Ao avaliar a imunexpressão, há diferença de expressão de FUT3 e FUT6 em AP e HPB, porém apresentando poucos casos positivos, sugerindo um melhor prognóstico e menor poder de invasão e metástase dos tumores malignos prostáticos. Porém, fica a olhos vistos, a necessidade de mais estudos para avaliação da expressão de proteínas envolvidas na glicosilação de tecido vascular de tecidos com diagnóstico de AP ou HPB.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami e ao Hospital das Clínicas de Pernambuco.

REFERÊNCIAS

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Patologia Básica. 8. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier; 2012.
2. Instituto Nacional de Câncer (homepage na internet). Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil (acesso em 16 set 2018). Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
3. Srougi M, Ribeiro LA, Piovesan AC, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da Próstata. Rev. Med. 2008.
4. Nardoza JA, Zerati FM, Reis RB. Urologia Fundamental. Planmark. 2010. p. 196-203.
5. Vasconcelos JLA, Ferreira SA, Lima ALR, Rêgo MJB, Bandeira ARG, Cavalcanti CLBC, Lira MMM, Beltrão EIC. Comparing the Immunexpression of FUT3 and FUT6 between Prostatic Adenocarcinoma and Benign Prostatic Hyperplasia. Acta Histochem Cytochem. 2013. v. 46. p. 105-109.

6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Patologia Básica. 9. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier; 2013.
7. Silva PLN, Ruas PR, Barbosa HA, Soares LM, Rocha GG. O significado do câncer: percepção de pacientes. Rev. enferm. 2013; 7: 6828-33.
8. Mousa AS, Davis PJ. Angiogenesis and anti-Angiogenesis strategies in cancer. Elsevier Inc. All rights reserved. 2016.
9. Xiang J, Sun H, Su L, Liu L, Shan J, Shen J, Yang Z, Chen J, Zhong X, Ávila MA, Yan X, Liu C, Gian C. Myocyte enhancer factor 2D promotes colorectal câncer angiogenesis downstream of hypoxia-inducible factor 1 α . Cancer Letters. 2017.
10. Cazet A, Juliem S, Bobowski M, Burchell J, Delannoy P. Tumour-associated carbohydrate antigens breast câncer. Breast câncer. 2010. p. 204-12.
11. Zhou J, Yang W, Hu Y et al. Site-specific fucosylation analysis identifies glycoproteins associated with aggressive prostate cancer cell lines using tandem affinity enrichments of intact glycopeptides followed by mass spectrometry. Analytical chemistry. 2017.
12. Creager MD, Choi J, Hutcheson JD, Aikawa E. Immunohistochemistry. Boston: Elsevier; 2017. p. 387-405.
13. Lins CKS, Santos CB, Oliveira HES, Ramos MCM, Souza PMS, Pinto APS. Marcadores imuno-histoquímicos no diagnóstico do câncer de próstata. Ciências Biológicas e da Saúde. 2014; 2:205-211.
14. Engelman MFB, Mundim FGL, Grande RM, Carvalho LRB, Ridolfi FM. Immunohistochemistry contribution to the diagnosis of prostate cancer. Bras Patol Med Lab. 2012; 48:273-280.
15. Nascimento JCF, Ferreira SA, Vasconcelos JLA, Silva-Filho JLQ, Barbosa BT, Bezerra MF, Rocha CRC, Beltrão EIC. Fut3 role in breast invasive ductal carcinoma: Investigating its gene promoter and protein expression. Brazil: Experimental and Molecular Pathology, 2015. p. 409-415.
16. Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer. Tailândia: Advances in Clinical Chemistry, 2019. p. 1-15.

17. Shan M, Yang D, Dou H, Zhang L. Fucosylation in cancer biology and its clinical applications. China: Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2019. p. 1-27.
18. Guo Q, Guo B, Wang Y, Wu J, Jiang W, Zhao S, Qiao S, Wu Y. Functional analysis of α 1,3/4-fucosyltransferase VI in human hepatocellular carcinoma cells. China: Biochemical and Biophysical Research Communications; 2012. p. 311–317.
19. Instituto Nacional de Câncer (homepage na internet). INCA lança cartilha sobre câncer de próstata: "Vamos falar sobre isso? (acesso em 11 Jun 2019). Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/inca-lanca-cartilha-sobre-cancer-de-prostata-vamos-falar-sobre-isso>.
20. Lin KB. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia. Singapore: Asian Journal of Urology; 2017. p. 148–151.
21. Yin W, Rana K, Ponmudi V, King MR. Knockdown of fucosyltransferase III disrupts the adhesion of circulating cancer cells to E-selectin without affecting hematopoietic cell adhesion. Estados Unidos: Carbohydrate Research; 2010. p. 2334–2342.
22. Liang L, Gao C, Li Y, Sun M, Xu J, Li H, Jia L, Zhao Y. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway. China: Cell Death and Disease; 2017. p. 1- 10.
23. Esposito M, Mondal N, Greco TM, Wei Y, Spadazzi C, Lin SC, Zheng H, Cheung C, Magnani JL, Lin SH, Cristea MI, Sackstein R, Kang Y. Bone vascular niche E-selectin induces mesenchymal–epithelial transition and Wnt activation in cancer cells to promote bone metastasis. Estados Unidos: Nature Cell Biology; 2019.
24. Farrant M, Page ST. Androgens and Benign Prostatic Hyperplasia. Estados Unidos: Encyclopedia of Endocrine Diseases; 2018. p. 775-788.
25. Dwek MD, Jenks A, Leatham AJC. A sensitive assay to measure biomarker glycosylation demonstrates increased fucosylation of prostate specific antigen (PSA) in patients with prostate cancer compared with benign prostatic hyperplasia. London: Clinica Chimica Acta; 2010. p.1935–1939.

