



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

Determinación de la asociación de los polimorfismos de 13 genes de cáncer de próstata en pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

TÉSIS:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ERICK ALEJANDRO RODENAS GIL

ASESORES:

DR. Mauricio Cantellano Orozco

Especialista en Urología, Adscrito al Departamento de Urología.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Ciudad de México, Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. María Angélica Alfonsina Olivo Díaz

Investigador en Ciencias Médicas "D"

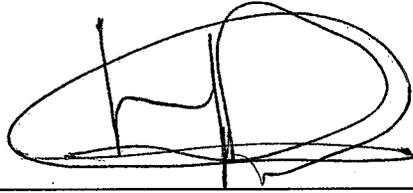
Jefa del Departamento de Biología Molecular e Histocompatibilidad

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

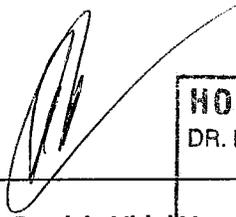
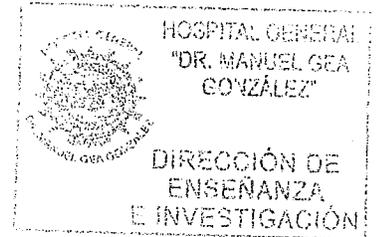
Ciudad de México, Febrero 2023

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

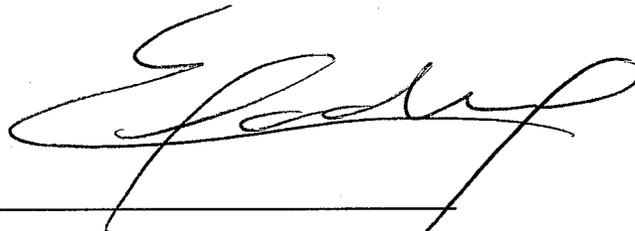
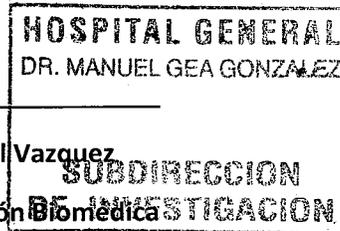
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dra. Rosa Patricia Vidal Vazquez
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Carlos Pacheco Gahbler
Profesora titular del Curso de Urología y Jefe de la División



Dr. Mauricio Cantellano Orozco
Especialista en Urología, Adscrito al Departamento de Urología.

Determinación de la asociación de los polimorfismos de 13 genes de cáncer de próstata en pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

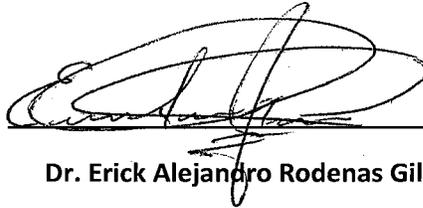
Este trabajo fue realizado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en la División de Urología bajo la dirección del Dr. Mauricio Cantellano Orozco con el apoyo del Dr. Carlos Pacheco Gahbler y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Mauricio Cantellano Orozco

Investigador Principal



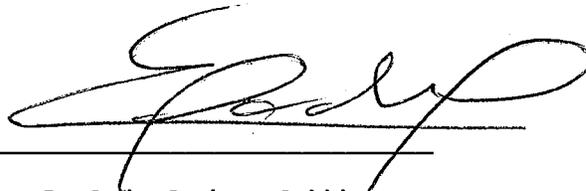
Dr. Erick Alejandro Rodenas Gil

Investigador Asociado Principal



Dra. María Angélica Alfonsina Olivo Díaz

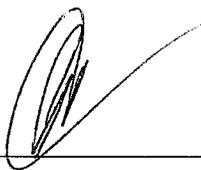
Investigadora Asociada



Dr. Carlos Pacheco Gahbler

Investigador Asociado

Este trabajo de tesis con número de registro: 28-29-2020 presentado por el Dr. Erick Alejandro Rodenas Gil y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Mauricio Cantellano Orozco con fecha Agosto 2022.



Dra. Rosa Patricia Vidal Vazquez
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Mauricio Cantellano Orozco
Investigador Principal

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por ser mi guía en todo momento y darme fuerzas, salud y amor para lograr mis objetivos.

A mi Alma Mater, el Hospital General Dr. Manuel Gea González:

Por permitirme formar parte de esta casa de estudios, poder estudiar una maravillosa especialidad como es Urología.

A mis profesores:

Que me transmitieron sus conocimientos y me guiaron durante el camino de mi formación tanto académica como personal.

A mi asesor y director de tesis:

Dr. Mauricio Cantellano Orozco. Dra. María Angélica Alfonsina Olivo Díaz y Dr. Carlos Pacheco Gahbler; por haberme brindado su conocimiento científico, su capacidad para ser mi guía, brindarme su apoyo, tiempo compartido y asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis, permitiendo una mejor formación como profesional.

A mis padres:

Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por el amor recibido y por su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida.

A mi esposa e hijos:

Por permitirme formar una familia a su lado, por apoyarme durante mis años de formación y darme fuerzas para seguir adelante, por impulsarme a dar lo mejor cada día, por todo el amor compartido a su lado.

ÍNDICE

I. RESUMEN	8
II. INTRODUCCIÓN	9
III. MATERIAL Y MÉTODOS	13
3.1. Universo de estudio:	13
Población de estudio:.....	13
Casos:	13
Controles:.....	13
3.2. Tamaño de la muestra:	13
3.3. Criterios de selección:	14
3.3.1. Criterios de Inclusión.....	14
Casos	14
Controles.....	14
3.3.2. Criterios de exclusión.	14
3.3.3 Criterios de eliminación.	14
Descripción de los procedimientos:.....	14
Análisis estadístico	15
IV. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	16
VI. CONCLUSIÓN.....	17
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
VIII. ANEXOS	22
Tabla 1. Clasificación de D'Amico para carcinoma localizado (22).....	22
Tabla 2. Información de los SNPs estudiados	22
Tabla 3. Frecuencia de genotipos y alelos de 18 SNP distribuidos en 13 genes en pacientes y controles de cáncer de próstata	23
Tabla 3. Frecuencias de genotipos y alelos de rs2736107 del gen TERT asociadas con CaP	26
Tabla 4. Frecuencias de genotipos y alelos de rs10993994 del gen MSMB asociadas con CaP	26
Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos de rs1058205 y rs2735839 del gen KLK3 asociadas con CaP	26
Tabla 6. Frecuencias de genotipos y alelos de rs9979125 del gen TMPRSS2 asociadas con CaP	27
Tabla 7. Frecuencia de haplotipos de los genes TERT y KLK3 en pacientes y controles con CaP.....	27

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata (CaP) es un tumor sólido que empieza a crecer en la glándula prostática donde hay proliferación anormal de células. Es un importante problema de salud pública a nivel mundial que tiene una etiología multifactorial y compleja. El CaP es la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer en México y se presenta principalmente entre hombres de 50 a 74 años de edad. Se han detectado variantes de un solo nucleótido (SNPs) asociadas al riesgo de CaP al realizar estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Estos han confirmado la asociación de más de 70 polimorfismos de un solo nucleótido con riesgo de CaP.

OBJETIVO: Determinar la asociación de los polimorfismos de 13 genes de cáncer de próstata en pacientes del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional analítico (casos y controles), comparativo, abierto, ambispectivo y transversal, para medir asociación, en el que participaron 87 pacientes o expedientes de pacientes diagnosticados con malignidad de CaP por histología (casos) y 93 pacientes o expedientes de pacientes con resección transuretral de próstata por hiperplasia prostática benigna (HPB) (controles), sin antecedentes familiares de CaP atendidos en la consulta externa del Servicio de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el período de 2014 a 2020. Se les tomó una muestra de sangre periférica para la extracción del ADN genómico y se realizó la genotipificación de los SNPs de los genes *TERT* (rs2853676, rs2736107, rs2242652, rs13190087), *NAALADL2* (rs10936845), *PRNCR1* (rs183373024), *MSMB* (rs10993994), *MMP7* (rs11568818), *KLK3* (rs2735839, rs61752561, rs1058205), *ATM* (rs1800057), *AR* (rs4446868), *CDKN1B* (rs2066827), *TMPRSS2* (rs9979125), *RFX6* (rs339331), *HNF1B* (rs11649743), *HOXB13* (rs138213197) por medio de espectrometría de masas (MALDI-TOF). Se realizó un análisis bivariado mediante la chi cuadrada de Pearson y se obtuvieron los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%), utilizando el programa SPSS (v24.0) (IBM Corp, Armonk, Nueva York). Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando fue apropiado. Para determinar los haplotipos se utilizó el programa Haploview v4.2. Para establecer los SNPs asociados con cáncer de próstata se realizó un análisis de regresión logística bivariada.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 18 polimorfismos de 13 genes: *TERT*, *NAALADL2*, *PRNCR1*, *MSMB*, *MMP7*, *KLK3*, *ATM*, *AR*, *CDKN1B*, *TMPRSS2*, *RFX6*, *HNF1B*, *HOXB13*. El alelo rs2736107 del gen *TERT* y los genotipos rs2736107 C/C y T/T se asociaron con susceptibilidad a CaP, mientras que el genotipo rs2736107 C/T se asoció con protección. En el gen *MSMB* los alelos rs10993994G y rs10993994A tuvieron una asociación importante con CaP, así como también los alelos rs1058205C, rs1058205T, rs2735839G y rs2735839A del gen *KLK3*, presentaron asociación con la enfermedad. El genotipo rs9979125 C/T del gen *TMPRSS2* el mostró una mayor asociación con susceptibilidad a CaP. Los SNPs rs2853676 y rs9979125 no se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. La tasa de éxito general de la técnica de tipificación fue del 99.3%. Se establecieron 7 haplotipos para los SNPs del gen *TERT* y 2 para *KLK3*, de los cuales ATTA del primero y GTG y GCA del segundo, se asociaron con susceptibilidad a desarrollar CaP.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: Nuestro estudio indicó la asociación de variantes genéticas bien establecidas de los polimorfismos de los genes *MSMB*, *KLK3*, *TMPRSS2*, *TERT* con cáncer de próstata, mostrando que estos representan marcadores importantes en el desarrollo de esta enfermedad y son un factor predisponente ante la alta frecuencia y fuerza de asociación que se observaron en nuestros resultados comparados con otras poblaciones fuera del continente americano, lo que sugiere la susceptibilidad de los individuos a CaP que puede conducir a la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *MSMB*, *KLK3*, *TMPRSS2*, *TERT*, Cáncer de próstata, Polimorfismo de un solo nucleótido.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es un tumor sólido que empieza a crecer en la glándula prostática donde hay proliferación anormal de células (1). Inicialmente la proliferación de las células del CaP se mantiene en el órgano de origen. En la etapa inicial de la enfermedad, el individuo afectado no presenta síntomas y la progresión del CaP produce la invasión de tejidos, principalmente los huesos y los ganglios linfáticos (2) con elevada morbilidad y posteriormente la muerte del individuo (3).

Las células de CaP dependen de la estimulación hormonal para la proliferación. El receptor de andrógenos (AR) es un receptor de hormonas nucleares, cuyo descubrimiento ha permitido identificar un subconjunto de pacientes que son extremadamente sensibles a la terapia de privación de andrógenos (TDA) (4,5).

El CaP en todo el mundo es un importante problema de salud pública, tiene una etiología multifactorial y compleja. Es la causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en los hombres en los Estados Unidos, con un estimado de 238,590 y 233,000 casos nuevos diagnosticados en 2013 y 2014 respectivamente y 29,720 muertes en 2013 (6,7), siendo la segunda neoplasia maligna masculina más común en el mundo y el cuarto cáncer más común en general, representa el 11% de los cánceres masculinos y el 9% de la mortalidad relacionada con el cáncer (8,9).

En México, en el periodo de 2000-2010, murieron 51,389 individuos por CaP, en el año 2000 se observaron 3,885 muertes por este padecimiento y en el año 2010 fueron 5,411. La tasa cruda de mortalidad durante este período se incrementó de 7.8 a 9.8/100,000 hombres (10). Dentro de los países de América, México presenta una de las incidencias de CaP más bajas (27.3 casos/100,000 hombres) y de tasas de mortalidad (11.3 muertes/100,000 hombres). Sin embargo, el CaP es la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer en todo el país y se presenta principalmente entre hombres de 50 a 74 años de edad (11). En general, existe una tendencia mundial hacia una disminución en la incidencia y la mortalidad en CaP, lo cual se atribuye al mejoramiento en el tamizaje y en el diagnóstico, a procedimientos quirúrgicos más tempranos y a la introducción de mejores agentes antineoplásicos (12-14).

Entre los principales factores de riesgo establecidos para el CaP se incluyen la edad avanzada (50 años o más), la susceptibilidad genética, la raza/etnia y los antecedentes familiares. Así mismo, el tener un familiar de primer grado con la enfermedad, aumenta el riesgo de dos a tres veces (15). Algunos otros factores que se han relacionado con el CaP incluyen también una dieta rica en carnes procesadas, carnes rojas, productos lácteos o dietas bajas en ciertos vegetales (15,16).

Los síntomas más frecuentes relacionados son: fatiga, síntomas del tracto urinario, disfunción eréctil o hematuria visible y dolor óseo. En menor frecuencia se puede presentar como dificultad para el sueño, adormecimiento de extremidades, pérdida de peso o sangrado. Desafortunadamente, los síntomas no son específicos y se pueden atribuir a otras patologías, aunque la presencia o cambios de estos síntomas pueden indicar progresión de la enfermedad (13).

En CaP, la detección está basada en los síntomas, los hallazgos clínicos (tacto rectal) y en la concentración en sangre del antígeno prostático específico (APE). El APE (también llamado PSA, kallekrein-3, LKL3) es una glicoproteína secretada por las células epiteliales de la glándula prostática y se eleva tanto en procesos neoplásicos de la próstata como en hipertrofia y prostatitis, por lo que su aumento no es indicativo de CaP (el valor predictivo positivo del APE es tan solo del 30%). De hecho, la gran mayoría de los pacientes con pruebas positivas (APE >4.0 ng/ml) no presentan CaP (17,18).

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018) ha incorporado un esquema de estratificación que usa el tacto rectal clínico, el resultado de Gleason y el APE. Los diferentes riesgos incluyen muy bajo riesgo, bajo riesgo, intermedio favorable, intermedio no favorable, alto, muy alto y metastásico (19).

El CaP se clasifica según el grado de avance de la enfermedad: El término CaP localizado, significa que el cáncer está completamente contenido dentro de la glándula prostática y no se ha diseminado a ninguna otra parte del cuerpo. Se divide a su vez en tres grupos de riesgo, dependiendo de la probabilidad de que el cáncer crezca y se disemine:

- CaP de bajo riesgo: es poco probable que crezca o se disemine en muchos años.
- CaP de riesgo intermedio: es poco probable que crezca o se disemine en algunos años.
- CaP de alto riesgo: puede crecer o propagarse en pocos años.

Para clasificar el cáncer de próstata se utiliza el sistema de puntaje de Gleason. Se examinan varias muestras de células (biopsias) de la próstata y el patólogo califica cada muestra asignándole un número del 1 al 5. Los grados 1 y 2 son células prostáticas normales. Los grados 3 a 5 son células cancerosas, siendo el grado 5 el más anormal. El patólogo calcula un puntaje de Gleason general sumando las dos calificaciones de Gleason más comunes en las muestras. Por ejemplo, si el grado más común es el grado 3 y el segundo más común es el grado 4, entonces el puntaje general de Gleason es 7. Los puntajes típicos de Gleason en el cáncer de próstata van de 6 a 10 (19).

Estos grupos de riesgo se han utilizado para seleccionar las opciones apropiadas que deben de ser consideradas para predecir la probabilidad de falla bioquímica posterior a la terapia local definitiva. Los médicos generales deben considerar la posibilidad de CaP en hombres con resultado de Gleason >8 y/o enfermedad en estadio alto (T3). También los hombres asintomáticos pueden presentar niveles elevados de APE y estos deben tener una revisión más exhaustiva. Sin embargo, las aplicaciones clínicas de estos indicadores predictivos son limitadas (19-21). La clasificación de riesgo para carcinoma localizado utilizada por tradición para el CaP es la de D'amico (1998) (22) que se presenta en la tabla 1.

La Asociación Estadounidense de Urología (AUA) define la hiperplasia prostática benigna (HPB) como un diagnóstico histológico que se refiere a la proliferación de células de músculo liso y de epitelio en la zona de transición prostática (23). La zona de transición prostática constituye aproximadamente el 5% de la próstata y es la porción que rodea la uretra proximal. Esta zona es el sitio de crecimiento continuo a lo largo de la vida (24). La presencia de HPB en hombres mayores está fuertemente relacionada con el desarrollo de síntomas del tracto

urinario inferior (STUI), que se define por varios síntomas que incluyen urgencia, nocturia, frecuencia, disuria, dificultad para vaciar la vejiga, dificultad para iniciar la micción y chorro débil o interrumpido durante la micción (25). La HPB también se ha relacionado con la disfunción eréctil (26). A medida que la glándula prostática se agranda, debido a la hiperplasia, puede provocar obstrucción de la salida de la vejiga, esto puede causar STUI por dos mecanismos: (I) engrosamiento de la próstata que estrecha físicamente la uretra (componente estático) y, (II) el efecto del tono muscular liso aumentado (componente dinámico) (27). Aunque el diagnóstico de HPB es histológico, los médicos utilizan un enfoque multidisciplinario para detectar posible HPB: la puntuación de los síntomas, el historial del paciente, el examen físico, incluido el tacto rectal, el diagnóstico por imágenes, incluido el ultrasonido o la resonancia magnética de próstata y los estudios de laboratorio.

La HPB y su sintomatología asociada, afectan a muchos hombres en todo el mundo: a partir de 2010, la prevalencia es de más de 210 millones de hombres (28). Hasta el 50% de los hombres mayores de 50 años y hasta el 80% de los hombres mayores de 80 experimentan STUI por HPB (29). Además, la prevalencia de HPB va en aumento, debido a un incremento en los factores de riesgo metabólicos modificables, como la obesidad (30), la cual se ha relacionado con un mayor riesgo de HPB y una mayor gravedad de STUI en los hombres afectados por HPB (31).

Un hombre de mediana edad o mayor que se presenta con STUI a menudo se valora en el contexto de HPB que contribuye a estos síntomas y, por lo tanto, se trata bajo la presunción de HPB. El diagnóstico inicial para un hombre que presenta STUI, es tomar un historial detallado de los síntomas, así como realizar un examen físico completo (32). El examen físico también debe incluir un examen de tacto rectal para evaluar el tamaño de la próstata. Las pruebas de laboratorio deben incluir un análisis de orina para evaluar la bacteriuria, piuria y hematuria (33).

Si bien no existe una correlación obvia entre el cáncer de próstata clínicamente significativo y los STUI (34,35), los pacientes con ciertos factores de riesgo, como antecedentes familiares de cáncer de próstata, raza afroamericana o dolor lumbar inexplicable, debe considerarse la detección del cáncer de próstata, incluyendo la cuantificación del APE. Los medicamentos de un paciente también deben evaluarse, ya que muchos medicamentos comunes como diuréticos, antidepresivos y otros pueden contribuir a los STUI (36).

El procedimiento quirúrgico generalmente se ofrece a pacientes con HPB persistente o grave refractaria a la terapia médica. La Resección transuretral de la próstata (RTUP) se ha considerado durante mucho tiempo el estándar de oro histórico para el tratamiento quirúrgico de la HPB (37). La RTUP monopolar ha estado en uso durante varias décadas y su morbilidad y mortalidad ha sido ampliamente estudiada (38), pero debido a la presencia del síndrome de resección transuretral (RTU) y a los efectos secundarios de la cirugía, a finales de los 1990s se introdujo la RTUP bipolar para reducir el riesgo de desbalance electrolítico y el síndrome de RTU (39).

Por otro lado, con la utilización de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), se han detectado variantes de un solo nucleótido (SNPs) asociadas al riesgo de CaP (40). La gran mayoría de los GWAS informados

hasta la fecha se han realizado en poblaciones de ascendencia europea y, recientemente, se han analizado GWAS en hombres de ascendencia afroamericana (41) y de ascendencia japonesa (42), revelando marcadores de riesgo aparentemente únicos para estas poblaciones. En el 2002, los estudios de GWAS, han confirmado la asociación de más de 70 polimorfismos de un solo nucleótido con riesgo de CaP. Se estima la frecuencia de aparición de determinados alelos o variantes genéticas en pacientes con enfermedad y se compara con la frecuencia de su aparición en pacientes sanos. Además, se han identificado asociaciones potencialmente significativas desde el punto de vista clínico, incluidas las asociaciones de mutaciones hereditarias en *BRCA2* y el CaP agresivo, con implicaciones para el tratamiento (43-46).

Los genes candidato que se han identificado utilizando paneles de muchos genes o GWAS, incluyen el *AR*; (47), genes relacionados con los telómeros (*TERT*) (47), genes de calicreína (*KLK3*) (48) y loci que contiene los genes del metabolismo carcinogénico (*UGT1A8*, *CYP21A2*) (49), microRNAs (49) o genes de metaloproteínas de matriz (49). Los loci de susceptibilidad a CaP se encuentran en todos los cromosomas excepto 15, 16, 21 y 23.

Según los datos epidemiológicos y biológicos, hay cada vez más pruebas de que el riesgo de CaP, la agresividad y el pronóstico varían sustancialmente según la raza, el origen étnico y la geografía. Además, el CaP exhibe la heredabilidad más alta reportada en cualquier cáncer importante (50). Los estudios de vínculos familiares del CaP hereditario se han centrado principalmente en las poblaciones de ascendencia europea, para identificar una serie de genes responsables del CaP hereditario. Estos incluyen *HPC1* (1q24-25) (51), *PCAP* (1q42-43) (52), *CAPB* (1q36) (53), *HPC20* (20q13) (54), *HPCX* (Xq27-28) (54) *HOXB13* (55) y otros.

Por más de una década, los GWAS han sido el estándar de oro para descubrir el vínculo entre las variantes de la línea germinal y las enfermedades complejas, incluido el CaP (56). Hasta el 2019, los GWAS han identificado más de 160 loci comunes asociados con la susceptibilidad de CaP (57). Este gran número de loci sugiere un modelo multigénico o poligénico de tumorigénesis de próstata y ha ayudado a calcular la puntuación de riesgo poligénico (PRS) en CaP, permitiendo una mejor predicción de la enfermedad genética. Una observación importante del análisis de seguimiento de los datos de GWAS en CaP es que los loci de riesgo a menudo se encuentran dentro o cerca de los genes y/o regulan los genes que controlan los procesos involucrados en la oncogénesis, como el ciclo celular o la maquinaria de reparación del DNA (*ATM*, *TERT*, *MYC* y *MDM2*), respuesta inflamatoria (*IL8RB*, *TNF* y *LILRA3*) (58) y metabolismo (*JAZF1* y *HNF1B*) (59). Varios esfuerzos de mapeo fino han sido minucioso en los SNPs involucrados en CaP, como los SNPs en regiones cercanas: *TERT* (59) y *HNF1B* (60). Además, los estudios de mapeo fino han identificado que estos loci probablemente no contienen solo una sino múltiples variantes.

Farashi et al., 2019 (61), mencionan que los siguientes genes son muy importantes por sus implicaciones clínicas en CaP: *MMP7*, *MSMB*, *KLK3*, *NAALADL2*, *ATM*, *TERT*, *MYC*, *AR*, *CDKN1B*, *TMPRSS2*, *RFX6*, *HNF1B*, *HOXB13* (G84E).

Es evidente, por tanto, que muchas otras características de la enfermedad, tales como marcadores moleculares y genes implicados en la progresión de CaP, todavía están por descubrirse, a fin de aclarar los mecanismos de inicio, progresión y eventualmente, reducir la mortalidad asociada con CaP.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico (casos y controles), comparativo, abierto, ambispectivo y transversal, estudio para medir asociación.

3.1. Universo de estudio:

Pacientes y expedientes de pacientes masculinos que acudan o hayan acudido a la División de Urología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el período de 2014 a 2020.

Población de estudio:

Casos:

Pacientes o expedientes de pacientes que hayan sido o sean diagnosticados con algún grado de malignidad de CaP, durante el período de 2014 a 2020.

Controles:

Pacientes o expedientes de pacientes con resección transuretral de próstata (TURP transurethral resection of the prostate) por hiperplasia prostática benigna (HPB), durante el período de 2014 a 2020, sin antecedentes familiares de CaP, pareados por edad con los casos en intervalos de 5 años.

3.2. Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se calculó considerando del 8.9% al 47.6% de la frecuencia de alelos menores de los diferentes polimorfismos en los pacientes, con el 80% de potencia de la prueba y un nivel de confianza de 95% y un OR esperado de 2, siendo necesarios de 180 a 270 sujetos por grupo, respectivamente. Tomando estos valores como referencia, se consideró un promedio de 225 individuos por grupo. El tamaño de muestra se calculó con el programa Epidat v4.2.

La asignación de los casos fue secuencial y el grupo control fue pareado por edad con los casos en intervalos de 5 años.

3.3. Criterios de selección:

3.3.1. Criterios de Inclusión.

Casos

-Pacientes mayores de 18 años o expedientes de pacientes que hayan sido o sean diagnosticados con algún grado de malignidad de CaP, verificado por patología o citología, diagnosticado entre enero de 2014 y diciembre de 2020.

-Que hayan firmado el consentimiento informado.

Controles

-Pacientes mayores de 18 años o expedientes de pacientes con TURP, que hayan padecido hiperplasia prostática benigna.

-Que hayan firmado el consentimiento informado.

3.3.2. Criterios de exclusión.

Que presenten cáncer en otros órganos.

3.3.3 Criterios de eliminación.

Muestra insuficiente.

Retiro del consentimiento informado durante el estudio.

Descripción de los procedimientos:

1. Se seleccionaron y reclutaron a los sujetos de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
2. Se aplicaron las cartas de consentimiento informado.
3. Se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente (casos y controles), de donde se tomaron los datos nombre, edad, tabaquismo, historia familiar de CaP.
4. A todos los pacientes se les tomó una muestra de 20 ml de sangre periférica, con EDTA como anticoagulante. De esta muestra se extrajo ADN para la determinación de los polimorfismos genéticos. Debido a la pandemia de COVID-19 no se pudo obtener el total del tamaño de muestra calculado. Los pacientes se dividieron en 2 grupos:
Grupo 1 (control): Pacientes con TURP por hiperplasia prostática benigna, pareados por edad con los casos, en intervalos de 5 años. Lograron reclutarse 93 pacientes.
Grupo 2: Pacientes con algún grado de CaP. Sólo se incluyeron 87 pacientes.
5. Se extrajo el ADN genómico por el método de fenol/cloroformo/alcohol isoamílico.

6. Se realizó la genotipificación, con el sistema iPLEX Assay acoplado al MassARRAY de la compañía Agena Biosciences: que requiere el diseño de oligonucleótidos específicos, la amplificación por reacción en cadena de polimerasa y, por último, la detección de los SNPs por espectrometría de masas (MALDI-TOF).

Este trabajo cumple con las leyes de salud vigentes en México y fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación e Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. El objetivo del estudio se notificó a todos los participantes, que fueron incluidos solo después de proporcionar su consentimiento informado por escrito.

Análisis estadístico

El calcularon de las frecuencias de alelos y genotipos mediante conteo directo y posteriormente se comparó entre pacientes y controles. El análisis bivariado se realizó utilizando la Chi cuadrada de Pearson y el cálculo del odds ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para determinar la asociación de los SNPs de *TERT* (rs2853676, rs2736107, rs2242652, rs13190087), *NAALADL2* (rs10936845), *PRNCR1* (rs183373024), *MSMB* (rs10993994), *MMP7* (rs11568818), *KLK3* (rs2735839, rs61752561, rs1058205), *ATM* (rs1800057), *AR* (rs4446868), *CDKN1B* (rs2066827), *TMPRSS2* (rs9979125), *RFX6* (rs339331), *HNF1B* (rs11649743), *HOXB13* (rs138213197) con CaP se llevó a cabo mediante el programa SPSS v24.0 (IBM Corp, Armonk, Nueva York). Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando fue apropiado.

Los haplotipos, bloques de desequilibrio de ligamiento (LD) y las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg fueron generados usando el programa Haploview v4.2. El programa en línea que se utilizó para establecer el modelo más informativo de asociación mendeliana (dominante, codominante, recesivo, sobre dominante o aditivo logarítmico) fue SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>).

IV. RESULTADOS

Participaron en el estudio un total de 180 pacientes. Se dividieron en dos grupos, 87 casos (con diagnóstico histológico de CaP) y 93 controles (hiperplasia prostática benigna).

Se estudiaron un total de 18 polimorfismos de 13 genes: *NAALADL2* (rs10936845), *TERT* (rs2853676, rs2736107, rs2242652, rs13190087), *RFX6* (rs339331), *PRNCR1* (rs183373024), *MSMB* (rs10993994), *MMP7* (rs11568818), *ATM* (rs1800057), *CDKN1B* (rs2066827), *HNF1B* (rs11649743), *HOXB13* (rs138213197), *KLK3* (rs2735839, rs61752561, rs1058205), *TMPRSS2* (rs9979125), *AR* (rs4446868) (Tabla 2).

La asociación de los genes y polimorfismos con CaP, se muestran en la Tabla 3. Los SNPs rs13190087 (*TERT*), rs183373024 (*PRNCR1*), rs1800057 (*ATM*), rs138213197 (*HOXB13*) y rs61752561 (*KLK3*) presentaron poco o nulo polimorfismo.

Con respecto al grupo de polimorfismos del gen *TERT*, el genotipo rs2736107C/C se asoció con susceptibilidad a CaP ($p = 0.0487$; OR [95%CI] = 1.83 [1.00-3.33]), mientras que rs2736107T/T se asoció con

protección ($p = 0.0029$; OR [95%CI] = 0.39 [0.21-0.73]) (Tabla 3). Los genotipos rs10993994G/A y rs10993994G/G del gen *MSMB* se asociaron con susceptibilidad ($p = 0.00111$; OR [95%CI] = 2.76 [1.49-5.12]) y protección ($p = 0.00006$; OR [95%CI] = 0.29 [0.16-0.53]), respectivamente; de la misma manera, los alelos rs10993994A ($p = 0.0002$; OR [95%CI] = 2.40 [1.51-3.81]) y rs10993994G ($p = 0.0002$; OR [95%CI] = 0.42 [0.26-0.66]), tuvieron una asociación importante con susceptibilidad y protección (Tabla 4). Por otro lado, el gen, *KLK3*, los alelos rs1058205C ($p = 0.0175$; OR [95%CI] = 1.72 [1.10-2.69]) presentó asociación con la enfermedad y rs1058205T ($p = 0.0175$; OR [95%CI] = 0.58 [0.37-0.91]) presentó protección; contrastantemente, el genotipo rs1058205C/C también se asoció con protección ($p = 0.0079$; OR [95%CI] = 0.16 [0.03-0.73]). El alelo rs2735839G del mismo gen se asoció con susceptibilidad ($p = 0.0275$; OR [95%CI] = 1.66 [1.06-2.62]) y rs2735839A con protección ($p = 0.0275$; OR [95%CI] = 0.60 [0.38-0.95]), al igual que el genotipo rs2735839A/A ($p = 0.01$; OR [95%CI] = 0.18 [0.04-0.82]). En cuanto al gen *TMPRSS2* sólo el genotipo rs9979125C/T mostró una asociación con protección a CaP ($p = 0.02$; OR [95%CI] = 0.48 [0.26-0.89]) (Tabla 6). En todos los casos de los genes asociados, las comparaciones de los genotipos de los SNPs prevalecieron los modelos codominantes.

El análisis de Hardy-Weinberg mostró que los SNPs rs2853676 y rs9979125 no se encuentran en equilibrio. La tasa de éxito general de la técnica de tipificación fue del 99.3%.

Únicamente pudieron establecerse haplotipos en los SNPs de los genes *TERT* y *KLK3*. El software Haploview v4.2 estableció 10 haplotipos para los dos genes (Tabla 7). Cuando se analizaron todos los sujetos con la enfermedad, se encontró que el haplotipo ATTA del gen *TERT* se asociaba con protección ($p = 0.038$; OR [95%CI] = 0.32 [0.10-0.99]), mientras que en el gen *KLK3* se encontró al haplotipo GTG de susceptibilidad ($p = 0.021$; OR [95%CI] = 1.69 [1.08-2.65]) y el haplotipo GCA de protección ($p = 0.024$; OR [95%CI] = 0.59 [0.37-0.93]) (Tabla 7).

IV. DISCUSIÓN

A medida que se realizan varios estudios GWAS con casos y controles en diferentes poblaciones se encuentran distintas variantes asociadas para CaP. Según la Eeles et al., 2013 y Benafif, et al. 2018 (49, 59), al igual que en esta población de estudio, los SNP identificados involucrados en CaP son *MSMB*, *KLK3*.

En nuestro estudio se encuentra que el gen *MSMB* y su alelo rs10993994A y genotipo rs10993994G/A se asociaron a cáncer de próstata. Pomerantz et al., 2011 (62), mencionan que la variante, rs10993994, en el cromosoma 10q11 está asociada con riesgo de CaP. El mapeo fino a través del locus de riesgo demostró que rs10993994 es la variante más fuertemente asociada con el riesgo (63). El gen *MSMB* se caracteriza por ser supresor tumoral. Sus niveles más bajos se asocian con formas más agresivas de CaP. La variación rs10993994 está asociada con expresión disminuida de dos isoformas del gen *MSMB*, esta supresión conlleva a un mayor riesgo de CaP. Así mismo Shui et al., 2014 (64), asocia al gen *MSMB* y su polimorfismo rs10993994 con cáncer de próstata. Por lo cual es de suma importancia la determinación del gen *MSMB* junto con su alelo y genotipos rs10993994 que fue encontrada en la población estudiada.

En cuanto al gen *KLK3*, en este caso, se encuentran los polimorfismos rs1058205 y rs2735839 asociados con el riesgo de CaP al igual que en el estudio de Eeles et al. (49). Estos autores mencionan que el polimorfismo rs2735839 se ha encontrado asociado con el riesgo de una enfermedad agresiva de CaP. La asociación de CaP agresiva está relacionada con niveles más altos de PSA asociados con este SNP y mayor número de diagnósticos a través de la detección de PSA.

Según Wang et al., 2017 (65), el gen *TMPRSS2* se encuentra mayormente alterado en el cáncer de próstata y la alteración más frecuente es la fusión de genes, específicamente menciona el gen *ERG*, resultando la sobreexpresión del factor de transcripción ERG, presente tanto en el cáncer de próstata en estadio temprano como en el tardío. En nuestro estudio el genotipo rs9979125 del gen *TMPRSS2* mostró mayor susceptibilidad a CaP.

El gen *TERT* (telomerase reverse transcriptase) fue mapeado en el cromosoma 5p15.33. En nuestro trabajo se estudió el gen *TERT* el cual posee diferentes alelos asociados con cáncer de próstata rs13190087, rs2853676, rs2736107 y rs2242652, como se indica en el estudio de Kote-Jarai et al., 2011 (47), el SNP rs2242652 en 5p15 se encuentra en el intrón 3 de *TERT*, demostraron que está relacionado con el riesgo de CaP, sin embargo, en nuestra investigación no se encontró significancia estadística entre el alelo rs2242652 con cáncer de próstata en la población mexicana, pero se encontró que el alelo rs2736107 y sus genotipos rs2736107 C/C, C/T, T/T fueron asociados de forma significativa con la susceptibilidad y protección a CaP, como fue evidenciado en el estudio de Farashi, et al., 2019 (61).

VI. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio demostró la asociación de variantes genéticas bien establecidas de los genes estudiados *MSMB*, *KLK3*, *TERT*, *TMPRSS2* con cáncer de próstata en población mexicana. Esto sugiere que existe una alta susceptibilidad en población mexicana para presentar cáncer de próstata cuando se encuentran presentes estos SNPs. Es el primer estudio que se realiza en población mexicana identificando estos SNPs asociados a cáncer de próstata. Esto nos permite utilizar estas herramientas, para determinar de forma temprana el pronóstico de los pacientes que inician con CaP, que presenten las variantes de riesgo de los polimorfismos de los genes asociados con malignidad, para definir si los pacientes presentarán una enfermedad más agresiva desde el diagnóstico inicial y así poder tener un tratamiento dirigido hacia la modulación de las alteraciones causadas por las mutaciones genéticas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Hofmann R, Heidenreich A, Moul JW. (Eds.) Prostate Cancer: Diagnosis and Surgical Treatment. Springer, NY, 2012.
- 2.- Ruddon, RW. Cancer Biology. Oxford University Press, NY. 2007:56-92.
- 3.- Dicker AP, Kevin KW, Zaorsky, NG, Trabulsi EJ, Thomas Jr CR. (Eds.) Prostate Cancer: A multidisciplinary approach to diagnosis and management. Demos Medical Publishing, NY. 2014;164-185.
- 4.- Malik R, Khan AP, Asangani IA, Ciešlik M, Prensner JR, Wang X, et al. Targeting the MLL complex in castration-resistant prostate cancer. *Nat Med.* 2015; 21(4): 344–52.
- 5.- Kahn B, Collazo J, Kyprianou N. Androgen receptor as a driver of therapeutic resistance in advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci.* 2014;10(6):588-95.
- 6.- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63 (1): 11–30.
- 7.- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9–29.
- 8.- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359–86.
- 9.- Öztürk H, Karapolat I. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(1):316–22.
- 10.- Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de próstata en los 32 estados y en las 7 regiones socioeconómicas de México en el periodo 2000-2010. *Gac Med Mex.* 2013;149(5):576-85.
- 11.- IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. Available at:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- 12.-Zhang W, Meng Y, Liu N, Wen X, Yang T. Insights into Chemoresistance of prostate cancer. *Int J Biol Sci.* 2015;11(10):1160-170.
- 13.- Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, Goding-Sauer A, Pinheiro PS, Martinez-Tyson D, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(6):457-80. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1): 5-29.
- 14.- Aravanis A, Lee M, Klausner RD. Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell.* 2017;168(4):571-74.
- 15.- Lunenfeld B. The ageing male: demographics and challenges. *World J of Urol.* 2002; 20(1):11-16.
- 16.- Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of Nonlethal Tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1216-21.
- 17.- Berry D. Failure of researchers, reviewers, editors, and the media to understand flaws in cancer screening studies: Application to an article in *Cancer*. *Cancer*, 2014;120 (18):2784-91.
- 18.- Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Söderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol.* 1997;31(6):541-4.
- 19.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- 20.- Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll P. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(22):5226–34.
- 21.- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC et al. Risk of prostate cancer specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005; 294(4):433–39.
- 22.- D’Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.

- 23.- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. American Urological Association 2010. Available online: [https:// www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia- \(bph\)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010- reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014)).
- 24.- McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
- 25.- Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2010;5(4):212-8.
- 26.- De Nunzio C, Roehrborn CG, Andersson KE, McVary KT. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus* 2017;3(4-5):352-63.
- 27.- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011;185(5):1793-803.
- 28.- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163-96.
- 29.- Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):289-97.
- 30.- Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30(2):170-6.
- 31.- Lee RK, Chung D, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2012;110(4):540-5.
- 32.- Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, Terris MK, Klaassen Z. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2019 Oct;8(5):529-539. doi: 10.21037/tau.2019.10.01.
- 33.- Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower Urinary Tract Symptoms, Benign Prostatic Hyperplasia, and Urinary Retention. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):301-311.
- 34.- Østerø Í, Jákupsstovu J, Brodersen J. Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer?. *BMJ* 2018;361:k1202.
- 35.- Martin RM, Vatten L, Gunnell D, et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer* 2008;123:1924-8.
- 36.- Wuerstle MC, Van Den Eeden SK, Poon KT, et al. Contribution of common medications to lower urinary tract symptoms in men. *Arch Intern Med* 2011;171:1680-2.
- 37.- Young MJ, Elmussareh M, Morrison T, et al. The changing practice of transurethral resection of the prostate. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100:326-9.
- 38.- Reich O, Gratzke C, Stief CG. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol* 2006;49:970-8; discussion 978.
- 39.- Hueber PA, Al-Asker A, Zorn KC. Monopolar vs. bipolar TURP: assessing their clinical advantages. *Can Urol Assoc J* 2011;5:390-1.
- 40.- Choudhury AD, Eeles R, Freedland SJ, Isaacs WB, Pomerantz MM, Schalken JA et al. The Role of Genetic Markers in the Management of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012; 62(4):577-87.
- 41.- Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet*. 2011;43(6): 570–3.
- 42.- Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet*. 2010; 42(9):751–4.

- 43.- Cybulski C, Wokołorczyk D, Kluźniak W, Kashyap A, Gołąb A, Słojewski M, et al. A personalized approach to prostate cancer screening based on genotyping of risk founder alleles. *Br J Cancer*. 2013;108(12):2601-9.
44. Coughlin S, Hall I. A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2002;12(3):182-96.
- 45.- Ding G, Liu F, Feng C, Xu J, Ding Q Asociación entre los polimorfismos de genes de mieloperoxidasa y la susceptibilidad a cáncer de próstata: un estudio caso-control en la población de nacionalidad china. *Actas Urol Esp*. 2013;37(2):79-82.
- 46.- Ntais C, Polycarpou A, Tsatsoulis. Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):469-77.
- 47.- Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet*. 2011; 43(8):785–91.
- 48.- Lose F, Batra J, O'Mara T, Fahey P, Marquart L, Eeles RA, et al. Common variation in Kallikrein genes KLK5, KLK6, KLK12, and KLK13 and risk of prostate cancer and tumor aggressiveness. *Urol Oncol*. 2013; 31(5):635-43.
- 49.- Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, et al. Identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array. *Nat Genet*. 2013; 45(4):385–91.
- 50.- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343(2):78–85.
- 51.- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(8):3367–71.
- 52.- Berry R, Schaid DJ, Smith JR, French AJ, Schroeder JJ, McDonnell SK, et al. Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(2):539–46.
- 53.- Berry R, Schroeder JJ, French AJ, McDonnell SK, Peterson BJ, Cunningham JM, et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(1):82–91.
- 54.- Schleutker J, Matikainen M, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T et al. A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(12):4810–5.
- 55.- Breyer JP, Avritt TG, McReynolds KM, Dupont WD, Smith JR. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(8):1348–53
- 56.- MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, Gil L, Hall P, Hastings E, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS catalog). *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1): D896–D901.
- 57.- Schumacher FR, Olama AAA, Berndt SI, Benlloch S, Ahmed M, Saunders EJ, et al. Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci. *Nat Genet*. 2018; 50 (7):928-36.
- 58.- Jones DZ, Ragin C, Kidd NC, Flores-Obando RE, Jackson M, McFarlane-Anderson N, et al. The impact of genetic variants in inflammatory-related genes on prostate cancer risk among men of African Descent: a case control study. *Hered Cancer Clin Pract*. 2013;11(1):19.
- 59.- Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA; PRACTICAL Consortium. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018; 27(8): 845–57.
- 60.- Dadaev T, Saunders EJ, Newcombe PJ, Anokian E, Leongamornlert DA, Brook MN, et al. Fine-mapping of prostate cancer susceptibility loci in a large meta-analysis identifies candidate causal variants. *Nat Commun*. 2018;9(1):2256.
- 61.- Farashi S, Kryza T, Clements J, Batra J. Post-GWAS in prostate cancer: from genetic association to biological contribution. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(1):46-59.
- 62.- Pomerantz MM, Freedman ML. The genetics of cancer risk. *Cancer J*. 2011;17(6):416-22.

- 63.- Lou H, Yeager M, Li H, Bosquet JG, Hayes RB, Orr N, et al. Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(19):7933-8.
- 64.- Shui IM, Lindström S, Kibel AS, Berndt SI, Campa D, Gerke T, et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Eur Urol*. 2014;65(6):1069-75.
- 65.- Wang Z, Wang Y, Zhang J, Hu Q, Zhi F, Zhang S, et al. Significance of the TMPRSS2:ERG gene fusion in prostate cancer. *Mol Med Rep*. 2017;16(4):5450-8.

VIII. ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de D'Amico para carcinoma localizado (22)

Riesgo	APE (ng/ml)	Gleason	TNM
Bajo	≤ 10	≤ 6	≤ T2a
Intermedio	≤ 10	7	T2b
Alto	>20	≥ 8	≥ T2c

Tabla 2. Información de los SNPs estudiados

Gen	SNP	Cromosoma	Posición en el gen
NAALADL2	rs10936845	3	3:175347020
TERT	rs2242652	5	5:1279913
TERT	rs2853676	5	5:1288432
TERT	rs2736107	5	5:1297739
TERT	rs13190087	5	5:1298618
RFX6	rs339331	6	6:116888889
PRNCR1	rs183373024	8	8:127091872
MSMB	rs10993994	10	10:46046326
MMP7	rs11568818	11	11:102530930
ATM	rs1800057	11	11:108272729
CDKN1B	rs2066827	12	12:12718165
HNF1B	rs11649743	17	17:37714971
HOXB13	rs138213197	17	17:48728343
KLK3	rs61752561	19	19:50858126
KLK3	rs1058205	19	19:50860142
KLK3	rs2735839	19	19:50861367
TMPRSS2	rs9979125	21	21:41535241
AR	rs4446868	X	X:67661741

Tabla 3. Frecuencia de genotipos y alelos de 18 SNP distribuidos en 13 genes en pacientes y controles de cáncer de próstata

Gen	SNP	Casos		Controles		P	OR	IC 95%	
		N	%	N	%				
NAALADL2	rs10936845								
Genotipo	G/G	77	89.53	85	91.40	0.66	0.80	0.29	2.18
	G/A	9	10.47	7	7.53	0.49	1.44	0.51	4.04
	A/A	0	0.00	1	1.08	0.37	0.05	6.69E-06	427.68
Alelo	G	163	94.77	177	95.16	0.86	0.92	0.36	2.38
	A	9	5.23	9	4.84	0.86	1.09	0.42	2.80
TERT	rs2242652								
Genotipo	G/G	71	82.56	69	74.19	0.18	1.65	0.80	3.40
	G/A	14	16.28	23	24.73	0.16	0.59	0.28	1.24
	A/A	1	1.16	1	1.08	0.96	1.08	0.07	17.58
Alelo	G	156	90.70	161	86.56	0.22	1.51	0.78	2.94
	A	16	9.30	25	13.44	0.22	0.66	0.34	1.28
TERT	rs2853676								
Genotipo	C/C	65	75.58	60	64.52	0.11	1.70	0.89	3.26
	C/T	21	24.42	33	35.48	0.11	0.59	0.31	1.13
Alelo	C	151	87.79	153	82.26	0.14	1.55	0.86	2.80
	T	21	12.21	33	17.74	0.14	0.64	0.36	1.16
TERT	rs2736107								
Genotipo	C/C	56	65.12	47	50.54	0.0487	1.83	1.00	3.33
	C/T	23	26.74	45	48.39	0.0029	0.39	0.21	0.73
	T/T	7	8.14	1	1.08	0.0223	8.15	0.98	67.70
Alelo	C	135	78.49	139	100.00	0.40	1.23	0.75	2.02
	T	37	21.51	47	33.81	0.40	0.81	0.50	1.33
TERT	rs13190087								
Genotipo	A/A	86	98.85	93	100.00	0.33	0.05	0.00	369.68
	C/A	1	1.15	0	0.00	0.33	21.63	0.00	172,925.77
Alelo	A	173	99.43	186	100.00	0.34	0.05	0.00	370.94
	C	1	0.57	0	0.00	0.34	21.50	0.00	171,514.19
RFX6	rs339331								
Genotipo	T/T	43	50.59	48	51.61	0.89	0.96	0.53	1.73
	C/T	35	41.18	37	39.78	0.85	1.06	0.58	1.93
	C/C	7	8.24	8	8.60	0.93	0.95	0.33	2.75
Alelo	C	121	71.18	133	71.51	0.95	0.98	0.62	1.56
	G	49	28.82	53	28.49	0.95	1.02	0.64	1.61
PRNCR1	rs183373024								
Genotipo	A/A	87	100.00	92	98.92	0.37	18.91	0.00	151,218.56
	A/G	0	0.00	1	1.08	0.37	0.05	0.00	422.75
Alelo	C	174	100.00	185	99.46	0.37	18.81	0.00	150,041.14
	G	0	0.00	1	0.54	0.37	0.05	0.00	424.03

Tabla 3. Frecuencia de genotipos y alelos de 18 SNP distribuidos en 13 genes en pacientes y controles de cáncer de próstata

Gen	SNP	Casos		Controles		P	OR	IC 95%	
		N	%	N	%				
MSMB	rs10993994								
Genotipo	G/G	30	34.48	60	64.52	0.00006	0.29	0.16	0.53
	G/A	45	51.72	26	27.96	0.00111	2.76	1.49	5.12
	A/A	12	13.79	7	7.53	0.17	1.97	0.74	5.25
Alelo	G	105	60.34	146	78.49	0.0002	0.42	0.26	0.66
	A	69	39.66	40	21.51	0.0002	2.40	1.51	3.81
MMP7	rs11568818								
Genotipo	T/T	44	51.16	52	55.91	0.52	0.83	0.46	1.49
	T/C	32	37.21	34	36.56	0.93	1.03	0.56	1.89
	C/C	10	11.63	7	7.53	0.35	1.62	0.59	4.46
Alelo	T	120	69.77	138	74.19	0.35	0.80	0.51	1.27
	C	52	30.23	48	25.81	0.35	1.25	0.78	1.98
ATM	rs1800057								
Genotipo	C/C	86	98.85	91	97.85	0.60	1.89	0.17	21.22
	C/G	1	1.15	2	2.15	0.60	0.53	0.05	5.94
Alelo	C	173	99.43	184	98.92	0.60	1.88	0.17	20.93
	G	1	0.57	2	1.08	0.60	0.53	0.05	5.92
CDKN1B	rs2066827								
Genotipo	T/T	62	71.26	74	78.72	0.25	0.67	0.34	1.32
	T/G	21	24.14	17	18.09	0.32	1.44	0.70	2.96
	G/G	4	4.60	3	3.19	0.62	1.46	0.32	6.73
Alelo	T	145	83.33	165	87.77	0.23	0.70	0.39	1.26
	G	29	16.67	23	12.23	0.23	1.43	0.79	2.59
HNF1B	rs11649743								
Genotipo	G/G	55	63.22	58	62.37	0.91	1.04	0.57	1.90
	G/A	30	34.48	30	32.26	0.75	1.11	0.59	2.05
	A/A	2	2.30	5	5.38	0.29	0.41	0.08	2.19
Alelo	G	140	80.46	146	78.49	0.64	1.13	0.68	1.88
	A	34	19.54	40	21.51	0.64	0.89	0.53	1.48
HOXB13	rs138213197								
Genotipo	C/C	87	100.00	93	100.00	NA	NA	NA	NA
Alelo	C	174	100.00	186	100.00	NA	NA	NA	NA
KLK3	rs61752561								
Genotipo	G/G	85	97.70	92	98.92	0.52	0.46	0.04	5.19
	G/A	2	2.30	1	1.08	0.52	2.16	0.19	24.31
Alelo	G	172	98.85	185	99.46	0.52	0.46	0.04	5.17
	A	2	1.15	1	0.54	0.52	2.15	0.19	23.94
KLK3	rs1058205								
Genotipo	T/T	43	49.43	34	36.56	0.08	1.70	0.93	3.08
	C/T	42	48.28	47	50.54	0.76	0.91	0.51	1.64
	C/C	2	2.30	12	12.90	0.0079	0.16	0.03	0.73

Tabla 3. Frecuencia de genotipos y alelos de 18 SNP distribuidos en 13 genes en pacientes y controles de cáncer de próstata

Gen	SNP	Casos		Controles		P	OR	IC 95%	
		N	%	N	%				
Alelo	C	128	73.56	115	61.83	0.0175	1.72	1.10	2.69
	T	46	26.44	71	38.17	0.0175	0.58	0.37	0.91
KLK3 rs2735839									
Genotipo	G/G	45	51.72	37	39.78	0.11	1.62	0.90	2.93
	G/A	40	45.98	45	48.39	0.75	0.91	0.51	1.63
	A/A	2	2.30	11	11.83	0.01	0.18	0.04	0.82
Alelo	G	130	74.71	119	63.98	0.0275	1.66	1.06	2.62
	A	44	25.29	67	36.02	0.0275	0.60	0.38	0.95
TMPRSS2 rs9979125									
Genotipo	C/C	30	34.48	21	22.58	0.08	1.80	0.94	3.48
	C/T	46	52.87	65	69.89	0.02	0.48	0.26	0.89
	T/T	11	12.64	7	7.53	0.25	1.78	0.66	4.82
Alelo	C	106	60.92	107	57.53	0.51	1.15	0.76	1.75
	T	68	39.08	79	42.47	0.51	0.87	0.57	1.32
AR rs4446868									
Genotipo	G/G	80	94.12	89	95.70	0.63	0.72	0.19	2.77
	G/T	5	5.88	4	4.30	0.63	1.39	0.36	5.36
Alelo	G	165	97.06	182	97.85	0.64	0.73	0.19	2.75
	T	5	2.94	4	2.15	0.64	1.38	0.36	5.22

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.

Tabla 3. Frecuencias de genotipos y alelos de rs2736107 del gen TERT asociadas con CaP

		Casos		Controles		P	OR*	IC 95%	
		N	%	N	%				
Genotipo	C/C	56	65.12	47	50.54	0.0487	1.83	1.00	3.33
	C/T	23	26.74	45	48.39	0.0029	0.39	0.21	0.73
	T/T	7	8.14	1	1.08	0.0223	8.15	0.98	67.70
Alelo	C	135	78.49	139	100.00	0.40	1.23	0.75	2.02
	T	37	21.51	47	33.81	0.40	0.81	0.50	1.33

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.

Tabla 4. Frecuencias de genotipos y alelos de rs10993994 del gen MSMB asociadas con CaP

		Casos		Controles		P	OR*	IC 95%	
		N	%	N	%				
Genotipo	G/G	30	34.48	60	64.52	0.00006	0.29	0.16	0.53
	G/A	45	51.72	26	27.96	0.00111	2.76	1.49	5.12
	A/A	12	13.79	7	7.53	0.17	1.97	0.74	5.25
Alelo	G	105	60.34	146	78.49	0.0002	0.42	0.26	0.66
	A	69	39.66	40	21.51	0.0002	2.40	1.51	3.81

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.

Tabla 5. Frecuencias de genotipos y alelos de rs1058205 y rs2735839 del gen KLK3 asociadas con CaP

		Casos		Controles		P	OR	IC 95%		
		N	%	N	%					
rs1058205	Genotipo	T/T	43	49.43	34	36.56	0.08	1.70	0.93	3.08
		C/T	42	48.28	47	50.54	0.76	0.91	0.51	1.64
		C/C	2	2.30	12	12.90	0.0079	0.16	0.03	0.73
	Alelo	C	128	73.56	115	61.83	0.0175	1.72	1.10	2.69
T		46	26.44	71	38.17	0.0175	0.58	0.37	0.91	
rs2735839	Genotipo	G/G	45	51.72	37	39.78	0.11	1.62	0.90	2.93
		G/A	40	45.98	45	48.39	0.75	0.91	0.51	1.63
		A/A	2	2.30	11	11.83	0.01	0.18	0.04	0.82
	Alelo	G	130	74.71	119	63.98	0.0275	1.66	1.06	2.62
		A	44	25.29	67	36.02	0.0275	0.60	0.38	0.95

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.

Tabla 6. Frecuencias de genotipos y alelos de rs9979125 del gen *TMPRSS2* asociadas con CaP

		Casos		Controles		P	OR	IC 95%	
		N	%	N	%				
Genotipo	C/C	30	34.48	21	22.58	0.08	1.80	0.94	3.48
	C/T	46	52.87	65	69.89	0.02	0.48	0.26	0.89
	T/T	11	12.64	7	7.53	0.25	1.78	0.66	4.82
Alelo	C	106	60.92	107	57.53	0.51	1.15	0.76	1.75
	T	68	39.08	79	42.47	0.51	0.87	0.57	1.32

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.

Tabla 7. Frecuencia de haplotipos de los genes *TERT* y *KLK3* en pacientes y controles con CaP

<i>TERT</i> rs2242652-rs2853676-rs2736107-rs13190087									
Haplotipo	Casos		Controles		P	OR	IC 95%		
	N	%	N	%					
GCCA	122	70.93	122	65.59	0.279	1.28	0.82	2.00	
GCTA	23	13.37	26	13.98	0.868	0.95	0.52	1.74	
ATTA	4	2.33	13	6.99	0.038	0.32	0.10	0.99	
GTTA	9	5.23	8	4.30	0.679	1.23	0.46	3.26	
ATCA	7	4.07	8	4.30	0.913	0.94	0.33	2.66	
ACCA	5	2.91	4	2.15	0.648	1.36	0.36	5.16	
GTCA	2	1.16	5	2.69	0.298	0.43	0.08	2.22	

<i>KLK3</i> rs61752561-rs1058205-rs2735839									
Haplotipo	Casos		Controles		P	OR	IC 95%		
	N	%	N	%					
GTG	125	73.10	114	61.62	0.021	1.69	1.08	2.65	
GCA	43	25.15	67	36.22	0.024	0.59	0.37	0.93	
GCG	3	1.75	4	2.16	0.782	0.81	0.18	3.66	

* Odds ratio (95% Intervalo de confianza). Valor de p con chi cuadrada de Pearson, nivel de significancia en $p \leq 0.05$.