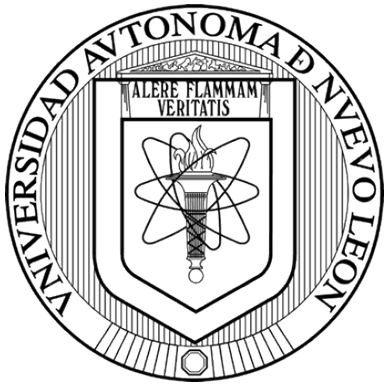
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



ASOCIACIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LA VARIANTE *HSD3B1 (1245 A>C)* EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA HORMONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS.

Por

ROBERTO PÉREZ JIMÉNEZ

Como requisito parcial para obtener el Grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS con Orientación

en Farmacia

DICIEMBRE, 2021

ASOCIACIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LA VARIANTE *HSD3B1 (1245 A>C)* EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA HORMONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS.

Aprobación de la tesis

Dra. María del Rosario González González.

Directora de Tesis.

Dra. Beatriz Silva Ramírez

Directora Externa de Tesis

Dra. Myrna Laura Yeverino Gutiérrez.

Comité Tutorial.

Dr. Omar González Santiago.

Comité Tutorial.

Dra. Elida Marcela Aguilar Bravo.

Comité Tutorial.

Dra. María Elena Cantú Cárdenas.

Subdirectora de Estudios de Posgrado.

RESUMEN

Roberto Pérez Jiménez **Fecha de Graduación: Diciembre, 2021**

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del Estudio: **Asociación de los genotipos de la variante *HSD3B1 (1245 A>C)* en respuesta a la resistencia hormonal en pacientes con cáncer de próstata con terapia de deprivación de andrógenos.**

Número de páginas: **82** Candidato para el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Farmacia

Área de Estudio: Farmacia

- **Propósito y Método del Estudio:** El cáncer de próstata (CaP) es la segunda causa de muerte por neoplasia en varones. Las variantes del polimorfismo *rs1047303* del gen *HSD3B1*, influyen en la síntesis de dihidrotestosterona (DHT) extragonadal. El alelo 1245A limita la síntesis de DHT (adrenal restrictivo) y el alelo 1245C (adrenal permisivo) permite la síntesis de DHT en el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) con tratamiento de bloqueo androgénico total (BAT). Por lo tanto, en el presente proyecto de tesis se propuso llevar a cabo la asociación de los genotipos de la variante *HSD3B1 (rs 1047303)* en la población mexicana, ya que, no existen reportes sobre la relación de estas variantes y la respuesta al BAT en CaP.

Contribuciones y Conclusiones:

La variante *1245C* (adrenal permisivo) del gen *HSD3B1 (rs 1047303)* se encuentra asociada a la resistencia temprana al tratamiento de bloqueo androgénico total (BAT) y supervivencia más corta en pacientes con CPRC, por lo tanto, se podría identificar la variante del gen *HSD3B1(1245C)* en la práctica clínica. Este es el primer reporte que evalúa dicha asociación en pacientes mexicanos.

FIRMA DEL ASESOR: Dra. María del Rosario González González

ASOCIACIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LA VARIANTE *HSD3B1 (1245 A>C)* EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA HORMONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS.

Presentado por:

Q.F.B. Roberto Pérez Jiménez

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica (INGGEN) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. María del Rosario González González, y en el Laboratorio del Centro de Investigaciones Biomédicas del Noreste del IMSS con la co-Dirección de la Dra. Beatriz Silva Ramírez, con el apoyo de la beca (CONACyT) y recursos proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María del Rosario González González

Por haber sido participe de mi formación profesional y coincidir nuevamente en mi formación de posgrado, por sus palabras, su comprensión y apoyo en cada momento del desarrollo de mi maestría.

A la Dra. Beatríz Silva Ramírez

Investigadora adscrita al Departamento de Inmunogenética del Centro de Investigaciones Biomédicas del Noreste, por brindarme la oportunidad de ser participe en el proyecto de investigación, por transmitirme su conocimiento, por su paciencia y dedicación.

A la Dra. Elida Aguilar, la Dra. Myrna Yeverino y al Dr. Omar González

Por ser una parte fundamental para que esta etapa de mi vida pudiera desarrollarse con éxito, cada uno de sus consejos y observaciones que me hicieron crecer en mi formación.

DEDICATORIA

A Dios nuestro Señor
por darme la vida, su amor y por poner a cada una de las personas
que están en mi camino

A mi abuelita
porque desde el cielo ella está orgullosa de mi
y siempre me cuidará

A mi madre
por darme el mejor ejemplo de fuerza y perseverancia
y por su infinito amor hacia mi

A mi hermano
por ser un pilar en mi vida y mostrarme el camino
del conocimiento y la sabiduría

A Salma, Liz, Bere, Fer, Agus, Karla, Katia y Christopher
por su amistad, amor y apoyo
Porque forman una parte muy importante en mi vida
Las personas que más quiero, admiro y que nunca quiero perder.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO 1 1
1. Introducción 1
1.1 Cáncer 1
1.2 Cáncer de próstata 5
1.3 Diagnóstico 9
1.4 Clasificación del cáncer de próstata 12
1.4.1 Sistema de clasificación Gleason 13
1.4.2 Estadificación TNM 14
1.5 Tratamiento del cáncer de próstata 17
1.6 Cáncer de próstata resistente a la castración 18
1.7 Genética del cáncer de próstata resistente a la castración 19
CAPITULO 2 23
2. Antecedentes 23
CAPÍTULO 3 28
3.1 Hipótesis 28
3.2 Objetivo General 28
3.3 Objetivos Específicos 28
CAPÍTULO 4 29
4. Metodología Experimental 29
4.1 Diseño de la investigación 29
4.2 Obtención de ADN genómico 30
4.3 Determinación de la concentración, rendimiento y pureza del ADN genómico 31
4.4 Determinación de los polimorfismos 32
4.5 Análisis de SNPs 34
4.6 Análisis Estadístico 36
4.7 Criterios de selección 39
4.7.1 Criterios de inclusión 39
4.7.2 Criterios de exclusión 40
4.8 Disposición de residuos 40
CAPÍTULO 5 41
5. Resultados 41

5.1 Estadística Descriptiva y frecuencias alélicas 41
5.2 Análisis de supervivencia 45
5.3 Análisis Multivariado con Riesgos proporcionales de Cox 47
CAPÍTULO 6 49
6. Discusión 49
CAPÍTULO 7 55
7. Conclusión 55
Referencias 56

LISTA DE TABLAS

Tablas **Página**

Tabla 1. Evidencia de factores de riesgo en cáncer de próstata……..……..…..…6
Tabla 2. Evidencia de factores de riesgo en cáncer de próstata avanzado……6
Tabla 3. Valores de normalidad de APE según edad del paciente…….…….……11
Tabla 4. Clasificación Gleason por grupos de grado……...……....……13
Tabla 5. Clasificación TNM para el cáncer de próstata……...……..…..…15
Tabla 6. Características de los grupos de riesgo según D'Amico……..…….…..…..…16
Tabla 7. Componentes de la mezcla de reacción……..…….…..……33
Tabla 8. Condiciones de reacción para PCR…….……..34
Tabla 9. Componentes del equipo de cómputo……..…..…34
Tabla 10. Características clínico – patológicas de la cohorte con CPRC……....…41
Tabla 11. Frecuencia de los genotipos HSD3B1 en pacientes con CPRC…….…..…42
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes según genotipo HSD3B1……..…44
Tabla 13. Estimaciones del tiempo de supervivencia y desarrollo de CPRC……..45

LISTA DE FIGURAS

Figuras **Página**

Figura 1. Porcentaje de incidencia por cáncer en hombres……..….2

Figura 2. Porcentaje de mortalidad por cáncer en hombres……..……2

Figura 3. Tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en etnias…….……8

Figura 4. Mecanismo del gen HSD3B1……...……21

Figura 5. Frecuencias alélicas del gen HSD3B1……...……..22

LISTA DE GRÁGICOS

Gráficos **Página**

Gráfico 1. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier……..46

Gráfico 2. Forest plots para asociación de genotipos y HR…….47

LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Androstenediona
APE	Antígeno prostático específico
BAT	Bloqueo androgénico total
CaP	Cáncer de próstata
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRCm	Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
FDA	Food and Drugs Administration
HR	Hazar ratio
IMC	Índice de masa corporal
LATAM	Latino América
LH-RH	Hormona liberadora de gonadotropina
OMS	Organización mundial de la salud
RA	Receptor de andrógenos
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido

CAPÍTULO 1

1. Introducción

1.1 Cáncer

Dentro de las enfermedades que afectan con más frecuencia a la especie humana, encontramos aquellas patologías no transmitibles que actualmente son causantes de la mayor parte de las muertes a nivel mundial. El cáncer se ubica como la causa principal de muerte representando una de las complicaciones que disminuye la esperanza de vida humana (1).

De acuerdo con cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019, el cáncer se situó dentro de las primeras causas principales de muerte antes de los 70 años ocupando el cuarto lugar por defunciones en 23 países (2).

La incidencia y la mortalidad por cáncer está incrementándose rápidamente en todo el mundo; debido principalmente al envejecimiento de las poblaciones lo que genera cambios en la prevalencia y la distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, algunos de los cuales están asociados con el desarrollo económico presente en cada país (3).

Se estima que en el año 2020 existió una incidencia de 19.3 millones de casos nuevos por cáncer a nivel mundial y alrededor de 10 millones de muertes (4). Dentro de las distribuciones por incidencia y mortalidad de todos los cánceres en ambos sexos, se estima que la mitad de los casos y más de la mitad en defunciones por cáncer ocurrirán en Asia, debido a que gran parte de la población mundial (60%) reside ahí, seguida de Europa y finalmente el área de las Américas (5).

El cáncer de pulmón es el más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en varones, seguido del cáncer de próstata y colorrectal (Figura 1). Los más mortales son el cáncer hepático y colorrectal (Figura 2).

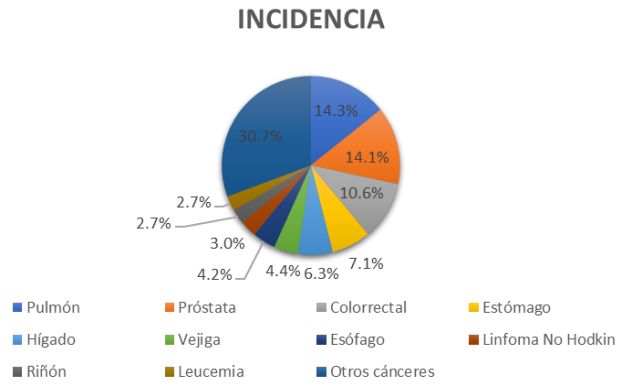


Figura 1. Porcentaje de incidencia de cáncer en hombres. (Tomado de Globocan 2020).

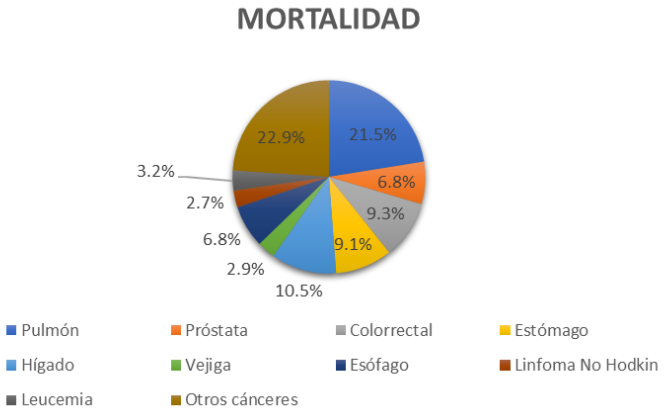


Figura 2. Porcentaje de mortalidad por cáncer en hombres. (Tomado de Globocan 2020).

El cáncer de próstata representa la neoplasia mayormente diagnosticada en varones en más de la mitad de los países del mundo, con un estimado de 1.4 millones de casos nuevos y hasta 375,000 muertes. Esto lo sitúa como el segundo cáncer más frecuente y la quinta causa principal de muerte entre los hombres (4).

La incidencia por cáncer de próstata varía considerablemente en todas las regiones, presentando las tasas más altas en Europa, América del Norte y África del Sur, en contraste con Asia y África del Norte, donde encontramos las tasas más bajas de incidencia. No obstante, los patrones de mortalidad e incidencia no siempre se correlacionan, registrando mortalidades más elevadas en África Subsahariana y el Caribe (4).

Estas diferencias pueden existir, debido al incremento en el tamizaje y detección temprana del cáncer de próstata evaluada por el antígeno prostático específico (APE), práctica habitual en los países con un alto desarrollo económico lo cual ha traído consigo un mayor número de diagnósticos tempranos con el consiguiente incremento en la incidencia en estos países durante la última década, reduciendo así la mortalidad y mejorando el pronóstico y calidad de vida al momento del diagnóstico (6).

Sin embargo, las variaciones geográficas demuestran una clara evidencia sobre la incidencia en el cáncer de próstata, anterior a la introducción de la detección por APE, destacando un papel potencial a los factores de estilo de vida en el riesgo de desarrollar la enfermedad. El estudio de las migraciones pondera el papel que estos factores tienen en la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, como es el caso de los hombres de origen asiático cuando migran a países de alto riesgo (EEUU),

donde la incidencia y mortalidad se ven incrementadas con respecto al de su origen (7).

Los programas de detección oportuna del APE en países de bajo o mediano poder económico, no han resultado exitosos provocando diagnósticos tardíos donde la mayoría de los casos presentan CaP en estadíos avanzados. El panorama se ve aún más complicado, sumándole un escaso desarrollo y deficiencia en la infraestructura y recursos económicos que se destinan para el sistema de salud, dando como resultado, una tasa menor de incidencias, mostrando una elevada tasa de mortalidad (8).

Las proyecciones realizadas a partir de datos recientes pronostican que para el año 2030, el cáncer de próstata en los sistemas de salud a nivel mundial, se incremente drásticamente con un aproximado de 1.7 millones de casos nuevos y hasta 500,000 fallecimientos por año (9).

A pesar de estas proyecciones realizadas, la mortalidad por CaP ha ido disminuyendo en Norteamérica, el Noreste de Europa y algunos países desarrollados de Asia; esto se debe a las constantes campañas de cribado realizados en cada uno de estos países y al desarrollo de mejores técnicas en su tratamiento (10).

En América Latina (LATAM), durante las últimas décadas, ha experimentado un incremento en la esperanza de vida contrastado con un envejecimiento acelerado de la población lo que conlleva un incremento en la incidencia de cáncer, incluyendo al cáncer de próstata (11). A pesar de los esfuerzos en mejorar y garantizar una mejor atención en salud, las tasas de mortalidad por cáncer en LATAM son el doble de los países desarrollados (12).

Hasta el año 2020, una de las causas principales de muerte en varones en México fueron los tumores malignos, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus quienes ocupan la segunda y primera causa de muerte respectivamente. Los principales cánceres diagnosticados en varones fueron: cáncer de próstata (29.9%), colorrectal (8.9%), estómago (5.2%) y pulmón (5%) (13). Dentro de los estados del norte del país, el porcentaje relacionado con las defunciones por CaP representan el 22.9% del total a nivel nacional y es la entidad de Nuevo León que tiene el mayor porcentaje de casos con un 17.8%, con una tasa de mortalidad de 13 defunciones por cada 100,000 hombres (14).

1.2 Cáncer de próstata

Dentro de las neoplasias malignas no cutáneas, el cáncer de próstata es el más común diagnosticado en varones. Es un proceso patológico importante presente principalmente en la población adulta, debido a que la incidencia y mortalidad, aumentan de manera considerable con la edad. Los datos recabados por la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) estiman que el 90% de varones que fallecieron por cáncer de próstata tenían una edad de 65 años o más (15).

Su etiología no es clara, se han identificado numerosas formas en las que la respuesta biológica individual y los diferentes factores del estilo de vida influyen en el desarrollo y progresión de la enfermedad, así como en la supervivencia (Tabla 1 y 2) (6).

Tabla 1. Evidencia para factores de riesgo de cáncer de próstata.

Factor de riesgo	**Fuerza de la evidencia**
Edad avanzada	Alta
Ascendencia africana	Alta
Historia familiar	Alta
Loci de riesgo genético	Alta

Tabla 2. Evidencia para factores de riesgo de cáncer de próstata avanzado.

Factor de Riesgo	**Fuerza de la evidencia**
Aumento del riesgo	
Niveles de lípidos	Baja
Obesidad	Alta
Fumar	Alta
Riesgo disminuido	
Actividad física	Alta
Vitamina D	Baja
Antioxidantes	Baja

La edad del individuo y el riesgo del desarrollo de CaP presentan una relación directa, ya que, en varones menores de 44 años, la incidencia es apenas de 0.2/100,000 y para las edades de 45 – 54 años se presenta un incremento de 10.6/100,000. El grupo de 55 – 64 años incrementa 6 veces su incidencia con 72.9/100,000 casos y finalmente, en aquellos mayores de 65 años presentaran una incidencia de 260/100,000 (16).

A medida que siga aumentando la longevidad en toda la población del mundo, la carga del CaP creará un importante desafío sanitario, provocando una sensación de urgencia en la profesión médica para implementar campañas de cribado para la detección temprana y el desarrollo de terapias más adecuadas (17).

Diferentes líneas de investigación clínica y experimental han apoyado el papel que desempeña la dieta, la ingesta de calorías y la obesidad en el desarrollo de CaP. La obesidad es definida como un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 y manifestándose con un crecimiento excesivo del tejido adiposo; se ha relacionado tanto con la incidencia, progresión y mortalidad por cáncer de próstata (18).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el cáncer puede ser acelerado en pacientes obesos de forma independiente a su estilo de vida. Es por ello que el tejido adiposo, se ha propuesto como posible efecto directo en la progresión del cáncer (19).

Existen también diferencias entra la incidencia y mortalidad del cáncer de próstata entre los diferentes grupos étnicos (Figura 3). Por ejemplo, los afroamericanos presentan una mayor tasa de defunción en comparación con los caucásicos o con los hispanoamericanos. Esto posiblemente se deba a diferencias en el metabolismo de esteroides, la genética o los efectos ambientales (20).

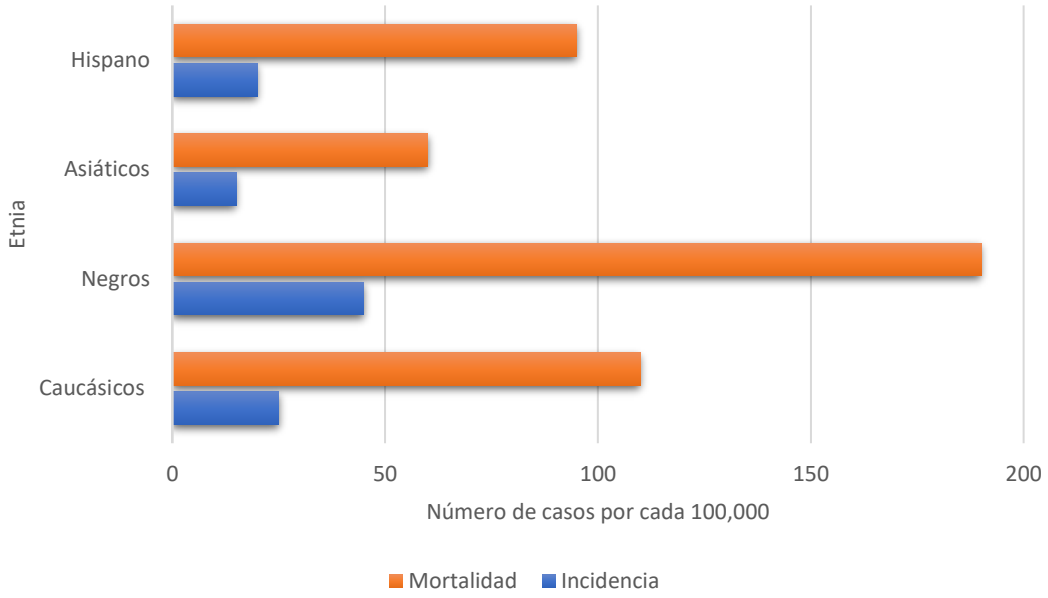


Figura 3. Tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en diferentes etnias (Tomado de http:www.1000genomes.org).

Existe una menor incidencia de cáncer de próstata entre los chinos y japoneses estadounidenses, pero la incidencia es más alta en aquellas personas nativas de China o Japón. Se ha descrito también que los hombres del norte de Europa tienen una mayor incidencia de cáncer de próstata que los hombres residentes del sur. Estos hallazgos han sido similares en los Estados Unidos, en donde se sugiere que la incidencia de cáncer de próstata está relacionada de forma inversa con la exposición al sol. Con esto, se ha relacionado epidemiológicamente el cáncer de próstata con el metabolismo o deficiencia de la vitamina D (21).

En el CaP como ocurre con el cáncer de mama, existe predisposición genética en el desarrollo de la neoplasia. No obstante, en el cáncer de próstata no se han podido identificar aún regiones genéticas específicas que sirvan como marcadores moleculares para su detección o pronóstico. Sin embargo se han identificado genes

candidatos en el proceso de tumorigénesis que podrían ayudar a comprender la etiología del cáncer y brindar un diagnóstico oportuno (22).

Recientemente se ha demostrado que en varones que portan mutaciones en *BRCA1 / BRCA2,* presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y estos pueden ser más agresivos (23). De igual forma en un metaanálisis realizado por Castro *et al*, que involucra pacientes con CaP y mutaciones en el gen *BRCA2* fue posible documentar asociación entre esta y el incremento en la mortalidad por la neoplasia sugiriéndose como marcador de estratificación clínica del CaP (24).

1.3 Diagnóstico

El CaP es una enfermedad que generalmente no produce sintomatología, se desarrolla de forma silenciosa y va progresando a través de diferentes estados de anormalidad glandular. Involucra un deterioro progresivo que finalmente se manifiesta clínicamente en una enfermedad letal.

La introducción del cribado por APE a principios de la década de los 90, ha demostrado un aumento marcado en la incidencia de cáncer de próstata, con más del 90% de pacientes diagnosticados con una enfermedad localizada.

Antes del uso del APE, solo el tacto rectal estaba disponible para el diagnóstico y disminuía la calidad de vida de los pacientes, diagnosticándose con esta técnica a 1 de cada 5 personas, la gran mayoría presentando metástasis óseas (25).

El primer biomarcador de tumores aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) fue el APE. Su aprobación llegó como un medio para poder monitorizar el progreso de los pacientes que eran sometidos a tratamiento por cáncer de próstata.

Para 1994, se amplió su uso y fue indicado y aprobado para aquellos hombres mayores de 50 años y que ayudaría al escrutinio y diagnóstico de cáncer de próstata junto con la exploración de tacto rectal (26).

El APE, es una enzima serín-proteasa perteneciente a la familia de las calicreínas, producida casi exclusivamente por las células epiteliales de la glándula prostática. Tiene una vida media de aproximadamente 3 días. Se produce por la regulación de andrógenos y su principal función biológica es hidrolizar las proteínas de alto peso molecular que son producidas en las vesículas seminales, permitiendo la degradación del coágulo formado con los espermatozoides y liberándolos para así mejorar su motilidad (27).

En el torrente sanguíneo, el APE no presenta actividad enzimática. El análisis del APE consiste en medir diferentes moléculas específicas de la próstata y es la suma de todas ellas, la que informa el APE total. El APE se puede encontrar unido a diferentes proteínas o encontrarse de forma libre, sin embargo, una proporción menor de APE libre se asocia con un mayor riesgo de cáncer de próstata. En los últimos años, se han ido desarrollando pruebas para identificar otras isoformas moleculares de APE debido a la relación que tiene con el cáncer de próstata (28).

El análisis de APE es el método más ampliamente utilizado para el cribado del cáncer de próstata y es el único método actualmente que se ha estudiado en grandes ensayos aleatorizados. Un estudio que comparó el rendimiento entre el tacto rectal y el APE observando que la detección del cáncer de próstata confinado a órgano mejoró un 78% al combinar estas dos técnicas, en comparación de la exploración con el tacto rectal solo (29).

Una de las estrategias que mejoran el cribado del APE, es realizar mediciones más tempranas del APE durante los 40 y 55 años. Se ha demostrado que los niveles de APE durante este periodo pueden predecir el riesgo de padecer de cáncer de próstata, particularmente en aquellos que pudiera desarrollar una enfermedad letal (30).

Generalmente se considera como límite superior para APE 4 ng/ml, y por encima de dicha cifra, se puede sospechar de un cáncer de próstata; sin embargo, se debe tomar en cuenta también la edad del paciente, ya que, los niveles de APE van incrementando y, por ende, los límites superiores para el cribado se van modificando. Por ejemplo, entre los varones de 50 y 59 años el límite superior es de 3.5 ng/ml (Tabla 3). Cualquier valor por encima del límite superior además de un examen de tacto rectal que revele induraciones o nódulos, serían factores por considerar para un examen confirmativo que es la biopsia.

Tabla 3. Valores de normalidad de APE según la edad del paciente.

Grupo etario	**Valor de antígeno prostático específico (APE)**
40 – 49 años	< 2.5 ng/ml
50 – 59 años	< 3.5 ng/ml
60 – 69 años	< 4.5 ng/ml
70 – 79 años	< 6.5 ng/ml

A pesar de utilizar ampliamente el APE como un método de detección y evaluación del cáncer de próstata, no es un biomarcador fiel para esta enfermedad. Si bien es una fuerte predictor, el APE no es específico del cáncer, por lo tanto, puede encontrarse

elevado en diferentes afecciones benignas, como la hiperplasia prostática. Además, no existe un valor de APE que excluya por completo el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.

1.4 Clasificación del cáncer de próstata

El diagnóstico del cáncer de próstata se basa en el grado histológico del tejido, obtenido a partir de una biopsia de próstata. Un estudio histológico puede evidenciar la presencia de cáncer de próstata o hallazgos precancerosos o benignos.

La mayoría de los cánceres de próstata son del tipo adenocarcinomas. Estos surgen en la mayoría de los casos en la zona periférica de la próstata, aunque también se han reportado anomalías histológicas en las zonas centrales (5 a 10%) y la zona de transición (20%) de la glándula (31).

La mayoría de las neoplasias epiteliales surgen en la zona periférica de la glándula, y menos del 10% tiene un origen transicional (por dentro de la glándula). La diferenciación glandular en cáncer de próstata es predominantemente del tipo adenocarcinoma. Históricamente se han propuesto diferentes sistemas de clasificación, utilizando criterios morfológicos para que el médico patólogo pueda identificar la arquitectura glandular. Si bien, se han desarrollado más de 20 sistemas para realizar dicha clasificación, el cáncer de próstata se clasifica casi universalmente con el sistema de Gleason (32).

1.4.1 Sistema de clasificación Gleason

El sistema Gleason es un análisis anatomo – patológico basado en una combinación de características arquitectónicas y celulares que se consideran en la clasificación de otros tipos de cánceres epiteliales (Tabla 4). Este sistema incluye principalmente dos componentes:

Tabla 4. Clasificación Gleason por grupos de grado. Tomado de Epstein (33).

Grado	Puntuación
Grado 1	≤ 6
Grado 2	3 + 4 = 7
Grado 3	4 + 3 = 7
Grado 4	4 + 4 = 8; 3 + 5 = 8; 5 + 3 = 8
Grado 5	5 + 4 = 9; 4 + 5 = 9; 5 + 5 =10

1. Existen cinco patrones, o grados en el cual describen una arquitectura normal de las células hasta aquellas que no presentan un tipo de organización glandular. A los cánceres de próstata se les asignan grados de Gleason que van desde el 3 al 5 (32).
2. La puntuación de Gleason se obtiene asignando un grado al patrón más predominante y otro al siguiente patrón más común. Por convención, los datos se expresan en forma de suma en el cual, el patrón primario ocupa el primer lugar. Por lo tanto, el patrón reportado por Gleason puede estar entre 2 (es decir, 1 + 1) y 10 (5 + 5). Sin embargo, no se reportan aquellos valores de

Gleason menores a 6 porque no son considerados valores diagnósticos de cáncer (34).

Dentro de las principales ventajas que tiene el sistema Gleason, encontramos su alta reproducibilidad y capacidad de poder distinguir entre aquellos fenotipos de cáncer que influyen en el tratamiento clínico. Sin embargo, una desventaja que presenta esta clasificación es que no puede proporcionar una visión clara de los tumores Gleason 7, el cual es uno de los tipos más comúnmente informados en los reportes patológicos. Los cánceres Gleason 7 (es decir, 3 + 4 o 4 + 3) son un grupo clínicamente heterogéneo que presentan un resultado clínico muy variable. A pesar de buscar mejorar la clasificación de aquellos tumores que se describen como Gleason 7, esta técnica está limitada por la microscopia óptica que permite evaluar la morfología, así como por el entrenamiento y experiencia del médico patólogo que realiza dicho análisis. Es por ello que la mayoría de los médicos e investigadores han optado por tratar de incorporar diferentes métodos de caracterización molecular de los tumores al sistema de clasificación actual (32).

1.4.2 Estadificación TNM

Evaluar el estadío de la enfermedad que puede manifestarse inicialmente con la identificación de la lesión en la próstata, seguido de una evaluación al tumor primario, los ganglios linfáticos y la metástasis, proporcionan al equipo de salud, la información clínica necesaria para valorar el pronóstico y guiar en el tratamiento del paciente (35).

Existen diferentes modalidades para la obtención de imágenes radiológicas los cuales incluyen al ultrasonido, tomografía computarizada y la resonancia magnética, todos ellos utilizados para la estadificación del cáncer de próstata (36).

Una vez realizado el diagnóstico y poder estadificar el cáncer de próstata, se diseñó un sistema de tumores, ganglios, metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabla 5). Esta estadificación toma en cuenta el riesgo con base al estado clínico del paciente además de otros parámetros previos al tratamiento:

- Hallazgos en el tacto rectal
- Valores del antígeno prostático específico
- Análisis anatomo – patológico
- Estudios de imagen

Tabla 5. Clasificación TNM para el cáncer de próstata.

Clasificación	**Descripción**
T	Tumor Primario
Tx	No se puede valorar el tumor primario.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor clínicamente no palpable.
T1a	Tumor incidental con presencia en 5% o menos del tejido resecado.
T1b	Tumor incidental con presencia en más del 5% del tejido resecado.
T1c	Tumor identificado por biopsia con aguja, encontrado en uno o ambos lóbulos, pero no es palpable.
T2	Tumor es palpable confinado a la próstata.
T2a	Tumor que involucra la mitad o menos de un solo lóbulo de la próstata.
T2b	Tumor que involucra más de la mitad de un solo lóbulo de la próstata.
T2c	Tumor que involucra ambos lóbulos.
T3	Tumor con extensión extraprostática que no está fijo o no invade estructuras adyacentes.
T3a	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral).
T3b	Tumor que invade las vesículas seminales.

T4	Tumor que está fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales, como esfínter externo recto, vejiga, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.
N	**Ganglios linfáticos regionales**
NX	No se puede evaluar la presencia de enfermedad linfática.
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en ganglios regionales.
M	**Metástasis a distancia**
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Ganglios no regionales.
M1b	Hueso.
M1c	Otros sitios con o sin enfermedad a hueso.

En 1998 D'Amico y colaboradores propusieron un modelo para clasificar el riesgo de cáncer de próstata en función de su riesgo, conformando tres grupos (bajo, intermedio y alto) en base a su TNM, puntuación de Gleason y nivel de APE preoperatorio (Tabla 6). Este sistema sigue actualmente vigente (37).

Tabla 6. Características de los grupos de riesgo según D'Amico.

Grupo de riesgo	Características
Riesgo bajo	APE ≤ 10 ng/ml, Gleason < 7 y T1c – T2a
Riesgo intermedio	APE 10-20 ng/ml, Gleason ≤ 7 o T2b
Riesgo alto	APE > 20 ng/ml o Gleason > 7 o T2c-3a

1.5 Tratamiento del cáncer de próstata

La terapia contra el cáncer de próstata ha ido evolucionando durante la última década gracias al desarrollo de nuevas estrategias y al descubrimiento de nuevos fármacos, así como, un avance en los estudios por imagen y secuenciación de próxima generación. En el 2004, el único tratamiento disponible era la terapia de bloqueo androgénico total (BAT) para aquellos pacientes con enfermedad metastásica junto con la mitoxantrona, el cual solo funcionaba como tratamiento paliativo (38).

Para el año 2017, aquellos varones que recibieron el diagnóstico de CaP tienen una mayor variedad de opciones de manejo y esta se basa en el tipo de riesgo al que pertenece el paciente. Por ejemplo, los hombres con un CaP clasificado en un riesgo bajo e inclusive algunos pacientes seleccionados con enfermedad intermedia, puede optar por una modalidad de tratamiento denominada, vigilancia activa (39).

La categoría que comprende aquellos pacientes con un diagnóstico de riesgo bajo – intermedio, puede elegir terapias ablativas que son mínimamente invasivas como la radioterapia o prostatectomía radical con la intención de controlar la neoplasia (40). Los hombres que presentan enfermedad de alto riesgo y el cáncer se encuentra localizado o en aquellos en los que ya existe la metástasis, generalmente se opta por un tratamiento con radioterapia con o sin BAT, mientras que los pacientes con una enfermedad refractaria, sensible o resistente a la castración, se les puede ofrecer adicionalmente la quimioterapia principalmente con taxanos como docetaxel o cabacitaxel (41).

El BAT se ha convertido en un estándar para el tratamiento de CaP avanzado, con un mayor uso en aquellos pacientes que han desarrollado metástasis, esto con el objetivo de reducir la progresión del tumor y aliviar los síntomas. El objetivo de este tratamiento es el bloqueo máximo de andrógenos circulantes como la testosterona buscando reducirla a niveles de castración. Esta terapia también puede utilizarse de manera neoadyuvante antes de la realización de otros procedimientos como la prostatectomía radical (42).

EL bloqueo de andrógenos se puede realizar de diferentes formas ya sea mediante la castración médica o quirúrgica, aunque actualmente esta última se usa con menos frecuencia. La castración médica utiliza medicamentos que actúan a nivel de la síntesis de andrógenos bloqueando su producción o también bloqueando el receptor de andrógenos (RA) con fármacos antagonistas (43).

Dentro de los fármacos que bloquean la síntesis de andrógenos encontramos a los denominados agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH) como leuprolida y goserelina, antagonistas de LH-RH como degarelix e inhibidores del citocromo p450 como abiraterona y ketoconazol. Por otro lado, los agentes que actúan a nivel del RA pueden ser de dos tipos: esteroides o no esteroideos siendo el acetato de ciproterona y la enzalutamida, un ejemplo de cada uno de ellos, respectivamente (44).

1.6 Cáncer de próstata resistente a la castración

Anteriormente se mencionó que el objetivo de BAT es reducir la testosterona circulante a niveles de castración, lo que se traduce en concentraciones menores a 50

ng/dl. Esta disminución en andrógenos circulantes da como resultado una menor proliferación celular e inducción de apoptosis, disminuyendo así la progresión y el tamaño del tumor. Sin embargo, a pesar de existir una respuesta ante la proliferación celular con BAT, las células neoplásicas eventualmente se vuelven resistentes a la terapia y se empiezan a manifestar en el paciente signos y síntomas de una progresión de la enfermedad. La resistencia a la castración se aplica a los pacientes con cáncer de próstata que progresa a pesar de mantener niveles de testosterona por debajo de 50 ng/dl, y que presenta tres elevaciones consecutivas del APE y/o muestra evidencia por técnicas de imagen de la diseminación de la enfermedad (45).

En el estadío de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) la enfermedad se torna incurable y para aquellos pacientes con CRPC que han desarrollado metástasis (CPRCm) la supervivencia media es de 16 a 18 meses (46).

La síntesis de testosterona en pacientes con tratamiento de BAT y con desarrollo de CRPC es debida a precursores extra gonadales (origen adrenal) como dehidroepiandrosterona (DHEA) o androstenediona (AD) que generan dihidrotestosterona (DHT). Los tratamientos indicados para estos pacientes son el acetato de abiraterona (Inhibe a CYP17A1 bloqueando así la síntesis de andrógenos gonadales, adrenales y de células tumorales), la enzalutamina (inhibidor competitivo de AR) y el docetaxel (47).

1.7 Genética del cáncer de próstata resistente a la castración

Existe la evidencia de que el CPRC está ligado por la actividad del RA y la sobreexpresión de genes que responden a los andrógenos. Aunque la expresión de

genes en el cáncer de próstata inicialmente muestra una regulación a la baja de genes que responden a los andrógenos, existe un subconjunto de genes que se expresan más tarde solo cuando los tumores han progresado a CPRC (48).

Recientemente Jason Hearn y colaboradores, en 2016, describen la relación entre resistencia a la terapia por BAT y las variantes del gen *HSD3B1*. La enzima 3ß-hidroxiesteroide dehidrogenasa-1 codificada por el gen *HSD3B1* (OMIM 109715), es expresada en próstata, tejido mamario, piel y placenta. El polimorfismo tipo SNP (del inglés Single Nucleotide Polymorphism), del gen *HSD3B1 rs1047303 (1245 A>C*), origina un cambio de aminoácido en la proteína de asparagina a treonina (Asn→Thr), este cambio conlleva a la proteína a ser resistente a la degradación causando acumulación de esta (Figura 4). La variante *HSD3B1*(1245A) denominada adrenal restrictivo porque codifica para una proteína que es fácilmente degradada y limita la conversión de dehidroepiandrosterona (DHEA) a dihidrotestosterona (DHT) mientras que la variante *HSD3B1*(1245C) llamado también adrenal permisivo, promueve resistencia a la degradación y permite la conversión adrenal de dehidroepiandrosterona (DHEA) a dihidrotestosterona (DHT) (49).

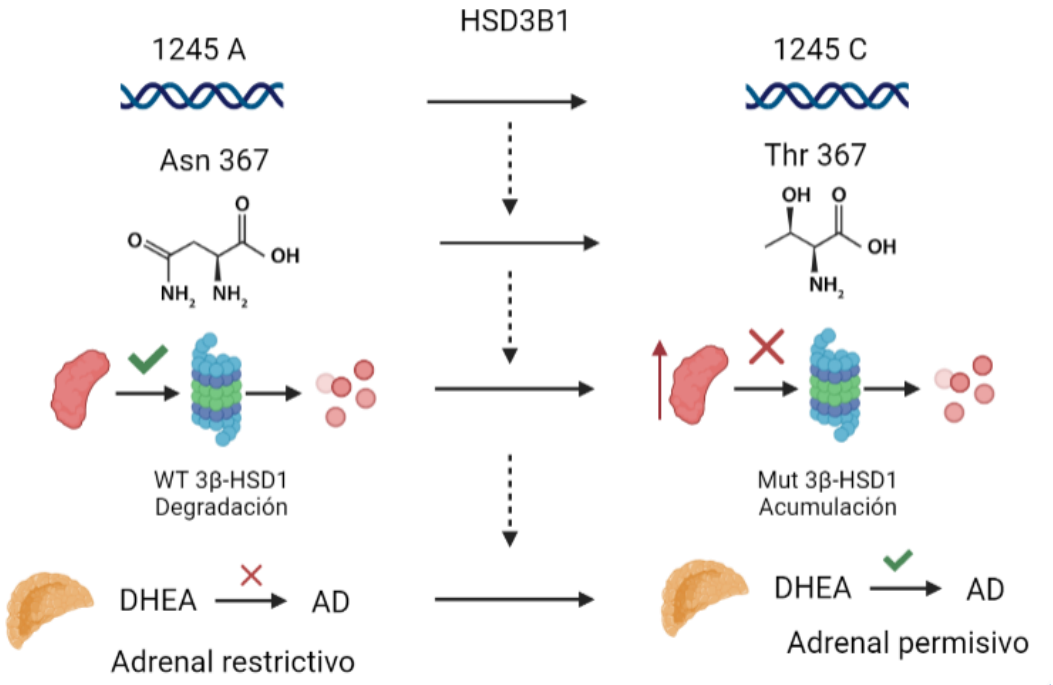


Figura 4. Mecanismos del gen HSD3B1 (rs 1047303, 1245 A>C). (Tomado de Sabharwal y Sharifi 2019 (50)).

La frecuencia de estos alelos en las poblaciones es dependiente de etnia; en españoles y americanos es muy frecuente y en grupos taiwaneses es muy baja (Figura 5). Diferentes estudios en diversas poblaciones han mostrado que la variante *HSD3B1* (1245C) homocigota puede estar asociada al desarrollo rápido de resistencia hormonal en pacientes con tratamiento de BAT que los lleva a la progresión de la neoplasia (51).

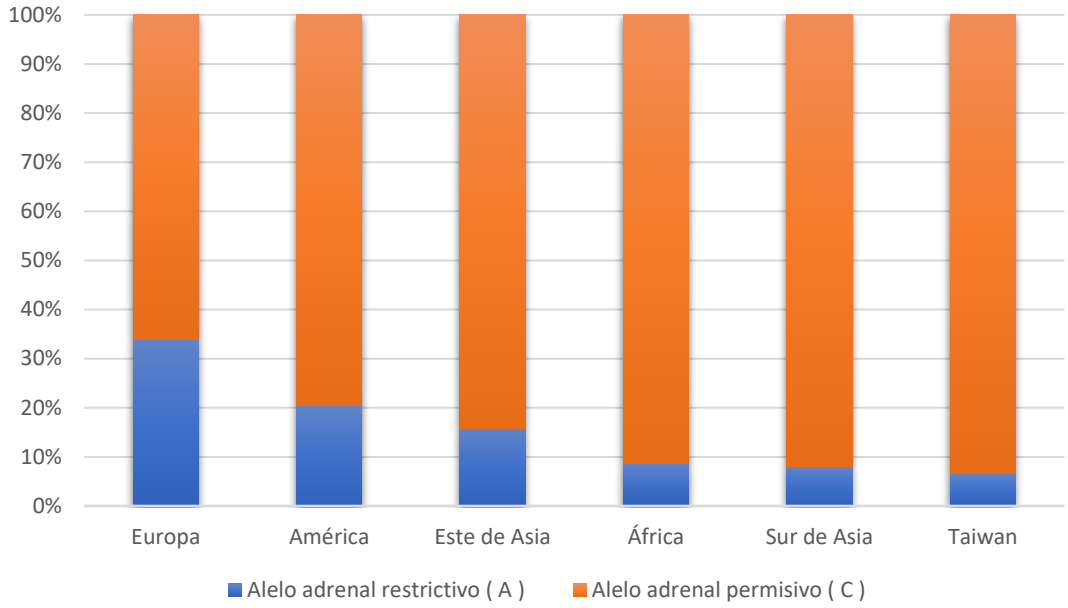


Figura 5. Frecuencias alélicas del gen *HSD3B1 (rs 1047303, 1245 A>C)* en diferentes poblaciones.

Por lo anterior, adecuar el tratamiento de BAT en base a los polimorfismos del gen *HSD3B1 (rs 1047303, 1245 A>C)* resultaría importante para una terapia más adecuada como en aquellos pacientes portadores del alelo de riesgo *HSD3B1 (1245 C)*, que a corto plazo desarrollarán un CaP más agresivo, reduciendo así la ventana terapéutica e incrementando la calidad de sobrevida en estos pacientes.

CAPITULO 2

2. Antecedentes

La falta de marcadores biológicos para identificar en forma temprana a los pacientes con CaP que desarrollarán resistencia a la castración, conlleva a la pérdida de la calidad y la esperanza de vida de estos.

Se han estudiado numerosos genes candidatos para el CPRC, sin embargo, la gran mayoría descrita hasta el momento, solo han dado información sobre el desarrollo de la enfermedad sin ninguno dar una respuesta clara sobre la progresión hacia la resistencia a la castración.

Previamente, se había planteado que los andrógenos estaban implicados en la carcinogénesis de la próstata debido a su participación en el desarrollo, progresión y mantenimiento de la glándula (52). La enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HSD3B*) participa como un componente esencial en la vía del metabolismo de los andrógenos porque cataliza la producción de androstenediona en tejidos esteroidogénicos y convierte la dihidrotestosterona (DHT) activa en metabolitos inactivos en los tejidos diana de esteroides (53). Dentro de la familia de genes *HSD3B* encontramos dos genes principales y cinco pseudogenes, los cuales se encuentran asignados al cromosoma 1p12(54).

El gen *HSD3B1* codificado por la enzima tipo 1, se expresa en tejidos como la placenta, los tejidos periféricos, la próstata, la mama y la piel. El gen *HSD3B2* que codifica para la enzima tipo 2, se expresa mayormente en glándulas suprarrenales, testículos y ovarios (55).

Para poder evaluar la participación de los genes *HSD3B* en el cáncer de próstata, Chang y colaboradores (56) (2000) analizaron un panel de muestras de ADN que fueron recolectadas de 96 hombres con o sin cáncer de próstata y buscaron diferentes variantes de secuencia en la región promotora, exones, exón – intrón y región 3' sin traducir de *HSD3B1* y *HSD3B2* por secuenciación directa. Pudieron identificar 11 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), de los cuales, cuatro fueron informativos para cáncer de próstata y uno de ellos tuvo la asociación más sólida. Este SNP fue denominado B1-N367T, por el cambio que ocurría en la enzima la cual reemplaza la asparagina por treonina. Aquellos hombres que poseían un genotipo variante de B1-N367T, tenían un riesgo más significativo de desarrollar cáncer de próstata, especialmente el del tipo hereditario (56).

Posteriormente, Jong y colaboradores (2007) estudiaron la asociación entre el polimorfismo de *HSD3B1* y el riesgo de cáncer de próstata. Realizaron un estudio de casos y controles en el cual incluyeron a 356 pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo además de 363 controles apareados por edad y compararon las frecuencias del polimorfismo *HSD3B1* entre los pacientes y controles, reportando la no asociación con el polimorfismo *HSD3B1* sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, sin embargo, encontraron que los hombres caucásicos con antecedentes familiares de cáncer de próstata y que portaban el alelo *HSD3B1* variante, se asociaban positivamente con el cáncer de próstata; OR = 3, con IC 95% (1.0 – 9.2); sugiriendo con estos resultados que el polimorfismo de *HSD3B1* puede modificar el riesgo de cáncer de próstata especialmente en aquellos varones con antecedentes familiares de esta enfermedad (57).

Teniendo bien claro la participación de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 en la síntesis de precursores suprarrenales, se empezó a estudiar su asociación con el CPRC. Wu y colaboradores (2015) estudiaron el alelo variante de *HSD3B1* con la progresión de cáncer de próstata resistente a la castración en el cual incluyeron a 103 pacientes con un seguimiento de 7 años (2004 – 2011) y que presentaban un cáncer de próstata avanzado. Todos los pacientes fueron tratados con BAT y el material genético fue analizado por secuenciación. De esta población analizada, 18 tenían la variante heterocigota (A/C) del gen *HSD3B1*, mientras que 85 pacientes eran homocigotos wild-type (A/A); con una incidencia de CPRC fue mayor en el grupo portador del alelo variante frente al grupo wild-type, p=0.003. Concluyendo que aquellos pacientes portadores del alelo variante *HSD3B1 (1245C)* tienen más probabilidades de desarrollar CPRC (58).

En la búsqueda de la asociación de la variante del gen *HSD3B1*, Hearn y colaboradores (2016) realizaron un estudio retrospectivo de tres cohortes. Utilizaron datos y muestras de registros de cáncer de próstata mantenidos en la clínica Cleveland y Clínica Mayo. Se incluyeron y genotipificaron 443 pacientes: 118, 137 y 188 en cada cohorte respectivamente. En las cohortes se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión disminuida en función del número de alelos variantes heredados, encontrando que aquellos pacientes portadores del alelo homocigoto variante, tenía una mediana de supervivencia más baja, apenas de 2 años. Para Hearn, la herencia del alelo *HSD3B1 (1245C)* está asociada con la resistencia a la castración en el cáncer de próstata y sugieren que el gen *HSD3B1* podría emplearse como un biomarcador genético capaz de detectar a aquellos pacientes que

desarrollaran, de forma inevitable, una enfermedad más agresiva y que podría justificar el uso de terapias intensificadas de forma más temprana (49).

Un estudio independiente llevado a cabo por Agarwal y colaboradores (2017), validó el efecto del genotipo *HSD3B1* en la respuesta a la terapia de bloqueo androgénico total en el cáncer de próstata. Un total de 102 hombres fueron candidatos para ser incluidos en el estudio, el análisis validó que los pacientes que heredaban la variante homocigota, tenían una supervivencia significativamente más corta en comparación con los grupos heterocigotos y homocigotos wild-type, concuerdan con las conclusiones realizadas por Hearn, así reafirman que el alelo variante *HSD3B1 (1245C)* está asociado con el desarrollo de CPRC más temprana y de menor supervivencia, puede ser utilizado como un futuro biomarcador para identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de otras líneas de tratamiento inicial como quimioterapia o la inclusión de antiandrógenos más potentes (59).

Recientemente Han y colaboradores (2020) realizaron un metaanálisis estudiando la variante *HSD3B1* y el resultado con la terapia de bloqueo androgénico total en el cáncer de próstata identificando aquellos estudios diseñados adecuadamente para la detección del gen *HSD3B1*. La búsqueda de datos se realizó en: PubMed y EMBASE. Incluyeron ocho investigaciones en el cual su resultado validó que el alelo variante *HSD3B1*

(1245C) se asocia con una supervivencia más corta (p=0.0001) en hombres con cáncer de próstata y que fueron tratados con bloqueo androgénico total, llegando a la conclusión que la variante *HSD3B1* es un predictor para la respuesta de bloqueo androgénico total y cáncer de próstata resistente a la castración (60).

En varones mexicanos con CaP que reciben tratamiento con BAT no existen reportes que asocien las variantes del gen *HSD3B1* (*rs1047303*) y la resistencia temprana monitoreada por el incremento de los niveles de APE (recurrencia bioquímica) y/o aparición de síntomas (progresión clínica) y/o la aparición de metástasis (progresión radiográfica).

CAPÍTULO 3

3.1 Hipótesis

Las variantes del gen HSD3B1 están asociadas a la respuesta al tratamiento de bloqueo androgénico total (BAT) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).

3.2 Objetivo General

Asociar los genotipos de la variante *HSD3B1 (rs 1047303, 1245 A>C)* con la respuesta al tratamiento, mediante los títulos de antígeno prostático específico (APE) y datos clínicos.

3.3 Objetivos Específicos

- Genotipificar la variante *HSD3B1 (rs 1047303, 1245 A>C)* en pacientes mexicanos con CaP y tratamiento de BAT.
- Analizar las frecuencias de los genotipos con respecto a la respuesta por BAT.
- Asociar los genotipos con los títulos de APE y datos clínicos.
- Análisis de la supervivencia de acuerdo con el genotipo heredado.

CAPÍTULO 4

4. Metodología Experimental

4.1 Diseño de la investigación

Tipo de Estudio: Descriptivo

Población seleccionada: Los pacientes incluidos en este estudio fueron tratados en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS, en el departamento de Urología, con diagnóstico clínico de CaP y confirmado por estudios anatomopatológicos e historia clínica completa, los cuales recibieron tratamiento de bloqueo androgénico total simple o combinada. A los pacientes se les invitó a participar en el proyecto detallando su importancia, si decidían participar firmaban carta de consentimiento informado y se les tomaba por punción venosa 3 mL de sangre para posteriormente obtener su ADN.

De un total de 483 pacientes, 106 fueron los candidatos para incluirlos en el protocolo de investigación por presentar cáncer de próstata resistente a la castración y que reciben tratamiento por BAT.

Lugar del estudio: Se llevó a cabo en el Centro de Investigaciones Biomédicas del Noreste – IMSS en donde se realizó el análisis del material genético, la ejecución del proyecto, análisis estadísticos y la escritura de los resultados obtenidos. Para la evaluación clínica de los pacientes, el diagnóstico y la obtención de muestras sanguíneas, se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Noreste No. 25 del IMSS en el Departamento de Urología con un periodo que comprende los años

2016-2020. Ambas instituciones se encuentran ubicadas en la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

4.2 Obtención de ADN genómico

Aislamiento de ADN. Se realizó mediante el kit comercial FlexiGene DNA kit 250 (Cat No. 51206) el cual se fundamenta en una extracción salina y tratamiento posterior con proteinasa K con lo cual se obtiene ADN de gran pureza y óptimo rendimiento, siguiendo la técnica propuesta por el fabricante que a continuación se describe.

- Los tubos vacutainer con anticoagulante EDTA son centrifugados por 10 min a 2500 rpm
- Extraer la capa de células blancas procurando no tomar eritrocitos, ni plasma.
- Depositar el material extraído en tubos tipo eppendorf de 1.8 ml
- Adicionar 1 ml de Buffer 1, tapar y homogeneizar en vórtex suave
- Agitar por 10 min evitando la espuma
- Centrifugar 3 min a 3000 rpm
- Decantar el sobrenadante
- Adicionar nuevamente Buffer 1 con el fin de lavar las células blancas
- Centrifugar 3 min a 3000 rpm
- Decantar el sobrenadante

- Adicionar 350 µl de Buffer 2
- Mezclar en vórtex
- Adicionar 3 µl de proteasa homogenizar
- Incubar a 65°C por 20 min
- Dejar enfriar
- Adicionar 500 µl de etanol grado biología molecular, homogenizar y observar la formación de los hilos de ADN
- Centrifugar 5 min a 10 000 rpm
- Decantar
- Lavar dos veces del precipitado con etanol al 70%.
- Dejar secar a 65°C
- Adicionar 100 µl de Buffer 3, para disolver el material genómico.

4.3 Determinación de la concentración, rendimiento y pureza del ADN genómico

1. Para obtener la concentración del ADN eluído, se determinó a una absorbancia de 260 nm. El cálculo para obtener la pureza se realizó mediante la relación entre las absorbancias leídas a 260 nm y 280 nm. La pureza del material genético leída con la relación 260 nm y 280 nm, tiene un intervalo de 1.7 a 1.9. Para que las lecturas sean precisas, la absorbancia leída a 260 nm deber estar en un rango de 0.1 a 1.0.

2. Todo el ADN se evalúo en un espectrofotómetro NaNoDrop 2000, utilizando 1 µl del material genómico obtenido de la técnica descrita anteriormente para obtener la información sobre la concentración de ADN y ADN/proteína.

4.4 Determinación de los polimorfismos

El gen *HSD3B1 (rs 1047303)* fue amplificado en el sistema de PCR en tiempo real, 7500 Fast de Applied Biosistems. El análisis de discriminación alélica consiste en utilizar dos sondas TaqMan® marcadas con diferentes fluorocromos (Vic o Fam), los cuales están silenciados por un represor o quencher. Una de las sondas reconoce al alelo normal (también llamado *wild type* o wt) y otro reconoce al alelo mutado (mut). La sonda que hibride con el ADN genómico será hidrolizada por la polimerasa en los ciclos de amplificación y el fluorocromo será separado del silenciador y emitirá una señal que será detectada por el sistema. Las unidades de fluorescencia serán equivalentes a la cantidad de producto amplificado. Dependiendo de la muestra se observarán diferentes curvas de amplificación que corresponderán a los genotipos: Homocigoto Wt- Homocigoto Mut- Heterocigoto. La determinación de los genotipos de las muestras utiliza el programa (Sequence detection Software) 1.4 (Applied Biosystems, California USA.

Para el ensayo de discriminación alélica se siguió el siguiente protocolo.

1. Limpiar con etanol 70% las áreas de trabajo, incluyendo superficies, pipetas y guantes.
2. Antes de comenzar, ordenar las alícuotas de los ADNs a genotipificar y que deberán estar perfectamente identificadas con la concentración adecuada. El

procedimiento de tipificación se realiza en placas de 96 pozos incluyendo duplicados técnicos con sus controles positivos y negativos.

3. Homogeneizar los tubos tipo Eppendorf por 30 minutos a 100 rpm.
4. Descongelar las sondas TaqMan y poner en un recipiente con hielo junto con el Master Mix. El material se cubre con aluminio para protegerlo de la luz.
5. Preparar la mezcla de reacción con los siguientes componentes

Tabla 7. Componentes de la mezcla de reacción

Reactivo	**Mezcla para 1 reacción**	**Mezcla para 100 reacciones**
Máster Mix	2.5 µl [1X]	250 µl
Primers	0.0625 [0.5X]	12.5 µl
ADN	1 µl	1 µl
Agua	1.4375 µl	137.5 µl

6. Homogeneizar los componentes de la reacción por pipeteo y dar un pulso en la picofuga.
7. Distribuir en cada pozo de la placa, 4 µl de la mezcla de reacción con una pipeta multicanal y mezclar por pipeteo.
8. Dispensar 1 µl de ADN en su pozo correspondiente según la plantilla de trabajo. Los pozos que estén marcados con blanco, dispensar 1 µl del buffer empleado para disolver el material genómico.

9. Sellar la placa con una cubierta óptica y finalmente cubrirla con aluminio para protegerla de la luz.
10. Dar un pulso a la caja colocada en la centrífuga para asegurar la eliminación de burbujas dentro de la mezcla de reacción.
11. Colocar la placa en el termociclador (7500 Fast Applied Biosystems) con las siguientes condiciones para la reacción

Tabla 8. Condiciones de reacción para PCR

Temperatura	Tiempo	Ciclos
50	2:00	
95	10:00	
95	00:15	50
60	1:00	50

4.5 Análisis de SNPs

Para el análisis de los SNPs se realiza en equipos de cómputo con las siguientes características mínimas de operación

Tabla 9. Componentes del equipo de cómputo

Procesador	**Procesador a 1 GHz o sistema de un chip (SoC)**
RAM	1 GB para 32 bits o 2GB para 64 bits
Espacio en disco duro	16 GB para 32 bits o 32 GB para 64 bits
Último sistema operativo	Asegurarse de que se está ejecutando la versión más reciente de Windows.

1. Encender el equipo y la computadora
2. Seleccionar con doble clic el programa SDS V2.2.2 y crear un nuevo documento
3. Seleccionar
    i. Assay: Allelic Discrimination
    ii. Container: 96-well-clear
    iii. Templete: Blank document
    iv. Run mode: Standard 7500
    v. Operator: Administrator
    vi. Comment: SDS v1.4
    vii. Plate name: Número de identificación del experimento correspondiente.
4. Clic en Next.
5. Dar clic en la placa en miniatura, seleccionar placa completa y pulsar nuevamente.
6. Registrar los datos de las muestras para cada uno de los pozos.
7. Los pozos negativos se colocan como NTC, dar doble clic en cada pozo donde se encuentran y seleccionar NTC.
8. Guardar la carpeta en “mis documentos” correspondientes al usuario. Clic en file > export > Setup > guardar.
9. La placa previamente centrifugada debe estar en el termociclador.
10. Instrument > Pre Read > Cerrar Archivo
11. Clic en “nuevo documento” seleccionar:
    i. Assay: Standard Curve (Absolute Quantition)

ii. Container: 96 well clear

iii. Template: Blank document

iv. Run mode: Standard 7500

v. Operator: Administrator

vi. Comment: SDS v1.4

vii. Plate name: Plate 2

12. Clic en “Finish”.
13. Clic en File > Import simple Setup > archivo **.txt** guardado anteriormente.
14. Open > verificar datos > guardar.
15. Seleccionar “Instrument” y cambiar el columen correspondiente. Run mode: Standard 7500.
16. Clic “Start” con una duración aproximada de 90 minutos.
17. Cerrar el archivo una vez finalizado el proceso.
18. Para obtener los archivos para su interpretación seleccionar Instrument > Post-Read (60 seg) > Cerrar software.

4.6 Análisis Estadístico

Para el análisis de datos se realizó la estadística descriptiva de las variables demográficas y clínicas de la cohorte estudiada, la supervivencia con Kaplan – Maier y log – rank, el análisis multivariable con riesgos proporcionales de Cox, así como el análisis de riesgo con modelos de regresión múltiple para la asociación de los genotipos y los valores clínicos, se realizó en el paquete estadístico IMB SPSS Statistics 25. El cálculo de equilibrio de Hardy – Weinberg se realizó mediante la

prueba de X^2 y la exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de $p<0.005$. El valor de p se ajustará con la prueba de Bonferroni.

Para el paquete estadístico SPSS 25, se siguió bajo la siguiente metodología

1. Dar doble clic en el programa "IBM SPSS Statistics 25.
2. Seleccionar en la parte inferior izquierda la pestaña "Vista de Variables"
    i. En la columna de "Nombre" asignar las características demográficas y clínico – patológicas de los pacientes
    ii. En la columna de "tipo" se quedarán como numérico
    iii. En "Anchura" se quedará predeterminado con 8
    iv. Los decimales se ajustaron dependiendo de la característica
    v. Se pondrá una "Etiqueta" a la fila correspondiente y servirá para su identificación
    vi. Se le asignara un "Valor" a aquellas características que tienen valores dicotómicos, para este caso 1=No y 2=Si.
    vii. Los datos perdidos o no identificados se podrán excluir dentro del programa estadístico y para su identificación se selecciona la columna Perdidos > Valores perdidos discretos > asignar 999 > Aceptar
    viii. El tipo de medida corresponderá al dato que se está incorporando, pudiendo ser Nominal, Escalar u Ordinal.
3. Seleccionar de la parte inferior izquierda "Vista de datos"
4. Se desplegará un formato cuadriculado donde en la parte superior encontraremos las etiquetas previamente anotadas.

5. Se seleccionó cada columna y se agrega la información perteneciente de la base de datos de los pacientes.

Para el análisis estadístico se realizó bajo el siguiente orden

1) Análisis de la estadística descriptiva
    a) Analizar > Estadísticos descriptivos > Frecuencias > Selección de variables.
    b) En la pestaña “Estadísticos” dar clic y seleccionar las casillas con las medidas de tendencia central y de dispersión. Dar clic en “Continuar”.
    c) Dar clic en “Gráficos” y seleccionar el tipo de gráfica, así como los valores (frecuencias o porcentajes). Dar clic en “Continuar”.
    d) Finalmente dar un clic en el botón “Aceptar” y automáticamente tendremos los datos y resultados de la estadística descriptiva.
2) Análisis de Supervivencia
    a) Analizar > Supervivencia > Kaplan – Meier.
    b) Se despliega una ventana donde se seleccionó en el apartado “Hora” los meses de supervivencia de los pacientes, en “Estado” si el paciente se encontraba vivo o muerto con la codificación 0= vivo y 1=muerto. Para el “Factor” se seleccionó al Genotipo.
    c) Compara factor > log-rank > aceptar.
    d) Dar clic en Aceptar para obtener los resultados del análisis no paramétrico.
3) Análisis multivariable con riesgos proporcionales de Cox
    a) Analizar > Supervivencia > Regresión de Cox
    b) Repetir el paso b del punto 2.

c) En la sección de “Covariables” asignar cada uno de los valores clínicos (APE, tratamiento y nivel de testosterona) y demográficos para analizar.
d) Se seleccionó los valores categóricos de las variables
e) En “Gráficos” se seleccionó el de “Supervivencia”
f) Clic en “Opciones” y en estadísticos de modelo se marcó el intervalo de confianza del 95% > Continuar.
g) Clic en “Aceptar” y obtener los resultados obtenidos por el software.
h) Graficar los HR en un forest plots para observar la no asociación.

4.7 Criterios de selección

Se trata de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos que acuden a consulta de Urología en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, donde son valorados para su diagnóstico clínico e histopatológico de CaP en base a las guías clínicas del IMSS y de la Asociación Europea de Urología y a los cuales se les inicia tratamiento con BAT.

4.7.1 Criterios de inclusión

1. Diagnóstico por estudio anatomo – patológico de cáncer de próstata realizado por biopsia.
2. Contar con la historia clínica completa que comprende el conocer toda la evolución de su enfermedad, datos epidemiológicos, antecedentes familiares y personales.
3. Que sea originario del Noreste de la República Mexicana.

4. Aceptar y firmar la carta de consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación.
5. Ser derechohabiente vigente del Instituto Mexicano del Seguro Social.
6. Contar con tratamiento de bloqueo androgénico total, simple o combinado.

4.7.2 Criterios de exclusión

1. No presentar un diagnóstico confirmado de cáncer de próstata mediante el reporte histológico emitido por un médico patólogo.
2. Presentar un tipo distinto de adenocarcinoma de próstata.
3. No contar con su historia clínica completa
4. No contar con la autorización del paciente para participar en el estudio o que, una vez llevado a cabo, deciden salirse.
5. Que su tratamiento actual no contemple BAT.

4.8 Disposición de residuos

Los residuos generados se manejaron de acuerdo con los protocolos establecidos por el CIBIN-IMSS, eliminando el material biológico con hipoclorito de sodio al 6% durante 30 minutos y enviando a almacén temporal para su disposición final.

CAPÍTULO 5

5. Resultados

5.1 Estadística Descriptiva y frecuencias alélicas

Las características clínico – patológicas de los pacientes con CPRC comprende una cohorte de 106 varones. Nuestra población tuvo una edad media de 75 años. Más del 50% presentó un Gleason avanzado (8-10). El 62.2% tiene un tratamiento de BAT combinado y un 37.8% tiene BAT como monoterapia. La media del APE es 683 ng/mL. Aquellos pacientes con metástasis se presentaron en un 81.1%, mientras que un 18.9% no presentaba evidencia de progresión. Terapia local previa no estuvo presente en la mayor parte de los pacientes (83%) y solo el 17% recibieron radioterapia o prostatectomía (Tabla 10).

Tabla 10 Características clínico-patológicas de la cohorte con CPRC

Características	Cohorte
Pacientes	106
Edad	75
Gleason score	
≤6	14 (13.2 %)
7	26 (24.5%)
8-10	59 (55.6%)
S/D	7 (6.7%)
Tratamiento inicial	
ADT +	66 (62.2%)
ADT	40 (37.8%)
Media APE, ng/mL	683
Metástasis	
Si	85 (81.1%)
No	21 (18.9%)
Terapia local previa	
Ninguna	88 (83%)
Radioterapia o prostatectomía	18 (17%)

De nuestra cohorte en estudio, se realizó la genotipificación obteniendo así los datos para sus frecuencias génicas y alélicas. La distribución de las frecuencias génicas presente en nuestra cohorte se encuentra en equilibrio de Hardy – Weinberg (p=0.50), donde el genotipo A/A (wild type) es el más frecuente 58 (54.7%), seguido del heterocigoto A/C con una N=39 representando el 36.8% y el homocigoto variante C/C presente en 9 varones representando el 8.5% (Tabla 11).

Tabla 11 Frecuencia de los Genotipos de *HSD3B1(1245 A>C)* en pacientes con CPRC

Genotipo		
A/A **N (%)**	**A/C** **N (%)**	**C/C** **N (%)**
58 (54.7%)	39 (36.8%)	9 (8.5%)
Frecuencia Alélica		
Alelo A **Adrenal restrictivo** **N (%)**	**Alelo C** **Adrenal permisivo** **N (%)**	
58 (55%)	48 (45%)	

Para su análisis, la población total fue subdividida en aquellos que tenían un genotipo adrenal permisivo (1245C) y un adrenal restrictivo (1245 A). En cuanto a sus datos epidemiológicos donde la edad fue similar, siendo de 75 años la media para el grupo adrenal restrictivo y de 76 años la media para el adrenal permisivo (Tabla 12).

Dentro de las sustancias que causan dependencia, el tabaquismo estuvo presente en 28 pacientes (48.2 %) para el grupo adrenal restrictivo, mientras que 16 (33.3 %) pacientes del grupo adrenal permisivo lo consumían. El alcoholismo comparte la misma frecuencia que el tabaquismo y con relación a toxicomanías, nuestra cohorte de 106 (100%) pacientes refiere no consumir o haber consumido alguna sustancia de abuso.

El índice de masa corporal (IMC) no se relacionó con el desarrollo de cáncer entre las dos poblaciones estudiadas, sin embargo, ambos grupos comparten la misma característica de sobrepeso u obesidad.

En el análisis patológico, clasificado por sistema Gleason, la frecuencia de pacientes con un grado menor a 6 se encontró disminuido en ambas poblaciones, un grado 7 (3+4 o 4+3) estuvo presente de forma similar en los grupos adrenal permisivo y restrictivo; dentro del rango de 8 – 10 se encontró un mayor porcentaje en ambas poblaciones, siendo este último, significativo para nuestra cohorte estudiada (p=0.03).

La metástasis estuvo presente en más del 70% en ambas poblaciones y solo un bajo porcentaje no presentaba evidencias radiográficas o por imagen de diseminación de la enfermedad.

El tratamiento con bloqueo androgénico total simple lo presentaban el 34.5% del grupo adrenal restrictivo y un 41.7% para el grupo adrenal permisivo; para un bloqueo androgénico total combinado, que comprende la incorporación de otra línea terapéutica, estuvo presente de manera similar en ambas poblaciones.

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes según genotipo *HSD3B1 (rs 1047303)*

Características	**Genotipo**		
	Adrenal – Restrictivo (1245A)	Adrenal – Permisivo (1245C)	p
Pacientes	58	48	
Edad promedio	75	76	0.94
Tabaquismo			
Si	28 (48.2%)	16 (33.3%)	0.12
No	30 (51.8%)	32 (66.7%)	
Alcoholismo			
Si	27 (46.5%)	17 (35.4%)	0.25
No	31 (53.5%)	31 (64.6%)	
Toxicomanías			
No	58 (100%)	48 (100%)	0.44
I.M.C.	26.93	27.92	
Gleason score			
≤6	9 (15.5%)	5 (10.4%)	0.44
7	16 (27.5%)	10 (20.8%)	0.42
8-10	27 (57%)	32 (68.8%)	0.03
Tratamiento inicial			
ADT +	38 (65.5%)	28 (58.3%)	0.45
ADT	20 (34.5%)	20 (41.7%)	
Nivel de PSA, ng/mL	932.58	584.48	
Metástasis presente			
Si	49 (84.4%)	36 (75%)	0.22
No	9 (15.6%)	12 (25%)	
Terapia local previa			
Ninguna	47 (81%)	41 (85.4%)	0.55
Radioterapia o prostatectomía	11 (19%)	7 (14.6%)	

5.2 Análisis de supervivencia

El análisis de Kaplan – Meier y el test Log Rank se utilizaron para determinar la supervivencia de los pacientes con CPRC que recibieron BAT de acuerdo con los diferentes genotipos de la variante del gen HSD3B1 (1245A>C), donde A/A (wild type), A/C (heterocigoto), C/C (homocigoto variante). En los pacientes homocigotos variante se encontró una supervivencia disminuida de 83 meses, IC 95% (49.176-116.824) en comparación del alelo wild type en el cual encontramos una supervivencia general más prolongada y un tiempo mayor entre el desarrollo del cáncer y la progresión a cáncer de próstata resistente a la castración, con un estimado de 210 meses, IC 95% (177.92-243.48). Para el heterocigoto, la estimación fue de 183 meses, IC 95% (163.837-203.433) (Tabla 14).

Tabla 13. Estimaciones del tiempo de supervivencia y desarrollo de CPRC

Media de supervivencia				
			Intervalo de confianza de 95%	
Genotipo	Meses	Desv. Error	L-I	L-S
A/A	210.70	16.73	177.92	243.48
A/C	183.64	10.10	163.84	203.43
C/C	83.00	17.26	49.18	116.82
Global	204.20	14.01	176.75	231.66

L-I: Límite Inferior

Las curvas de supervivencia derivadas del análisis anterior se muestran a continuación.

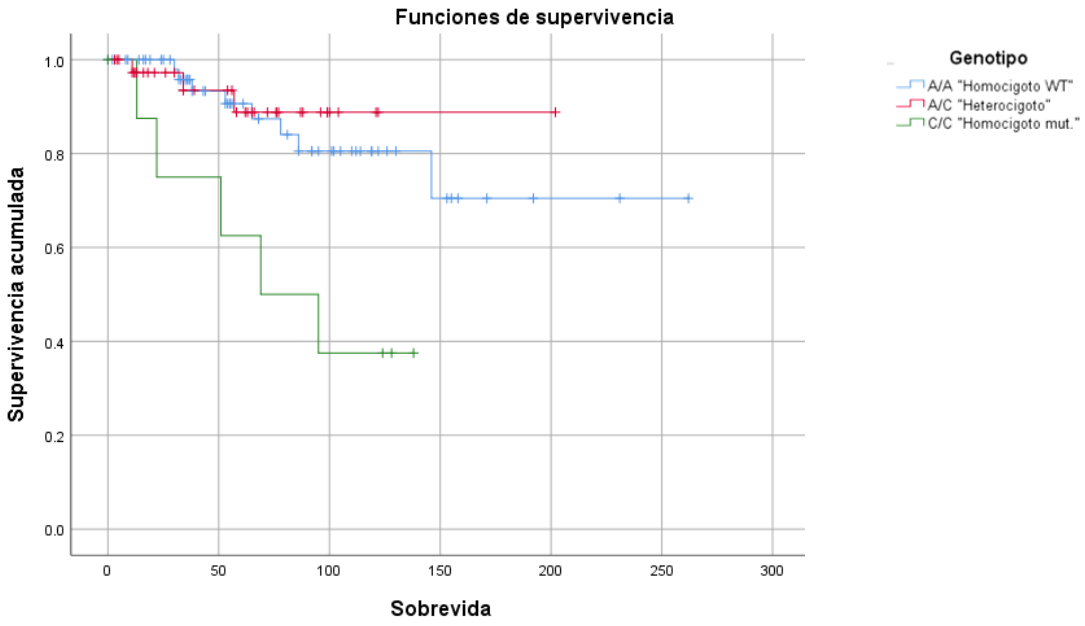


Gráfico 1. Curvas de Supervivencia de Kaplan - Meier

En la prueba de rango logarítmico para comparar las curvas de supervivencia de dos o más grupos, se encontró una diferencia significativa entre la supervivencia y el desarrollo más temprano de la resistencia a la castración entre los tres genotipos, con un valor de p=0.005.

5.3 Análisis Multivariado con Riesgos proporcionales de Cox

La regresión de riesgos proporcionales de Cox para describir el efecto de las variables en la supervivencia y el desarrollo más temprano del cáncer de próstata resistente a la castración, se analizaron con las categorías: genotipo, APE, tratamiento y niveles de testosterona. La categoría de referencia para el análisis multivariable se realizó utilizando al homocigoto wild type (A/A).

El análisis mostró que el alelo A/A tiene una p significativa (0.009) y un HR de 0.031 lo cual indica que ser portador de este alelo confiere protección sobre el desarrollo del CPRC y una supervivencia más prolongada. La diferencia encontrada entre el genotipo homocigoto variante es significativa, con un valor de p=0.011 y un HR de 6.5 lo cual indica que ser portador del alelo C/C tiene 6.5 veces más riesgo de desarrollar CPRC y presentar una supervivencia general disminuida.

Estos HR se pueden exponer de forma gráfica, usando *forest plots*, para mostrar su relación con los otros genotipos, donde la línea vertical en el número 1, es la no asociación (gráfico 2).

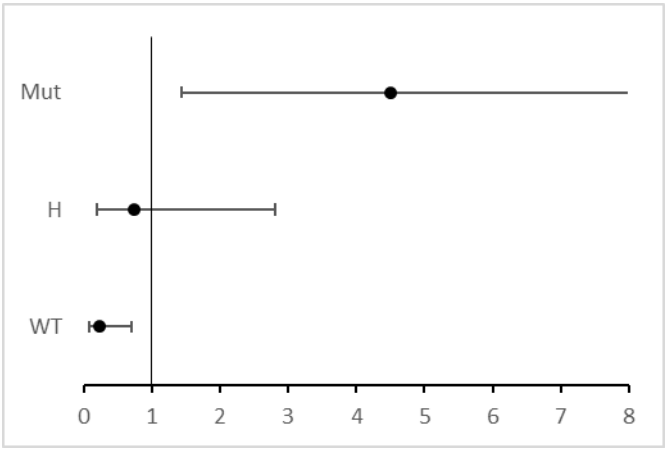


Gráfico 2 Forest plots para asociación de genotipos y HR

El tratamiento, que comprende el BAT simple o combinado, presentó un HR=0.085, lo cual confiere un factor de protección frente a la progresión del CaP.

Los niveles de APE se encontraron asociado al genotipo homocigoto variante (C/C) con una p=0.040, pero sin demostrar una relación de riesgo (HR) significativo entre las concentraciones evaluadas en el transcurso de su enfermedad y las variantes alélicas (HR=1.001). Para los niveles de testosterona, que están relacionados con la recidiva bioquímica en los pacientes, se encontró un HR=38.4 (p=0.099).

CAPÍTULO 6

6. Discusión

El CaP es dependiente de hormonas, la presencia de andrógenos promueve la progresión y diseminación de la neoplasia (61). El tratamiento basado en la supresión de andrógenos es la terapia estándar para los pacientes con CaP donde en la mayoría de los pacientes se produce una regresión tumoral, después de un periodo de quiescencia de entre 12 y 18 meses, tras los cuales algunos pacientes sufren una progresión de la enfermedad hacia una forma conocida como CPRC que es diagnosticada mediante un incremento de los niveles de APE (recurrencia bioquímica) y técnicas de imagen. La terapia basada en BAT disminuye las lesiones tumorales y el dolor ocasionadas por la mismas, así como, aumenta su tiempo de supervivencia (62). Sin embargo, el CaP sigue mostrando una elevada tasa de mortalidad en países de menor desarrollo a diferencia con lo reportado en países más desarrollados (6).

Dentro de nuestra cohorte, encontramos que el 78.3% desarrolló metástasis y un 21.7% estuvo libre de progresión, lo que contrasta con lo reportado en otros países como España, Hugosson y colaboradores que la enfermedad metastásica es la menos frecuente diagnosticada con un aproximado de 4% y la enfermedad confinada al órgano, con más probabilidades de curación, se reporta en más del 80% de los pacientes (63). Las diferencias son parte de los programas de cribado por APE y las campañas de diagnóstico oportuno del CaP para un mayor beneficio de curación. Fritz Schröder y colaboradores (2014), han demostrado mediante un estudio aleatorizado con seguimiento durante 13 años para la detección de CaP mediante

APE en diferentes instituciones de salud en España, que se redujeron la mortalidad por CaP (64) y que contrasta con el seguimiento que mostramos en este trabajo, donde el seguimiento solo estuvo presente durante 2 años y dependía mucho del apego al tratamiento y la voluntad de cada paciente.

Para las características clínicas que comprende la edad, el IMC, antecedentes familiares e incluso abuso en el consumo de tabaco o alcohol, no se encontró alguna relación significativa con la progresión del CPRC. Si bien existe una variedad de factores y estilos de vida que pudieran influir en el desarrollo o progresión de esta enfermedad, la mayoría de los datos encontrados son escasos y muchos de ellos han sido estudiados con relación a un desarrollo primario de la enfermedad sin evaluarlo en etapas más avanzadas. Sin embargo, de los datos recabados sobre algún factor que pudiera impactar en la progresión de la enfermedad, como el IMC, Bonn y colaboradores analizaron a más de 4,000 varones diagnosticados con CaP localizado encontrando que el 14.6% experimentaban una progresión (65), lo cual contrasta con nuestros resultados, ya que, no se encontró una asociación por el grado de IMC.

Para el análisis anatomopatológico, descrito en la Tabla 12, la presencia de una enfermedad grado 8-10 estuvo presente en el 59.6% de nuestra población y tuvo una relación significativa en nuestra cohorte ($p=0.003$). Estos datos de asociación se pueden comparar con un ensayo doble ciego fase 3, realizado por Hussein y colaboradores en el año 2018 con una población caucásica e hispanoamericanos, donde se ha demostrado que un Gleason avanzado involucra un desarrollo rápido del CPRC, esto es porque la arquitectura glandular se ha perdido completamente y el

órgano desarrolla otros mecanismos de compensación para poder seguir utilizando los andrógenos como principal estímulo (66).

El APE en nuestra población, estuvo en concentraciones superiores de 26 ng/ml (límite máximo de referencia) en más del 60% de la cohorte. Estos datos se han reportado en otras cohortes como la llevada a cabo por Nordstrom y colaboradores en el año 2018 con una población europea, en donde el APE se mantuvo en concentraciones séricas superiores evidenciando la recidiva bioquímica que presentaban cada uno de los pacientes y la relación que tiene este marcador en el diagnóstico y seguimiento para cada uno de ellos (67) (68). Sin embargo, no podemos dejar de recordar que el APE es glándula dependiente y no cáncer dependiente, esto significa que podremos encontrar individuos con una clara progresión de la enfermedad aun estando en niveles de castración (<50 ng/ml de testosterona) y estar presentando un aumento consecutivo en su APE (recidiva bioquímica) o en escenarios menos favorables, la glándula desarrolla mecanismos autocrinos que pudieran impactar en las concentraciones de APE y no asociarse con una progresión per se, pero que al pasar de los meses, comiencen a aparecer eventos esqueléticos que evidencien la diseminación de la enfermedad (69). Esto podría explicar porque algunos pacientes (~14%) se encuentran en niveles de castración y una concentración de APE disminuida con la evidencia de progresión a través de técnicas de imagen diagnóstico de resistencia a la castración.

Respecto al tratamiento recibido en nuestra cohorte, la mayoría recibía una terapia simple o combinada que involucra el BAT y solo un pequeño grupo (3%) recibían quimioterapia o radioterapia exclusivamente. Para estos grupos de tratamiento con

BAT simple o combinado y la terapia a base de citotóxicos o radiación, se demostró un beneficio en términos de disminución de las lesiones y de un aumento en la supervivencia de cada uno de los pacientes, sin embargo, fue la quimioterapia quien tuvo una beta más asociada a protección que simplemente el BAT o alguna combinación. Esto pudiera deberse a que en estudios anteriores como el CHAARTED, publicado en el año 2015 por Sweeney y colaboradores y el STAMPED, publicado en 2016 por James y colaboradores, ambos realizados con varones caucásicos e hispanoamericanos, demostraron el beneficio de una terapia a base de citotóxicos para aumentar la supervivencia de los pacientes y controlar la enfermedad en el escenario de CPRC, ya que, se ha planteado el uso de terapias más intensificadas para detener el avance de la enfermedad (70) (71). Sin embargo, nuestra cohorte de estudio recibe un tratamiento de bloque hormonal como primera línea, sin escalar a otras terapias como la citotóxica. Esto ocurre puesto que se evalúan otros factores como la edad, las comorbilidades y la situación funcional general de cada paciente.

Con respecto a la frecuencia alélica del gen HSD3B1, en nuestra cohorte encontramos que la prevalencia del alelo variante es del 27%. Cuando los comparamos con los datos generados por el proyecto 1000 genomas o con el análisis realizado por Hearn, encontramos que, la frecuencia alélica presente en nuestra población es más acorde con lo registrado en las poblaciones caucásicas, quienes reportan una frecuencia del ~20% así como la europea quienes registran también una frecuencia elevada (~34%) (72). Hearn y colaboradores en un estudio de tres cohortes caucásicas encontraron las

frecuencias en un intervalo del 26% - 36%, lo cual concuerda con nuestra población y el origen étnico del mismo (49).

Para el desarrollo de CPRC y la supervivencia general, en nuestra cohorte se encontró un desarrollo anticipado de CPRC en aquellos pacientes portadores del genotipo C/C adrenal permisiva, así como, una supervivencia disminuida, con un valor estadísticamente significativo (p=0.005). Estos datos son similares a los reportados por Hearn y colaboradores en dos cohortes llevadas a cabo en la Clínica de Cleveland y la Clínica Mayo, en Estados Unidos en el año 2016. En la primera cohorte (Clínica Cleveland) la mediana de supervivencia se encontraba disminuida en el genotipo variante homocigota (p=0.011). La segunda cohorte (Clínica Mayo) mostró una disminución en la supervivencia de los pacientes estudiados con una p=0.002. Con relación a la supervivencia general y el CPRC, las cohortes de Hearn y las reportadas en este estudio, mostraron que la herencia de dos copias del alelo variante condujo a una supervivencia significativamente más corta en comparación con los homocigotos WT, así como una predisposición en CPRC (49).

Así mismo, un estudio llevado a cabo por Agarwal estudió la respuesta del gen HSD3B1 en CaP y encontró una supervivencia disminuida en aquellos pacientes homocigotos variantes, así como una asociación entre el APE y el ser portador de esta variante alélica, lo cual es similar con lo reportado en este estudio (p=0.046 y p=0.040 respectivamente) (59).

La razón de riesgo (HR) también se encontró presente en el grupo portador del alelo variante C/C (1245C) con relación a un desarrollo más rápido de CPRC. En este contexto, los pacientes que heredaron el alelo variante tienen un HR de 6.5 lo cual

concuerda en que están elevadas, pero no es similar nuestro HR con lo reportado por Hearn (2020) en un estudio aleatorizado con 270 pacientes (caucásicos), Agarwal (2017) genotipificando a 102 hombres con CPRC (caucásicos) y Shiota (2019) con una corte de 104 varones (japoneses) y CPRC en el cual reportan una razón de riesgo de 3.3, 2.16 y 2.34 respectivamente(49),(59),(73),(74). Si bien nuestro HR reportado es representativo para riesgo de desarrollar CPRC, es superior que, en otras poblaciones reportadas como los caucásicos en la cohorte de Hearn y colaboradores realizado en el año 2018; probablemente por la selección de estadíos diagnosticados para cada paciente, en el cual, nosotros reportamos estadíos mucho más avanzados, así como, a las diferentes opciones de tratamiento.

CAPÍTULO 7

7. Conclusión

Los resultados obtenidos en la presente investigación, nos muestra que la variante *1245C* (adrenal permisivo) del gen *HSD3B1 (rs 1047303)* se encuentra asociada a la resistencia temprana al tratamiento de bloqueo androgénico total (BAT) y supervivencia más corta en pacientes con CPRC; por lo tanto, la hipótesis es aceptada. Es necesario incrementar el tamaño de muestra, además de replicar estos resultados en diferentes poblaciones del país, a manera de implementar la variante del gen *HSD3B1(1245C)* en la práctica clínica.

Su utilidad se vería reflejada en identificar a aquellos pacientes portadores del alelo variante y que desarrollarán, de forma más temprana, un CPRC. Estos pacientes deben tener una terapia modificada, con la finalidad de prolongar su esperanza de vida.

Este es el primer estudio en varones mexicanos que evalúa el efecto de la variante del gen *HSD3B1 (1245C)* en el desarrollo de CPRC.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) | Cáncer [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: https://www.who.int/topics/cancer/es/

2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estimaciones de salud mundial: principales causas de muerte [Internet]. [cited 2021 Aug 27]. Available from: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death

3. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the Epidemiology of population change. 1971. Bull World Health Organ. 2001;79(2):161–70.

4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021 Feb 4;

5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

6. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Aug 25];8(12):a030361. Available from: http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/12/a030361.full

7. Yu H, Harris Re. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum,

prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. Int J Epidemiol [Internet]. 1991 Mar [cited 2021 Aug 27];20(1):76–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2066247/

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 Mar 1;136(5):E359–86.

9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2021 Aug 28];49(6):1374–403. Available from: http://www.ejcancer.com/article/S0959804913000075/fulltext

10. Center M, Jemal A, Lortet J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Aug 28];61(6):1079–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424666/

11. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. Salud Publica Mex [Internet]. 2016 May 15 [cited 2021 Aug 28];58(2):104–17. Available from: http://ci5.iarc.fr

12. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiasi M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. Lancet Oncol. 2015 Oct 1;16(14):1405–38.

13. Observatorio Global del Cáncer [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: https://gco.iarc.fr/

14. Defunciones de hombres por tumor maligno de la próstata por Entidad federativa de residencia habitual de la persona fallecida, Grupo quinquenal de edad y Periodo. PxWeb [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/pxwebv2/pxweb/es/Mortalidad/Mortalidad/Mortalidad_06.px/table/tableViewLayout2/

15. National Cancer Institute. Surveillance Research Program (SRP), Division of cancer and population sciences (DCCPS). Cáncer de próstata: datos estadísticos sobre el cáncer [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html

16. Baade PD, Youlden DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. Vol. 53, Molecular Nutrition and Food Research. Mol Nutr Food Res; 2009. p. 171–84.

17. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. Asian Pacific J Cancer Prev. 2015;16(13):5137–41.

18. Reneham A, Tyson A, Egger M, Heller R. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet (London, England) [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 28];371(9612):569–78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280327/

19. T G, J B, P C, J P, J D, A B. Obesity and prostate cancer incidence and

mortality: a systematic review of prospective cohort studies. Urol Int [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Aug 28];92(1):7–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942223/

20. Damali M, Adrianne M, Stefan A. Biological determinants of health disparities in prostate cancer. Curr Opin Oncol [Internet]. 2013 May [cited 2021 Aug 28];25(3):235–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399519/

21. Cáncer de próstata | El Manual de Oncología Médica del MD Anderson, 3e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: https://0-accessmedicine-mhmedical-com.biblioteca-ils.tec.mx/content.aspx?sectionid=121901232&bookid=1772&Resultclick=2#1126744442

22. Smith J, Freije D, Carpten J, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science [Internet]. 1996 Nov 22 [cited 2021 Aug 29];274(5291):1371–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8910276/

23. D F, DF E, DT B, SA N, DE G. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet (London, England) [Internet]. 1994 Mar 19 [cited 2021 Aug 29];343(8899):692–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7907678/

24. E C, C G, D O, E S, D L, M T, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2013 May 10 [cited 2021

Aug 29];31(14):1748–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569316/

25. MR C, DP L, MV M, SS M, PR C. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. J Clin Oncol [Internet]. 2004 [cited 2021 Aug 29];22(11):2141–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169800/

26. Sandhu JS, Schlegel PN. Prostate Cancer. Encycl Endocr Dis [Internet]. 2004 [cited 2021 Aug 29];125–30. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0124755704010866

27. El-Shirbiny AM. Prostatic Specific Antigen. Adv Clin Chem. 1994 Jan 1;31(C):99–133.

28. AW P, MK B, EN S, CA K, JL C, DJ B, et al. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 1998 [cited 2021 Aug 29];1(4):197–203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496895/

29. WJ C, JP R, FR A, MA H, PT S, RC F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol [Internet]. 1994 [cited 2021 Aug 29];151(5):1283–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7512659/

30. J L, C A. [PSA screening and molecular markers]. Urologe A [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 29];58(5). Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874831/

31. Carter C, Allen K-CM. Prostate Cancer. In: Usatine RP, Smith MA, Mayeaux E.J. J, Chumley HS, editors. The Color Atlas and Synopsis of Family Medicine, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1164348302

32. Govindan R, Morgensztern D. Manual Washington de Oncología. Tercera ed. Wolters Kluwer; 2016. 862 p.

33. JI E. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. Mod Pathol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Oct 21];31(S1):47–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297487/

34. Schade G. Prostate Cancer. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, editors. Current Medical Diagnosis and Treatment 2020 [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166177281

35. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 May 6;67(3):245–53.

36. Woo S, Ghafoor S, Vargas HA. Contribution of Radiology to staging of prostate cancer. Semin Nucl Med [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Aug 29];49(4):294. Available from: /pmc/articles/PMC7425779/

37. Gabriele D, Jereczek-Fossa BA, Krengli M, Garibaldi E, Tessa M, Moro G, et al. Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the Candiolo classifier. Radiat Oncol 2016 111 [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2021 Aug 29];11(1):1–10. Available from: https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0599-5

38. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. Annu Rev Med [Internet]. 2019 Jan 27 [cited 2021 Aug 29];70:479. Available from: /pmc/articles/PMC6441973/

39. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. https://doi.org/101200/JCO2015657759. 2016 Feb 16;34(18):2182–90.

40. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2017 Apr 1;71(4):618–29.

41. Gravis G, Audenet F, Irani J, Timsit M-O, Barthelemy P, Beuzeboc P, et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature. Cancer Treat Rev [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Aug 29];55:211–7. Available from: http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305737216300883/fulltext

42. Francini E, Taplin M-E. Prostate cancer: Developing novel approaches to castration-sensitive disease. Cancer [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Aug 29];123(1):29–42. Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30329

43. Evans AJ, Ryan P, Van Derkwast T. Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. Adv Anat Pathol [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Aug 29];18(4):281–93. Available from: https://journals.lww.com/anatomicpathology/Fulltext/2011/07000/Treatment_Effects_in_the_Prostate_Including_Those.3.aspx

44. Brunton, Laurence; Hilal Dandan, Randa; Knollman B. Bases Farmacologicas de la Terapeutica [Internet]. Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica. 2019. 882–905 p. Available from: file:///C:/Users/HP/Downloads/Las_bases_farmacoLogicas_de_La_TeraPEUTi.pdf

45. Mansinho A, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-Resistant Prostate Cancer: Mechanisms, Targets and Treatment. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 29];1126:117–33. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-99286-0_7

46. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. Vol. 32, Oncogene. Oncogene; 2013. p. 5501–11.

47. Armstrong CM, Gao AC. Adaptive pathways and emerging strategies

overcoming treatment resistance in castration resistant prostate cancer. Asian J Urol [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Jun 8];3(4):185–94. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28642838

48. Sharifi N, Dahut WL, Figg WD. The genetics of castrate-resistant prostate cancer: What can the germline tell us? Clin Cancer Res [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2021 Aug 29];14(15):4691. Available from: /pmc/articles/PMC2698703/

49. Hearn JWD, AbuAli G, Reichard CA, Reddy CA, Magi-Galluzzi C, Chang KH, et al. HSD3B1 and resistance to androgen-deprivation therapy in prostate cancer: a retrospective, multicohort study. Lancet Oncol. 2016;17(10):1435–44.

50. Sabharwal N, Sharifi N. HSD3B1 Genotypes Conferring Adrenal-Restrictive and Adrenal-Permissive Phenotypes in Prostate Cancer and Beyond. Endocrinology [Internet]. 2019 Jul 11 [cited 2021 Oct 21];160(9):2180. Available from: /pmc/articles/PMC6736215/

51. rs1047303 Informe RefSNP - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1047303

52. V LT, Y L, C L, G L, JL T, RC S, et al. Full length cDNA structure and deduced amino acid sequence of human 3 beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase. Mol Endocrinol [Internet]. 1989 [cited 2021 Sep 6];3(8):1310–2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2779585/

53. E R, Y L, HF Z, N B, M D, Y de L, et al. Structure and expression of a new complementary DNA encoding the almost exclusive 3 beta-hydroxysteroid

dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase in human adrenals and gonads. Mol Endocrinol [Internet]. 1991 Aug 1 [cited 2021 Sep 6];5(8):1147–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1944309/

54. MW M, AJ M, SM B, B B, N C, AM W, et al. Cloning, expression, and physical mapping of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene cluster (HSD3BP1-HSD3BP5) in human. Genomics [Internet]. 1999 Nov 1 [cited 2021 Sep 6];61(3):277–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10552929/

55. S G, J S. Induction of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase type 1 expression by interleukin-4 in human normal prostate epithelial cells, immortalized keratinocytes, colon, and cervix cancer cell lines. Endocrinology [Internet]. 1999 [cited 2021 Sep 6];140(10):4573–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10499513/

56. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A, et al. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. Cancer Res. 2000;62(6):1784–9.

57. JY P, JP T, TA S, Y H, CK S, N D, et al. Association between polymorphisms in HSD3B1 and UGT2B17 and prostate cancer risk. Urology [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Sep 6];70(2):374–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826523/

58. Wu G, Huang S, Nastiuk KL, Li J, Gu J, Wu M, et al. Variant allele of HSD3B1 increases progression to castration-resistant prostate cancer. Prostate

[Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Sep 6];75(7):777. Available from: /pmc/articles/PMC4912133/

59. Agarwal N, Hahn AW, Gill DM, Farnham JM, Poole AI, Cannon-Albright L. Independent Validation of Effect of HSD3B1 Genotype on Response to Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Aug 25];3(6):856–7. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2603223

60. FF H, LL R, LL X, YL L, H L, LL G, et al. HSD3B1 variant and androgen-deprivation therapy outcome in prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Aug 25];87(1):103–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141329/

61. C D, H H, N S. Androgen Signaling in Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Oct 8];7(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389515/

62. K K, CJ S, T I, N I, H A, PW K. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. Int J Urol [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Oct 8];25(3):220–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266472/

63. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 13];76(1):43–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/

64. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et

al. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. Lancet [Internet]. 2014 Dec 6 [cited 2021 Oct 8];384(9959):2027. Available from: /pmc/articles/PMC4427906/

65. SE B, F W, A S, R S, P S, E H, et al. Body mass index and weight change in men with prostate cancer: progression and mortality. Cancer Causes Control [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 8];25(8):933–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24810654/

66. Cornejo D. Factores asociados con la respuesta a la terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas en una institución | Revista Mexicana de Urología [Internet]. Revista Mexicana de Urologia. 2016 [cited 2021 Oct 8]. p. 8. Available from: https://revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/353

67. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2021 Oct 8];378(26):2465. Available from: /pmc/articles/PMC8288034/

68. T N, O A, M A, H G, M E. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Oct 8];21(1):57–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29259293/

69. Sooriakumaran P. Prostate cancer screening and the role of PSA: A UK

perspective. Cleve Clin J Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 8];88(1):14–6. Available from: https://www.ccjm.org/content/88/1/14

70. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737–46.

71. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 19;387(10024):1163–77.

72. Informe RefSNP rs1047303 - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2021 Oct 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1047303?vertical_tab=true#frequency_tab

73. Hearn JWD, Sweeney CJ, Almassi N, Reichard CA, Reddy CA, Li H, et al. HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer . JAMA Oncol [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2020 Feb 26];e196496. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053149

74. Shiota M, Narita S, Akamatsu S, Fujimoto N, Sumiyoshi T, Fujiwara M, et al. Association of Missense Polymorphism in HSD3B1 With Outcomes Among Men With Prostate Cancer Treated With Androgen-Deprivation Therapy or Abiraterone. JAMA Netw Open [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Oct 8];2(2):e190115–e190115. Available from:

https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2725494

Los resultados de esta tesis fueron presentados en el XXX Foro Nacional de Investigación en Salud, llevado a cabo por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

También se presentó en el VI Congreso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud, que se celebró de forma virtual y fue llevado a cabo por la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Finalmente, se participó en el LIV Congreso Nacional y IX Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas realizado por la Asociación Farmacéutica Mexicana.

Todas las participaciones se llevaron a cabo en el mes de octubre del año 2021.

Resumen Autobiográfico

Resumen Autobiográfico

Roberto Pérez Jiménez

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Farmacia

Tesis: ASOCIACIÓN DE LOS GENOTIPOS DE LA VARIANTE HSD3B1 (1245 A>C) EN RESPUESTA A LA RESISTENCIA HORMONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS.

27 años

Campo de estudio: Área de la Salud

Biografía

Datos personales: Nacido en Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México el 17 de septiembre de 1993, hijo de Néstor Pérez Paz y María Victoria Jiménez Rodríguez.

Educación

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León de la licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas en el año 2019.