



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO

ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs10993994 EN EL GEN QUE
CODIFICA PARA LA β -MICROSEMINOPROTEÍNA Y CÁNCER DE PRÓSTATA
EN HOMBRES MEXICANOS

Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Epidemiología

SILVIA JULIANA TRUJILLO CÁCERES
Generación 2016-2018

Directora de tesis: Dra. Luisa Elvira Torres Sánchez
Asesora: Dra. Ana Isabel Burguete García

Cuernavaca, Mor.
Agosto 2018

Resumen

Introducción: El alelo de riesgo T del polimorfismo rs10993994 en el gen *MSMB* que codifica para la β -microseminoproteína (PSP94), se asocia con un incremento (~ 35%) en el riesgo de cáncer de próstata (CaP) y parece conferir susceptibilidad para desarrollar algunas infecciones transmitidas sexualmente (ITS). En México, las ITS han sido asociadas con mayor frecuencia de CaP. Sin embargo la participación del rs10993994 es desconocida. En el presente trabajo se evaluó la asociación entre el polimorfismo rs10993994 y el CaP en hombres mexicanos. Así mismo, se determinó si el antecedente de ITS modifica esta asociación.

Métodos: Se analizó la información sociodemográfica e historia de vida sexual y reproductiva de 950 individuos no relacionados (322 casos incidentes de CaP y 628 controles poblacionales sanos), pareados por edad (± 5 años), ambos residentes en la Ciudad de México. Mediante PCR cuantitativa se realizó la discriminación alélica del polimorfismo rs10993994. La asociación entre el polimorfismo y el CaP, su agresividad y la edad de presentación, se estimó mediante modelos de regresión logística no condicionada.

Resultados: La frecuencia del alelo de riesgo (T) fue similar entre los casos y los controles por lo que no se asoció con la presencia de CaP, ni con la agresividad del mismo. Bajo un modelo recesivo de heredabilidad e independientemente del antecedente familiar en primer grado y del antecedente de ITS, los portadores del genotipo TT presentaron dos veces más posibilidades de tener CaP a una edad < 60 años (RM 2.49; IC 95% 1.02, 6.05; $p=0.04$). No se observó modificación de efecto entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 ($p=0.55$).

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que, en población mexicana, el estado homocigoto del alelo de riesgo del polimorfismo rs10993994 parece contribuir con el CaP de inicio temprano. La interacción con la historia de ITS específicas debe ser motivo de estudios futuros.

Palabras claves: Cáncer de próstata, rs10993994, *MSMB*, Infecciones transmitidas sexualmente

CITACIÓN SUGERIDA

Trujillo Cáceres Silvia Juliana, Torres-Sánchez Luisa, Burguete-García Ana I. 2018. Asociación entre el polimorfismo rs10993994 en el gen que codifica para la β -seminoproteína y cáncer de próstata. Maestría en Ciencias en Epidemiología. Cuernavaca, Morelos. Instituto Nacional de Salud Pública.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES	6
1.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA	6
1.2 PRINCIPALES ENFERMEDADES DE LA PRÓSTATA	7
1.3 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	8
1.4 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA	14
1.5 FACTORES DE RIESGO	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACIÓN	22
4. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS	23
5. OBJETIVOS	23
5.1 OBJETIVO GENERAL	23
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
6. MATERIALES Y MÉTODOS	24
6.1 METODOLOGÍA	24
6.2 CÁLCULOS DE PODER	27
6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
7. RESULTADOS	29
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	33
9. BIBLIOGRAFÍA	37
10. ANEXO 1: ARTÍCULO	43

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Próstata (CaP) es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el sexo masculino a nivel mundial. Tanto los países desarrollados y en vía de desarrollo presentan altas tasas de incidencia con una la razón mortalidad/incidencia 3 veces mayor para estos últimos ($10/68=0.14$ vs $6.6/14.5=0.45$, respectivamente), y tienen un 45% de supervivencia a los cinco años de diagnóstico. Hasta ahora sólo la edad, la raza y los antecedentes familiares de este tipo de cáncer, son los factores de riesgo claramente asociados con CaP. Varios polimorfismos genéticos se han asociado con CaP y alrededor de 42% de los casos se les atribuye a la carga genética.

La proteína prostática secretora de 94 aminoácidos (PSP94) es un proteína que tiene actividad antifúngica dependiente de las condiciones postcoitales del ambiente vaginal. A su vez, la PSP94 regula el crecimiento y la inducción de apoptosis de células prostáticas. La presencia del alelo T en el polimorfismo rs10993994 del gen *MSMB*, que codifica para la PSP94, reduce la expresión del gen y disminuye la producción de la proteína, favoreciendo potencialmente la aparición y cronicidad de las infecciones transmitidas sexualmente (ITS). La presencia del alelo T, ha sido asociada con un incremento en el riesgo de CaP de aproximadamente 25% por cada alelo.

En el caso particular de México, el CaP es la primera causa de morbi-mortalidad por cáncer y una alta proporción de casos se identifican en etapas avanzadas, los cuales se asocian con una menor sobrevida. En esta población, el antecedente de infecciones transmitidas sexualmente se asoció con dos veces más posibilidades de CaP y en particular con el antecedente de gonorrea. A la fecha no existe información en México sobre la prevalencia de la variante rs10993994 en el gen *MSMB*, ni estudios en Latinos en donde se explore la susceptibilidad para CaP asociada con el gen y el polimorfismo.

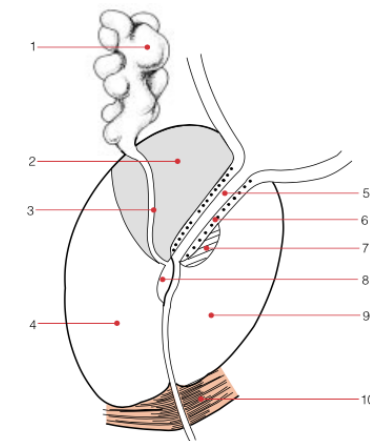
Usando la información y muestras biológicas obtenidas en un estudio de casos incidentes y controles poblacionales que se realizó en la Ciudad de México, el presente trabajo de tesis pretende evaluar la asociación entre CaP y el polimorfismo rs10993994 del gen que codifica para la β -microseminoproteína. Además, se exploró si el hecho de ser portador del polimorfismo y el antecedente de infecciones transmitidas sexualmente modifica el riesgo de CaP.

1. ANTECEDENTES

1.1 Anatomía y fisiología de la próstata

La próstata es una glándula de secreción exocrina presente en el aparato reproductor masculino que se encuentra ubicada entre el cuello vesical y el músculo transverso del periné. Está envuelta por la cápsula prostática y el tejido glandular que la conforma y se distribuye en tres zonas principales: la zona central ubicada por detrás de la uretra, la zona de transición que comprende dos lóbulos una a cada lado de la uretra prostática y la zona periférica que contiene el 75% del tejido prostático y donde se asientan las mayoría de los procesos malignos (Figura 1).^{1,2} El crecimiento y desarrollo del tejido prostático es andrógeno-dependiente y su tamaño y peso se mantienen estables hasta los 40 años de edad; después de los cuales, se presentan cambios histológicos que causan un crecimiento de la próstata.

Figura 1. Anatomía zonal de la próstata (Modelo de McNeal)



1 Anatomía zonal de la próstata (modelo de McNeal).
1. Vesícula seminal; 2. Zona central; 3. Conducto eyaculador; 4. Zona periférica; 5. Uretra; 6. Esfínter preprostático; 7. Zona de transición; 8. Colículo seminal; 9. Estroma fibromuscular anterior; 10. Esfínter estriado.

Tomado de Hermabessière et. al¹

Desde el punto de vista fisiológico, la próstata participa en la constitución del plasma seminal (aportando un 30% de líquido prostático). La próstata también tiene un papel activo en la eyaculación, ya que la producción de secreciones aumenta la presión en la uretra prostática, abriendo el esfínter estriado y contrayendo la cápsula, que al exprimir las glándulas, permiten la propulsión del espermatozoide.¹

1.2 Principales enfermedades de la próstata

Los procesos patológicos que se desarrollan en la próstata se pueden clasificar en dos grupos: benignos y malignos.

1.2.1 Patologías benignas:

Prostatitis: Se trata de procesos inflamatorios e infecciosos de la próstata, causados primordialmente por microorganismos como las enterobacterias, anaerobios, enterococos o infecciones transmitidas sexualmente como gonorrea, clamidia y tricomonas. Afecta principalmente a hombres entre los 40 y 60 años de edad. Se clasifica en cuatro categorías: 1) prostatitis bacteriana aguda, 2) prostatitis crónica, 3) prostatitis no bacteriana inflamatoria/no inflamatoria y 4) prostatodinia.^{2,3}

Hiperplasia benigna de próstata (HBP): Se caracteriza por un aumento del tamaño de la glándula, que se desarrolla a partir de los 40 años y produce obstrucción en la evacuación de la vejiga. Los síntomas se manifiestan a partir de los 60 años y pueden ser obstructivos (micción urinaria débil, dificultad para iniciar la micción, entre otros) e irritativos (polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, disuria); éstos últimos son los más frecuentes.²

1.2.2 Patología maligna, cáncer de próstata (CaP): Es el crecimiento incontrolado de las células ubicadas en las diferentes zonas de la glándula prostática. En la zona periférica se originan entre el 60-70% de los tumores. Seguidos por los que se desarrollan en la zona transicional (10-20%) y en la zona central (5-10%).⁴

Al igual que en otros tipos de cáncer, en el cáncer de próstata, existen lesiones precursoras y cáncer propiamente dicho. Entre las lesiones precursoras, se identifican principalmente, dos tipos de lesiones:

Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN, por sus siglas en inglés): Se caracteriza por ácinos o conductos prostáticos con estructura benigna, tapizados por células con citología atípica con núcleos y nucléolos agrandados, pero siempre con la membrana basal intacta. Se clasifica en PIN de bajo grado y de alto grado dependiendo de la estructura y organización celular. En la PIN de bajo grado, los patrones de las células prostáticas se ven casi normales y en la PIN de alto grado

los patrones celulares están más alterados y se asocian con un 80% más riesgo de desarrollar adenocarcinoma.^{4,5}

Atrofia inflamatoria proliferativa (PIA, por sus siglas en inglés): Caracterizada por una disminución en el tamaño de las células prostáticas y la presencia de inflamación en el área comprometida. Puede convertirse en una PIN de alto grado o directamente en CaP.^{4,5}

Los CaP se desarrollan a partir de las células glandulares; el principal tipo histológico es el adenocarcinoma (>90%). Generalmente es una lesión multifocal, en donde las células malignas tienen un nucléolo eosinófilo prominente y no hay presencia de células basales en los ácinos. Otros tipos histológicos son menos frecuentes.^{4,5}

1.3 Diagnóstico y clasificación del cáncer de próstata

La sintomatología asociada con el CaP es poco específica y es similar a la de los procesos benignos, incluyendo urgencia miccional, disuria, nicturia y polaquiuria. Otros síntomas de tipo obstructivo son: disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional, goteo post-miccional, aumento del tiempo de vaciado vesical, retención e incontinencia por rebosamiento, dificultad en el inicio de la micción y en algunos casos (5%) hematuria.⁴

El método de diagnóstico de tipo molecular más frecuentemente usado es el Antígeno Prostático Específico (PSA, por sus siglas en inglés); una glucoproteína específicamente sintetizada por las células epiteliales de la próstata. Concentraciones séricas ≤ 4 ng/mL se consideran normales, sin embargo esto no descarta la presencia de CaP.^{4,6} En sujetos con concentraciones de PSA sérico entre 0 hasta 4 ng/mL, la prevalencia de CaP varía de 0.8 a 26.9%. Procesos de tipo inflamatorio como la prostatitis, la presencia de HBP y otras condiciones no malignas, así como intervenciones urológicas o terapia hormonal, también elevan las concentraciones séricas del PSA.^{4,6} Debido a que el PSA es poco específico y no permite diferenciar entre una condición benigna o maligna, se emplea en combinación con el tacto rectal para mejorar la detección del CaP.⁴ El tacto rectal, facilita la detección de nódulos o induraciones en aquellos hombres con sospecha de CaP. Es de gran utilidad dada su especificidad y un alto valor predictivo positivo, aunque a través de éste sólo se

detectan aproximadamente el 18% de los casos de CaP, independientemente del valor del PSA.⁴

Finalmente, el procedimiento diagnóstico y método estándar para la obtención de material histopatológico de la glándula, es la biopsia prostática. Se utiliza para la confirmación del CaP en aquellos casos con cifras de PSA elevadas ($> 4\text{ng/mL}$) o ante hallazgos anormales en el tacto rectal.⁴ La biopsia prostática se realiza guiada por la ecografía transrectal; al que además de servir para el diagnóstico permite determinar la agresividad y el pronóstico del tumor.

La agresividad del tumor se establece a través de la escala de Gleason. Esta clasificación histológica se basa en cinco patrones que de acuerdo con el grado de diferenciación celular se puntúan del 1 al 5, siendo el 5 el patrón menos parecido a las células normales (Figura 2). La clasificación de la escala es la sumatoria de los dos patrones más representativos dentro del tejido observado y por lo tanto la puntuación del Gleason varía entre 2 y 10. El patrón primario es aquel que predomina en el área por simple inspección visual; el secundario es el segundo más común entre los presentes.⁷

Tradicionalmente la escala final del Gleason se ha clasificado como carcinoma bien diferenciado (Gleason 2-4), moderadamente diferenciado (Gleason 5-7) y poco diferenciado (Gleason 8-10). Sin embargo, el carcinoma con un Gleason de 7, tiene un patrón de alto grado, que se considera debe ser intermedio en la agresividad clínica entre los patrones 5-6 y 8-10, y no incluirse dentro de la categoría moderadamente diferenciada. El ajuste más apropiado sería Gleason 2-6 vs 7 vs 8-10 ó bien, 2-4 vs 4-6 vs 7 vs 8-10.⁷

Figura 2. Grados histológicos del adenocarcinoma prostático.



Números 1 al 5: Grados de Gleason

Tomado de Humphrey PA.⁷

Recientemente, además de separar el puntaje de 7, existe la propuesta de evaluar por separado la puntuación que corresponde a un Gleason 3+4=7 del Gleason 4+3=7). El argumento para esta separación se basa en que no es lo mismo un Gleason de 7 donde el patrón predominante sea 3 a otro donde el patrón primario es 4.^{8,9}

La importancia del Gleason radica en su utilidad como predictor de la supervivencia. En la Figura 3 modificada de Humphrey et al.⁷, se muestra la supervivencia (franja blanca), la mortalidad por otras causas (franja gris) y la mortalidad por CaP (franja negra), de acuerdo a los grupos de edad y a la escala de Gleason al momento del diagnóstico. Independientemente, de las otras causas de muerte, la supervivencia en todos los grupos de edad disminuye, conforme aumenta la escala de Gleason.

Otra forma de clasificar y evaluar el pronóstico del CaP, es a través de la extensión tumoral, que se realiza mediante el sistema TNM (tumor-nódulo-metástasis) de la Unión Internacional Contra el Cáncer¹⁰ o bien, tomando en cuenta la agrupación de categorías propuesta por la *American Joint Committee on Cancer, AJCC*.¹¹

El sistema TNM (Tabla 1) considera el tamaño y la extensión del tumor primario, así como el compromiso de los ganglios linfáticos adyacentes o si hay enfermedad metastásica evidente.¹⁰ Esta clasificación es útil para vigilar los tumores localizados no palpables que tienden a progresar más que los grandes. Esta clasificación es también empleada para el seguimiento oportuno de tumores poco diferenciados, cuya agresividad es mayor en comparación con los altamente diferenciados.⁶

Tabla 1. Extensión tumoral sistema TNM (Tumor-Nódulo-Metástasis)¹⁰

T-Tumor primario	TX: Tumor primario no puede ser evaluado T0: No hay prueba de tumor primario T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en ≤5% del tejido resecado T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en >5% del tejido resecado T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja debido a elevación de PSA T2: Tumor confinado dentro de la próstata T2a: El tumor afecta 50% de un lóbulo o menos T2b: El tumor afecta >50% de un lóbulo pero no ambos lóbulos T2c: El tumor afecta ambos lóbulos T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral) T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es) T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis
	N-Nódulos o ganglios linfáticos regionales NX: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es)
M-Metástasis a distancia	MX: Metástasis a distancia no puede ser evaluada M0: No hay metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia*

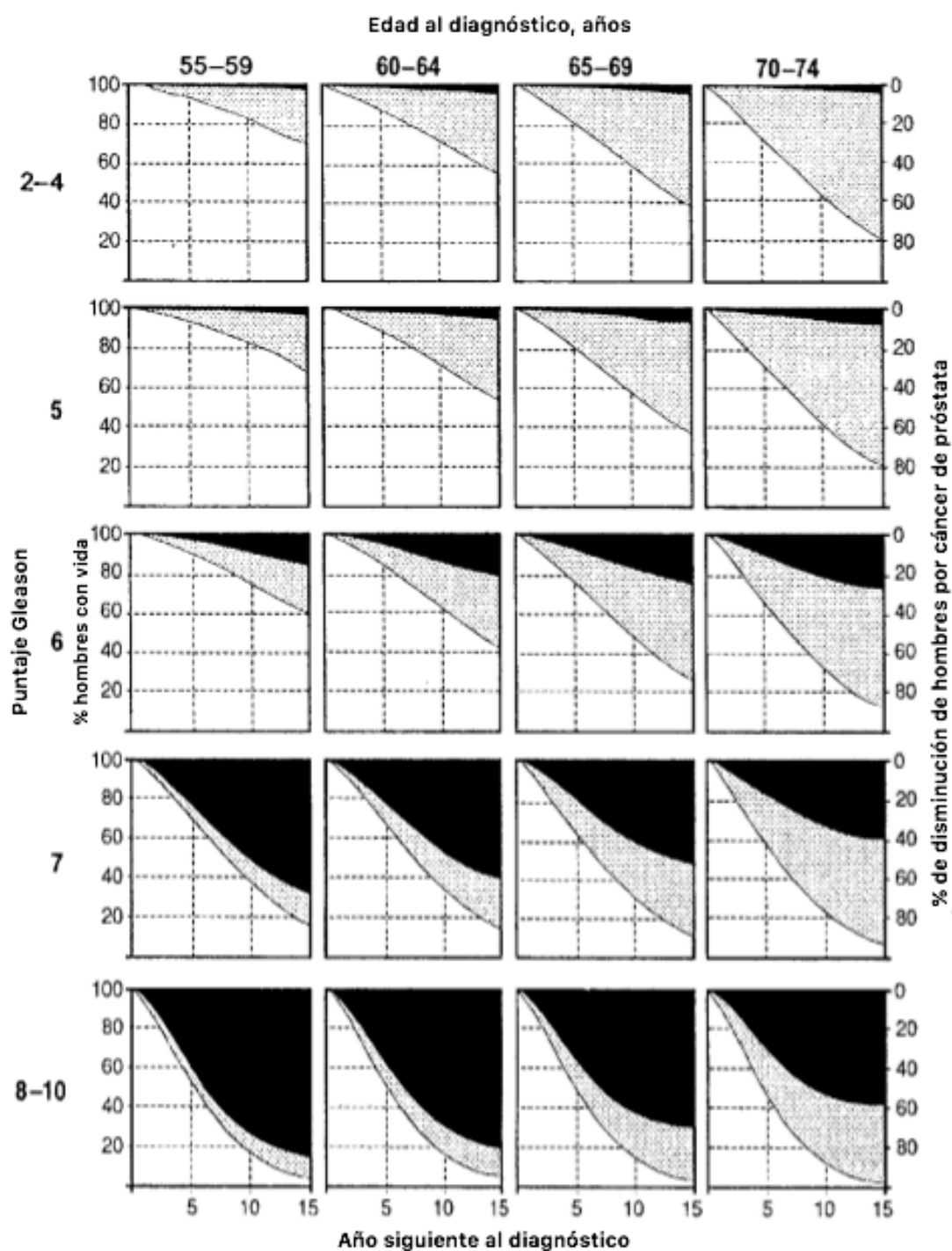
M1a: ganglio(s) linfático(s) no regional(es)

M1b: Hueso(s)

M1c: otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin esta

*Cuando está presente más de un lugar de metástasis se usa la categoría más adelantada.

Figura 3. Supervivencia y mortalidad acumulada por CaP y otras causas según puntuación Gleason



Modificada de Humphrey PA⁷.

En comparación con la estadiación clínica basada en el tacto rectal, los métodos de imagen y la positividad de la biopsia, la nueva clasificación propuesta por la *AJCC*¹¹ (Tabla 2) es mucho más completa y tiene mejor poder predictivo en relación al pronóstico del CaP, porque incluye información acerca del Gleason y la concentración de PSA al momento del diagnóstico. Los estadios clínicos asociados con peor pronóstico son el III y el IV.

Tabla 2. Agrupación por estadios cáncer de próstata (AJCC)¹¹

Estadio	T	N	M	PSA	Gleason
Estadio I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤ 6
Estadio IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA x	Gleason x
	T2c	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Estadio IIB	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0	Cualquier PSA	Gleason ≥8
Estadio III	T3a-b	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Estadio IV	T4	N0	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

1.4 Epidemiología del cáncer de próstata

A nivel mundial, el CaP es la segunda neoplasia maligna en hombres después del cáncer de pulmón y se presenta principalmente después de los 50 años. La tasa de incidencia global es de 30.6 casos por 100,000 habitantes y varía entre 68 y 14.9 casos por 100,000 habitantes en países desarrollados y en países en vía de desarrollo, respectivamente¹².

En términos de mortalidad el CaP ocupa el quinto lugar como causa de muerte por cáncer. La razón mortalidad CaP/incidencia CaP, ayuda a dimensionar la magnitud del problema; mientras más cercana es a 1, el problema es mayor porque la mortalidad es

igual a la incidencia. En este sentido en los países en vías desarrollo ($6.6/14.5=0.45$) esta razón es 3 veces mayor que la observada en los países desarrollados ($10/68=0.14$), sugiriendo que aunque en estos últimos se diagnostiquen más casos, la mortalidad es menor que la que se observa en los países en desarrollo. Esto es consistente con la supervivencia reportada a los cinco años posteriores al diagnóstico. En general la supervivencia es del 60%, pero en países desarrollados es del 76%, mientras que en los menos desarrollados es del 45%¹³. Estas diferencias en la supervivencia del CaP se cree que son principalmente explicables por el hecho de que la mayoría de los países desarrollados cuentan con programas de detección temprana y recursos adecuados. Estos programas han incrementado el sobre diagnóstico en hombres asintomáticos y han permitido la aplicación de un tratamiento oportuno. En contraste, en los países en desarrollo la gran mayoría de los cánceres de próstata son detectados en etapas avanzadas y los tratamientos son poco eficaces.¹³⁻¹⁵

1.5 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para CaP claramente identificados son la edad, la historia familiar de CaP y la etnia. El riesgo de CaP incrementa conforme aumenta la edad; la mayor proporción de los CaP (83%) se observa a partir de los 64 años. Sólo un 1% de los casos se presenta en menores de 50 años y su identificación es atribuible al uso cada vez más difundido del PSA¹⁶.

Entre un 5 a 10% de los casos de CaP, se atribuyen a la herencia familiar y el riesgo depende del número de familiares afectados, del grado de consanguinidad y de la edad de aparición del cáncer. Los hombres, con un familiar de primer grado afectado por CaP tienen el doble de riesgo de padecerlo. Aquellos hombres con dos familiares con CaP diagnosticados a una edad temprana (< 65 años), tienen 4 veces más riesgo y éste se incrementa entre 5 y 11 veces cuando existen más de dos familiares en primer grado con cáncer de próstata¹⁶⁻¹⁸.

En términos de la etnia, la mayor incidencia de CaP agresivo se ha descrito en hombres afroamericanos (40-80%), en comparación con los varones descendientes de europeos. Sin embargo, al comparar varones europeos con asiáticos e hispanos, los europeos son los que tienen más riesgo de presentarlo^{16,17}. Las razones exactas para las diferencias

étnicas no son completamente claras. Sin embargo, se sugieren que pueden estar dadas por diferencias en el acceso a los servicios de salud, efectos diferenciales de los andrógenos de acuerdo a la etnia, diferencias en la prevalencia de características de estilos de vida y algunos factores genéticos^{13,15-17,19,20}.

Entre las características de estilo de vida que se han asociado con un incremento en el riesgo de CaP se encuentran, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, algunos aspectos de la dieta, la inactividad física y la historia de vida sexual, particularmente el antecedente de infecciones transmitidas sexualmente (ITS). El cigarrillo es una fuente de exposición a múltiples compuestos cancerígenos, así como, a sustancias que potencialmente pueden actuar como disruptores endocrinos, que incrementan las concentraciones de andrógenos circulantes.¹⁷ Los hallazgos en relación a tabaquismo sugieren que éste se asocia con un mayor riesgo de CaP agresivo/fatal.²¹ El riesgo de CaP asociado al consumo de alcohol, es controversial. Sin embargo, un meta-análisis reciente sugiere que la asociación es moderada y aumenta significativamente conforme aumenta la ingesta.²² Comparado con los abstemios, los sujetos con una ingesta baja (RR 1.08; $p<0.001$), media (RR 1.07; $p<0.01$), alta (RR 1.14; $p<0.001$) y excesiva (RR 1.18; $p<0.001$) de alcohol, tuvieron más riesgo y se observó una relación dosis-respuesta significativa en los bebedores actuales ($p<0.01$). En relación a la dieta, aquellas dietas ricas en carnes procesadas, carnes rojas y grasas saturadas se asocian con un incremento en el riesgo de CaP. En contraste, las dietas con alto contenido de frutas y verduras, o aquellas ricas en microelementos (selenio), carotenoides, vitaminas (A, D y E), flavonoides y fibra, se asocian con menos riesgo de CaP.²³

La actividad física ocupacional y recreativa, realizada con una intensidad moderada-intensa, desempeña un papel antiinflamatorio y su práctica se asocia con una reducción entre el 5% al 93% del riesgo de cáncer de próstata.²³ En la misma línea de la hipótesis inflamatoria para el desarrollo del CaP propuesta por Nakai y cols.²⁴, 2013, otras características de estilo de vida como las prácticas sexuales, incluyendo los antecedentes de ITS, parecen incrementar el riesgo de CaP. Los procesos inflamatorios asintomáticos y/o crónicos asociados a las ITS, pueden producir disminución en la actividad de la enzima glutatión-S-transferasa P1 (GSTP1), la cual es protectora del genoma frente al daño oxidativo. Una disminución de esta actividad se asocia con la presencia de atrofia

epitelial focal que se considera una lesión precursora de CaP.²⁴ Los microorganismos comúnmente implicados en los procesos inflamatorios son: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* y *Treponema pallidum*, entre otros agentes.²⁵ El antecedente de cualquier ITS ha sido asociada con casi un 50% (OR=1.48) más posibilidades de CaP, y esto varía dependiendo del tipo de microorganismo involucrado y la descendencia étnica: gonorrea (OR~1.30)²⁶, sífilis (RM~1.66)²⁷, infección por *Trichomonas vaginalis* (RM ~ 1.43)²⁸⁻³⁰ y virus del papiloma humano (RM ~ 1.52)³¹.

En una cohorte en Taiwán³² se observó un riesgo de casi dos veces mayor de CaP en aquellos varones asiáticos con antecedente de ITS. En Estados Unidos los resultados son inconsistentes, en una cohorte multiétnica en California³³, el antecedente de ITS en general y de gonorrea en particular, se asociaron con un incremento de casi dos veces más CaP, sólo en hombres hispanos nacidos en México, América Central o América del Sur; en contraste, en la cohorte de trabajadores de la salud³⁴, no se observó ninguna asociación entre historia de gonorrea y sífilis con el riesgo de CaP. En estudios realizados en Cuba³⁵ y en México³⁶, el auto-reporte de antecedentes de ITS se asoció con mayor riesgo de CaP. En el caso particular de México, la gonorrea fue la infección principalmente asociada con ese incremento en la posibilidad de presentar CaP.³⁶

Una posible explicación para estas diferencias étnicas puede ser la incidencia diferencial de ITS entre afroamericanos, seguidos por hispanos y europeos; así como, una distribución diferencial de las posibilidades de atención, cumplimiento del tratamiento, resistencia bacteriana y susceptibilidad genética a las infecciones de acuerdo a la etnia.³⁷

Existen polimorfismos que pueden estar asociados con la susceptibilidad a ITS y los cuales podrían estar relacionados con CaP. El gen β -microseminoproteína (*MSMB*) que se encuentra ubicado en el cromosoma 10q.11.2, codifica para la proteína prostática secretora de 94 aminoácidos (PSP94) y en él se ha identificado al polimorfismo rs10993994.³⁸ Este polimorfismo está conformado por dos alelos, el C o alelo silvestre y el T o alelo de riesgo. El alelo T afecta los sitios de unión para los factores de transcripción y empalme, disminuyendo la actividad transcripcional del gen que codifica para la PSP94.^{39,40} La frecuencia del alelo T varía de acuerdo a la población de estudio. La mayor frecuencia ha sido reportada en población afroamericana (55%), mientras que

entre los descendientes de europeos y los Latinos la frecuencia es de 41% y 36%, respectivamente.³⁹

La PSP94 es una proteína secretora prostática de 94 aminoácidos que se sintetiza en las células epiteliales de la próstata y forma parte de la familia del factor de unión de inmunoglobulinas. De acuerdo con hallazgos recientes, se identificó que a nivel del plasma seminal, la PSP94 tiene actividad antifúngica dependiente de un pH vaginal ácido y una baja concentración de calcio, lo que sugiere, una función antimicrobiana únicamente bajo condiciones post coitales del ambiente vaginal.^{41,42} Adicionalmente, la PSP94 participa en la fertilidad, inhibiendo la motilidad de los espermatozoides y previniendo la reacción acrosomal espontánea en el espermatozoides.⁴³ Asimismo, tiene funciones a nivel sistémico, incluyendo la regulación del crecimiento prostático, la inducción de apoptosis en las células prostáticas y además regula los niveles de calcio durante la hipercalcemia maligna.⁴¹

A la fecha doce estudios de casos y controles y un transversal han evaluado la asociación entre el polimorfismo rs10993994 y el CaP, principalmente en población europea^{40,44-49}, dos en población asiática^{50,51} y uno con afroamericanos⁵² (Tabla 3).

Estudios realizados en caucásicos, afroamericanos y asiáticos reportan un incremento aproximado de 35% en la posibilidad de tener CaP (RM ~ 1.35), entre los portadores del alelo T en comparación con los portadores del alelo silvestre; sin diferencias significativas de acuerdo con la severidad del cáncer.⁴¹⁻⁴²

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del alelo T en casos y controles es de aproximadamente 53% y 45%, respectivamente⁵⁴. La población con mayor frecuencia alélica de T es la afroamericana, seguida por las poblaciones asiática y europea. Los resultados en los que se compara la presencia del alelo T vs el C indican que en comparación con los portadores del alelo silvestre, los portadores del alelo de riesgo tienen aproximadamente un 31% más posibilidades de contribuir al desarrollo de CaP.^{41-44,48,55} Según el modelo de herencia dominante, la mayoría los estudios concuerdan que las posibilidades de CaP son más altas en aquellos portadores de los genotipos CT + TT, en comparación con el CC.⁵⁶

Los portadores del genotipo TT presentan una disminución en la expresión del gen *MSMB*, la cual es la responsable de la disminución en la concentración de la PSP94.³⁹ La expresión del gen *MSMB* ha sido menor entre los CaP clasificados como resistentes a la castración androgénica tanto localmente recurrentes o con metástasis. Así mismo, la concentración de PSP94 se asoció inversamente con la escala de Gleason, lo que sugiere que la disminución en la expresión del gen y en la producción de la PSP94, puede estar asociado con la progresión y agresividad del tumor.³⁹

De los estudios que se han realizado hasta ahora, ninguno se ha llevado a cabo en población hispana y la mayoría de los que existen ajustan por edad, pero adolecen de un adecuado control de otros potenciales confusores o modificadores de efecto. Sólo un estudio con población Europea estratificó por número de parejas sexuales y antecedente de ITS. Los hombres que reportaron un número mayor a quince parejas sexuales (hetero y/o homosexuales) en comparación con los que reportaron cuatro parejas sexuales, y adicionalmente eran portadores del genotipo CT+TT presentaron un incremento de ~ 30% en el riesgo de CaP; ninguna asociación se observó con los portadores del genotipo CC.⁴³

En contraste, el antecedente o tipo de ITS a lo largo de la vida no ha sido asociado con CaP, ni se ha observado una modificación de acuerdo con el genotipo de *MSMB*. Sin embargo, los autores no reportan cuál fue la prevalencia de ITS, ni el tipo de ITS reportadas.⁴³ En relación con el antecedente familiar de CaP, cinco estudios ajustan por esta historia. Sin embargo, sólo un estudio reporta que aquellos sin historia familiar CaP y portadores del alelo T tienen aproximadamente 38% (RM 1.38) la posibilidad de tener cáncer de próstata que los sujetos sin antecedente familiar de CaP portadores del alelo C. Entre los sujetos con historia familiar de este cáncer no se observó asociación.⁵³

Tabla 3. Estudios que evalúan la asociación entre el polimorfismo rs10993994 del gen MSMB y el CaP

Autor, país y año	Tipo estudio	Rango edad	Grupos raciales / étnicos	n	Frecuencia genotípica y alélica		Prev. Gleason	Resultados (OR e IC 95%)	Variables de ajuste						
					TT(%)	T(%)			Edad	ITS	Parejas sexuales	Tabaco	IMC	AFCP	Otras
Sjöblom, Estados Unidos, 2016 ⁴⁰	CaCo hos.	47 - 72 años	Caucásicos	Ca=369 Co=903	15% 12%	36% 34%	≤6=38% 7=41% ≥8=17%	OR _{CT+TT vs. CC:} 1.08 (0.84 - 1.38)							
Mhatre, India, 2015 ⁵⁰	Transv.	64 - 68 años	Asiáticos	Ca=32 HBP=30 Co=50	35% 33% 34%	62% 67% 58%	≤7=50% ≥8=50%	OR _{CT+TT vs. CC:} 0.91 (0.27 - 3.03)							
Shui, Europa, Estados Unidos, Australia 2014 ⁴⁶	CaCo pob.	46 - 77 años	Caucásicos	Ca=10487 Co=11024	20% 15%	44% 39%	2-7=72% 8-10=14%	OR _{T vs C:} 1.23 (1.18 - 1.28) CaP fatal vs Co: OR: 1.11 (1.02 - 1.22) CaP no fatal vs Co: OR: 1.24 (1.19 - 1.29) OR _{CT+TT vs. CC:} 1.39 (1.17 - 1.64)	X						Población estudio*
Stott-Miller, Estados Unidos, 2013 ⁴⁴	CaCo pob.	35 - 74 años	Caucásicos	Ca=1239 Co=1232	20% 14%	44% 38%	≤6=57% 7 ₍₃₊₄₎ =27% 7 ₍₄₊₃₎ -10=16%	Presencia de alelo T + ≥15 parejas sexuales femeninas vs. 1-4: OR: 1.32 (1.03 - 1.71) Presencia de alelo T + ≥15 parejas sexuales: OR: 1.37 (1.07 - 1.77) Antecedente de ITS +CT/TT(si/no): OR 1.08 (0.84 - 1.37)	X					X	PSA – TR
Fitz-Gerald, Estados Unidos, 2013 ⁴⁵	CaCo pob.	35 -74 años	Caucásicos	Ca=1323 Co=1268	19% 14%	44% 38%	2-7 ₍₃₊₄₎ =85% 7 ₍₄₊₃₎ -10=15%	OR _{T vs C:} 1.37 (1.17 - 1.47) Gleason 2-7(3+4): OR 1.25 (1.10 - 1.42) Gleason 7(4+3)-10: OR 1.56 (1.30 - 1.88)	X					X	PSA

Abreviaturas: CaCo: Casos y controles; Pob: Poblacionales; Hos: Hospitalarios; Transv: Transversal; Ca: Casos; Co: Controles; HBP: Hiperplasia benigna de próstata; OR: Odds ratio; CaP: Cáncer de próstata; ITS: Infecciones transmitidas sexualmente; PSA: Antígeno prostático específico; IMC: Índice de masa corporal; AFCP: Antecedentes familiares CaP; PSA: Antígeno prostático específico; TR: Tacto rectal.

*Población estudio: Estados Unidos, Europa y Australia.

Tabla 3. Estudios que evalúan la asociación entre el polimorfismo rs10993994 del gen MSMB y el CaP (Continuación).

Autor, país y año	Tipo estudio	Rango edad	Grupos raciales / étnicos	n	Frecuencia genotípica y alélica		Prev. Gleason	Resultados (OR e IC 95%)	Variables de ajuste						
					TT(%)	T(%)			Edad	ITS	Parejas sexuales	Tabaco	IMC	AFCP	Otras
Haiman, Estados Unidos, 2013 ⁵⁴	CaCo	45 -75 años	Mixtos*	Ca=1221 Co=1230	26% 23%	50% 47%		OR _{CT+TT vs. CC} : 1.19 (1.0 - 1.42)	X				X		PSA, raza, lugar residencia
Ho, Escocia, 2012 ⁴⁹	CaCo pob.	50 - 75 años	Caucásicos	Ca=242	27%	46%		OR _{CT+TT vs. CC} : 1.11 (0.79 - 1.56)							
				HPB=114	18%	42%		OR _{TT vs. CC+CT} : 1.87 (1.26 - 2.77)							
				Co=264	16%	39%									
Chang, Estados Unidos, 2011 ⁵²	CaCo	49 - 79 años	Afro-americanos	Ca=3374 Co=2982	15% 16%	62% 60%		OR _{T vs C} : 1.12 (1.03 - 1.21)	X						Centro de estudio**
Xu, China, 2010 ⁵³	CaCo pob.	63 -79 años	Asiáticos	Ca=251	29%	53%	< 7=26% 7=39% >7=35%	OR _{T vs C} : 1.30 (1.01 - 1.67)	X			X	X	X	Alcohol
				Co=258	18%	45%		OR _{TT vs. CC} : 1.35 (1.04 - 1.75)							
Chang, Estados Unidos, 2009 ⁴⁷	CaCo	50 - 74 años	Caucásicos	Ca=4444 Co=3350	21% 15%	45% 38%		OR _{T vs C} : 1.36 (1.24 - 1.50)	X						Población estudio***†
Chang, Suecia, 2009 ⁴⁷	CaCo	66 - 73 años	Caucásicos	Ca=2863 Co=1701	19% 15%	85% 78%		OR _{T vs. C} : 1.15 (1.06 - 1.25)	X						Población estudio***†
Eeles, Inglaterra, 2008 ⁴⁸	CaCo hos.	36 - 88 años	Caucásicos	Ca=1854	21%	46%		OR _{T vs C} : 1.62 (1.47 - 1.78)	X					X	
				Co=1894	12%	34%		OR _{TT vs CC} : 2.80 (2.30 - 3.42)							
Eeles, Inglaterra, Australia, 2008 ⁴⁸	CaCo hos.	36 - 89 años	Caucásicos	Ca=3268	22%	55%		OR _{CT+TT vs. CC} : 1.25 (1.17 - 1.34)	X					X	
				Co=3366	16%	60%		OR _{TT vs CC} : 1.61 (1.40 - 1.86)							

Abreviaturas: CaCo: Casos y controles; Pob: Poblacionales; Hos: Hospitalarios; Transv: Transversal; Ca: Casos; Co: Controles; HBP: Hiperplasia benigna de próstata; OR: Odds ratio; CaP: Cáncer de próstata; ITS: Infecciones transmitidas sexualmente; PSA: Antígeno prostático específico; IMC: Índice de masa corporal; AFCP: Antecedentes familiares CaP

*Mixtos: Latinos, Negros, Japoneses, Nativos de Hawaii, Caucásicos

**Centro de estudio: 19 centros de estudio norteamericanos.

***†Población en estudio: Estados Unidos (2) y Suecia.

Por lo anterior, el presente estudio pretende responder la pregunta: ¿La frecuencia del alelo T del polimorfismo rs10993994 en el gen que codifica para la β -microseminoproteína se asocia con cáncer de próstata, y dicha asociación se modifica por el antecedente de infecciones transmitidas sexualmente, en una población donde las ITS se han asociado con este tipo de cáncer?

3. JUSTIFICACIÓN

En México, el CaP es la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, con una tasa de incidencia de 27.3 y 11.3 por cada 100,000 hombres, respectivamente.¹² La mayor frecuencia de casos se encuentran alrededor de los 70 años de edad (45-89 años) y una alta proporción de ellos se diagnostican en etapas avanzadas o son clasificados como enfermedad de alto grado (Gleason >7), lo cual se asocia con una menor sobrevida.⁵⁵ En los últimos años, la mortalidad por CaP ha tenido un aumento sostenido del 2.3% anual, en especial en los estados con alta (Campeche, Hidalgo, Michoacán, Puebla, San Luis Potosí, Tabasco, Veracruz y Yucatán) y muy alta marginación (Chiapas, Guerrero y Oaxaca)⁵⁶. Las posibles causas que explican la ocurrencia de este fenómeno, son barreras (nivel educativo, accesibilidad geográfica, factores culturales y económicos) en el acceso a los servicios de salud para un diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportunos.⁵⁶

En relación con el antecedente de ITS y su asociación con CaP, en México se realizó un estudio en el cual el 16.6% de los hombres reportaron antecedentes de ITS. La infección por gonorrea, fue la que presentó la mayor prevalencia (10.5%). El antecedente de ITS en general se asoció con dos veces más riesgo de CaP (RM=2.67; IC 95%: 1.91-3.73); mientras que el antecedente de gonorrea se asoció significativamente con un incremento en la posibilidad de CaP (RM=3.04; IC 95%: 1.99-4.64), independientemente de la severidad del cáncer.³⁶ Sin embargo, a la fecha no existe información en población Mexicana sobre la prevalencia de este polimorfismo, ni estudios en Latinos donde se explore la susceptibilidad para CaP asociada con el gen MSMB y la variante rs10993994.

4. PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Algunos estudios sugieren que la proteína PSP94 puede disminuir los efectos adversos sobre el tejido prostático de los patógenos transmitidos sexualmente.⁵⁷ Hombres portadores del alelo T del rs10993994 expresan menos la proteína PSP94 a nivel tisular y también tienen menor concentración de esta proteína en orina y en consecuencia tienen un mayor riesgo de CaP.^{45,47,48,58-60} Recientemente se ha descrito que la proteína PSP94 tiene actividad anfúngica⁴¹ y esto estaría acorde con el mecanismo biológicamente plausible pero aún no comprobado que esta proteína disminuye el riesgo de CaP a través de su potencial actividad antiinfecciosa y antiinflamatoria.

Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los sujetos portadores del alelo T del polimorfismo rs10993994 en el gen que codifica para la β -microseminoproteína tienen mayor riesgo de CaP, que se incrementa cuando está presente el antecedente de ITS.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar la asociación entre el polimorfismo rs10993994 en el gen que codifica para la β -microseminoproteína y el cáncer de próstata en hombres mexicanos, y si esta asociación se modifica por el antecedente de infecciones transmitidas sexualmente.

5.2 Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo rs10993994 en sujetos con y sin cáncer de próstata.
- Determinar la asociación entre el alelo T y los genotipos CT y TT del polimorfismo rs10993994 y cáncer de próstata.
- Determinar si la presencia del alelo T y los genotipos CT y TT del polimorfismo rs10993994 se asocia con la agresividad del cáncer de próstata medida a través de la escala de Gleason al momento del diagnóstico.
- Evaluar si la asociación entre el polimorfismo rs10993994 y CaP se modifica de acuerdo con el antecedente de ITS.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Metodología

Como parte de un estudio de casos y controles poblacionales que se llevó a cabo en la Ciudad de México entre Noviembre de 2011 y Agosto de 2014 ³⁵, se cuenta con información de características sociodemográficas, antecedentes familiares y personales patológicos, así como historia de vida sexual y reproductiva, dieta y actividad física. A cada participante se le solicitó una muestra de sangre para determinaciones séricas y extracción de material genético (ácido desoxirribonucleico, ADN).

Se definieron como casos a los hombres con primer diagnóstico de CaP histológicamente confirmado, sin ninguna restricción por estadio clínico, con un tiempo mínimo de residencia en la Ciudad de México de un año y sin antecedentes de otro tipo de cáncer. Los casos fueron identificados y entrevistados en los servicios de urología del Hospital General de México (Secretaría de Salubridad y Asistencia, SSA), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (SSA), el Instituto Nacional de Cancerología (SSA), el Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS), y en dos hospitales de segundo nivel: el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos McGregor Sánchez Navarro” (IMSS) y el Hospital Regional “Adolfo López Mateos” (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ISSSTE).

Por cada caso identificado, se seleccionaron dos hombres sin CaP, pareados por edad ($\pm$ 5 años), sin antecedentes de algún tipo de cáncer, ni sintomatología asociada con probable enfermedad benigna o maligna de la próstata (ej. hematuria, disuria, entre otros) o los que reportaron un estudio previo de antígeno prostático específico < 4 ng/mL. Para su selección se utilizó el Marco Muestral Maestro (MMM) de la Secretaría de Salud.⁶¹ El MMM es la base muestral de viviendas para la encuestas que conforman el Sistema de Encuestas Nacionales de Salud, el cual comprende Áreas Geoestadísticas Básicas (AGEB) que representan agrupamientos convencionales de 20 a 80 manzanas en las zonas urbanas. Las AGEB se agrupan en Unidades Primarias de Muestreo (UPM) para fines de selección muestral.

Para la Ciudad de México, se actualizó la información georeferencial y con base en el número de habitantes se seleccionaron 33 UPM, para establecer una probabilidad conocida de selección. Así mismo, se contó con una lista de manzanas y un croquis para la localización de cada uno de los domicilios. De cada manzana se seleccionó una vivienda en donde se indagó sobre la presencia de un hombre que cumpliera los criterios de elegibilidad y si aceptaba participar. En caso de contar con más de un hombre, se elegía al participante a incluir en forma aleatoria; si en el domicilio no se encontraba un hombre elegible o se presentaba aquel que no decidiera participar, se procedía a ubicar un nuevo domicilio de manera sistemática, de acuerdo a los procedimientos para el levantamiento de encuestas utilizados en otros estudios. En aquellos casos en los que existiera un participante elegible y no estuviera presente en el momento de la visita, se realizaron hasta tres intentos para localizarlo, antes de considerar la opción de buscar otro posible participante. La construcción del grupo control se realizó secuencialmente. Después de doce casos, se añadió una nueva AGEB para reclutar controles.

Población de estudio: El estudio original contó con la participación de 402 casos y 805 controles, con una tasa de participación de 85.9% y 87.5%, respectivamente. Para fines de esta tesis la población de estudio está conformada por 336 casos y 659 controles, los cuales cuentan con muestra de ADN.

Entrevistas: Personal debidamente entrenado, realizó una entrevista estructurada (Anexo A) a cada uno de los participantes, mediante la cual se obtuvo información sobre características sociodemográficas, antecedentes familiares en primer y segundo grado de cáncer (próstata, mama, ovario, colon), antecedentes personales de diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, entre otros. Asimismo, se preguntó sobre la historia de tabaquismo activo (edad de inicio, frecuencia, número de cigarrillos al día, y en caso de no fumar al momento de la entrevista, edad a la que dejó de fumar), consumo de alcohol, dieta en los tres años previos a la entrevista, constitución corporal y actividad física en diferentes etapas de la vida (15-19, 20-29 y ≥ 30 años).

Historia de vida sexual: La información incluyó edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, sexo con trabajadoras sexuales y/o con hombres. Con respecto a las ITS, se preguntó si habían sido diagnosticados con gonorrea, sífilis, verrugas genitales, herpes o chancro; también se solicitó información sobre el número de episodios y la edad que tenía durante el primer episodio.

Expediente clínico: A través de un formato diseñado para la revisión del expediente clínico en los casos de CaP, se obtuvo información sobre la escala de Gleason, concentración sérica de PSA y fracción libre, grado histológico del tumor, extensión tumoral (escala TNM) o estadiación clínica al momento del diagnóstico; también se registró el tipo de tratamiento recibido siempre y cuando el expediente estuviese disponible.

Recolección de la muestra: De cada uno de los sujetos de estudio se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica (7mL) en tubos Vacutainer que contenían EDTA (Becton Dickinson, BD, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.). Las muestras fueron transportadas a 4°C se procesaron y se almacenaron a -70°C hasta el momento del análisis. Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica mediante gradientes de densidad de Ficoll-hypaque (Hystopaque, Sigma Chemical Co., Sigma Aldrich, St Louis, MO, EE.UU.) y se extrajo ADN genómico de células mononucleares de sangre periférica usando el reactivo TRIzol (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, EE.UU.). La concentración y pureza de la muestra se evaluó mediante el espectrofotómetro Thermo Scientific Nano-Drop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, USA) a las densidades ópticas de 260nm y 280nm. La integridad del ADN se evaluó mediante electroforesis en geles de agarosa (Bioline) (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) al 0.8% teñidas con bromuro de etidio.

Discriminación alélica del polimorfismo rs10993994: La discriminación alélica del polimorfismo de estudio se realizó empleando una sonda TaqMan™ Genotyping Assays de Applied Biosystems® (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) prediseñada y utilizando el equipo de PCR tiempo real ViiA 7 Real-Time PCR System de Applied Biosystems® (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) en placas de 386 pozos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se preparó con 5µL de Taqman Genotyping Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, USA) 2X, 20 ng de ADN y 5 µL agua, para un volumen final de 10 µL. Para el control de calidad de la genotipificación cada ensayo se realizó por duplicado; la concordancia fue mayor al 99%.

Existen evidencias de que la población mestiza en la Ciudad de México^{62,63} y la Zona Centro del país^{64,65} está genéticamente compuesta al menos por tres subpoblaciones:

Nativa Americana, Europea y Africana; lo que puede ser fuente de confusión por estratificación poblacional.⁶⁶ Por tanto, la ancestría genética de cada individuo se determinó mediante la amplificación de 17 marcadores tipo microsatélites del cromosoma Y (Y-STR), localizados en la región no recombinante de este cromosoma (*DYS19*, *DYS385a/b*, *DYS389I*, *DYS389II*, *DYS390*, *DYS391*, *DYS392*, *DYS393*, *DYS437*, *DYS438*, *DYS439*, *DYS448*, *DYS456*, *DYS458*, *DYS635*, and *YGATAH4*).⁶⁷ La amplificación simultánea de estos 17 Y-STRs se llevó a cabo usando el *kit* AmpFLSTR® Yfiler® PCR Amplification (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Los amplicones obtenidos fueron analizados mediante electroforesis capilar (Genetic Analyzer 3130XL de Applied Biosystems®, Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) para determinar los alelos que conformaban al haplotipo de cada individuo. La asignación del haplogrupo se llevó a cabo usando un puntaje de aptitud; la probabilidad de identificar el linaje ancestral se hizo usando el software haplogroup predictor (<http://www.hprg.com/hapest5/>). Los análisis de estadística genética (Equilibrio de Hardy-Weinberg y análisis molecular de varianza (AMOVA) se realizaron mediante el programa Arlequin V.3.5 (Excoffier & Lischer; 2010).

6.2 Cálculos de poder

Para estimar el poder de este estudio se usó el programa Power v.3.0. Con una muestra de 336 casos/659 controles, una razón Ca/Co de 1.96 y una prueba de hipótesis de una cola ($\alpha \leq 0.05$); el poder del estudio sería mayor al 80% si la prevalencia del genotipo CT+TT en esta población fuera mayor al 10%. La asociación esperada fuera mayor a 1.5 (Tabla 4). En relación al poder para evaluar una interacción con ITS, asumiendo que la prevalencia de ésta entre los controles es del ~13%; el poder estaría aproximadamente en un 60%, si la prevalencia de CT+TT fuera del 36% y la OR para la interacción fuera mayor a 2.

Tabla 4. Cálculo de poder

Prevalencia exposición CT+TT (%)	Asociación esperada (OR)	Poder (%)
5%	1.1	9%
10%		12%
36%		17%
5%	1.5	44%
10%		63%
36%		91%
5%	1.8	71%
10%		90%
36%		99%

6.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas entre casos y controles. Las variables continuas se presentaron con su respectiva medida de tendencia central (media y desviación estándar) y de dispersión (mediana y rango intercuartil), según el caso. Las variables en escala de medición cualitativa fueron descritas como frecuencias absolutas y relativas, se realizó la comparación entre casos y controles usando prueba de Chi-2 o t-student, con sus intervalos de confianza al 95%.

Las frecuencias alélica y genotípica del polimorfismo rs10993994 en los grupos de estudio, el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) y el AMOVA se determinaron mediante el programa Genètx (Belkhir 1996-2004, Francia) y Arlequin V.3.5 (Excoffier & Lischer; 2010). Se determinaron diagramas de escala multidimensionales (MDS) usando SPSS v11 incluyendo poblaciones ancestrales relacionadas obtenidas a partir del proyecto de 1000 genomas (<http://www.internationalgenome.org/>).

Las asociaciones crudas y ajustadas entre la presencia del alelo T del polimorfismo y CaP fueron estimadas, mediante modelos de regresión logística no condicionada. La estimación del efecto de la variación en el gen *MSMB* para el polimorfismo bialélico sobre el CaP, se realizaron bajo el modelo de heredabilidad aditivo, en donde una cada copia del alelo T modifica el riesgo en una cantidad aditiva, por tanto aquellos homocigotos TT tienen el doble de riesgo de los heterocigotos CT. Después de determinar la frecuencia del alelo menor, se realizó el análisis por los demás modelos de herencia: dominante, recesivo y codominante.⁶⁸

En el análisis multivariado se incluyeron como potenciales confusores las variables que según la literatura son factores de riesgo para CaP y que pueden estar relacionadas con la exposición principal bajo estudio. La modificación de efecto entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 se evaluó mediante la inclusión de un término multiplicativo entre ambas variables, y se consideró como significativa con un valor $p \leq 0.1$. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico STATA v.14 (Stata Co, College Station, TX, USA).

7. RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en la edad promedio de casos y controles (67.38 ± 8.09 vs. 66.59 ± 8.80 años; $p = 0.17$). De los 322 casos, el 37.97% fueron clasificados como CaP pobremente diferenciado (Escala de Gleason ≥ 8) y el 17.08% correspondió a CaP de inicio temprano. En la tabla 6 se muestra la distribución de algunas características seleccionadas, de acuerdo a la condición de caso y control.

La mayor frecuencia de CaP se observó en los hombres nacidos en la región Centro-Este y Este del país. En cuanto antecedentes personales, se registró una mayor frecuencia en los hombres con al menos un familiar con diagnóstico de CaP y con historia personal de enfermedades crónicas. En relación a la historia de vida sexual, el antecedente de ITS (RM 2.55; IC 95% 1.79, 3.64; $p < 0.01$), principalmente el antecedente de gonorrea (RM 3.80; IC 95% 2.47, 5.86; $p < 0.01$) se asoció con mayor posibilidad de CaP. Así mismo, haber tenido más de 6 parejas sexuales a lo largo de la vida se asoció con una frecuencia 2 veces mayor de CaP.

Análisis estadístico genético

Las distribuciones alélicas y genotípicas fueron similares entre casos y controles, y se identificó un importante desequilibrio de HW relacionado con un exceso de homocigotos tanto en casos ($F_{is}=0.112$; $p=0.03$) como controles ($F_{is}=0.125$; $p<0.01$). La única variable asociada con la presencia del alelo T fue el lugar de nacimiento. La mayor frecuencia del alelo T en comparación con el C se observó en la región Central-Oeste (10 vs. 6.8) y a su vez esta frecuencia fue el doble de la frecuencia de T observada en los hombres nacidos en la región Sur ($f=0.10$ vs $f=0.04$, $p=0.02$).

Tabla 5. Características seleccionadas de la población de estudio de acuerdo a la condición de caso y control.

Características	Casos n= 322 (%)	Controles n= 628 (%)	RM ^a	IC 95%	Valor p
Lugar de nacimiento ^b					
Ciudad de México	167 (52.2)	413 (65.9)	1.00	-	-
Sur	25 (7.8)	43 (6.9)	1.41	0.83-2.39	0.20
Central-Oeste	29 (9.1)	49 (7.8)	1.44	0.87-2.36	0.15
Central-Este	71 (22.2)	90 (14.4)	1.92	1.33-2.76	< 0.01
Norte	11 (3.4)	16 (2.5)	1.67	0.76-3.68	0.20
Este	17 (5.3)	16 (2.5)	2.61	1.29-5.29	< 0.01
Escolaridad					
Primaria	154 (47.8)	282 (44.9)	1.00	-	-
Secundaria	48 (14.9)	156 (24.8)	0.58	0.39-0.85	< 0.01
Preparatoria	58 (18.0)	120 (19.1)	0.92	0.63-1.34	0.66
Licenciatura o más	62 (19.3)	70 (11.2)	1.67	1.12-2.49	< 0.01
Estado civil ^c					
Unidos vs. No unidos	245 (76.1)	498 (79.3)	0.84	0.61-1.15	0.27
Antecedentes familiares de CP ^d					
Si vs. No	33 (10.2)	17 (2.7)	4.25	2.32-7.79	< 0.01
Antecedentes de enfermedades crónicas					
Si vs. No	189 (58.9)	264 (42.0)	1.95	1.48-2.57	< 0.01
Antecedentes de ITS					
Si vs. No	79 (24.6)	71 (11.3)	2.55	1.79-3.64	< 0.01
Antecedentes de Gonorrea					
Si vs. No	62 (19.3)	37 (5.9)	3.80	2.47-5.86	< 0.01
Número de parejas sexuales ^e					
≤2	74 (23.4)	207 (33.5)	1.00	-	-
3-6	94 (29.8)	219 (35.4)	1.22	0.85-1.75	0.28
>6	148 (46.8)	192 (31.1)	2.18	1.55-3.07	< 0.01
Tabaquismo ^f					
No fumador	109 (33.9)	211 (33.6)	1.00	-	-
A	184 (57.1)	371 (59.1)	0.97	0.72-1.29	0.81
B	29 (9.0)	46 (7.3)	1.20	0.71-2.02	0.49
Actividad física ^g					
Ninguna	47 (14.6)	63 (10.0)	1.00	-	-
A	80 (24.8)	116 (18.5)	0.95	0.59-1.53	0.84
B	177 (55.0)	405 (64.5)	0.59	0.39-0.90	0.01
C	18 (5.6)	44 (7.0)	0.58	0.30-1.13	0.11

^a Razón de momios (RM) ajustada por edad al momento de la entrevista.

^b Lugar de nacimiento: Ciudad de México (Ref.). Sur: Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo y Yucatán. Central Oeste: Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco y Michoacán. Central Este: Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala. Norte: Chihuahua, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Zacatecas, Baja California, Baja California Sur, Sinaloa, Sonora, Nayarit, Nuevo León y Tamaulipas. Este: Veracruz y Tabasco.

^c Unidos: casados y unión libre.

^d Historia familiar de cáncer de próstata (CP) en familiares de primer grado.

^e A lo largo de la vida.

^f Condición de fumador: Patrón A: Sujetos que fumaron poco pero constantemente. Patrón B: Sujetos que incrementaron el consumo de cigarrillos a partir de los 30 años.

^g Actividad física: Trayectoria A: Hombres que realizaron actividad física intensa en la adolescencia y disminuyó a lo largo de la vida. Trayectoria B: Actividad física baja pero constante a lo largo de la vida. Trayectoria C: Mayor actividad física pero constante a lo largo de la vida.

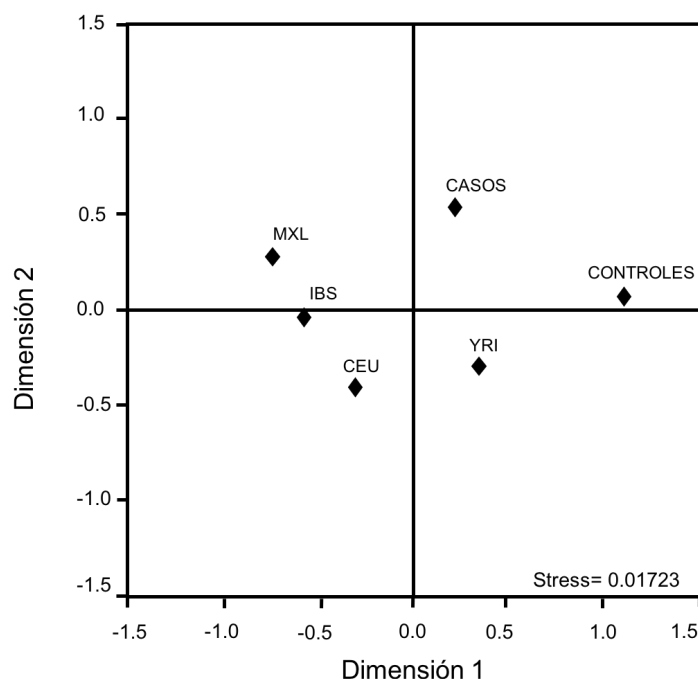
No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el alelo T con CaP, o la agresividad del mismo. Sin embargo, bajo un modelo recesivo de heredabilidad, los portadores del genotipo TT presentaron casi tres veces la posibilidad de tener CaP de inicio temprano (RM 2.49; IC 95% 1.02, 6.05; $p=0.04$). No se observó modificación de efecto entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 con la posibilidad de tener CaP de inicio temprano (RM 1.78; IC 95% 0.27, 11.92; $p=0.55$).

Comparación con otras poblaciones

Al comparar las frecuencias genéticas del rs10993994 con los datos de los 1000 genomas usando poblaciones ancestrales relacionadas (por ejemplo; ascendencia Mexicana en Los Ángeles, California MXL; residentes de Utah con ascendencia de Europa occidental y nororiental de la colección CEPH CEU; población ibérica en España IBS; Yoruba en Ibadan, Nigeria YRI) se representó una compleja arquitectura genética.

La primera dimensión separó casos, controles y MXL del resto de las poblaciones; y la segunda dimensión aparta casos, controles e YRI de MXL, IBS y CEU sugiriendo una posible relación ancestral con los descendientes de africanos (Figura 4).

Figura 4. Diagramas de escala multidimensional del polimorfismo *MSMB*-rs10993994 en casos, controles y poblaciones ancestrales relacionadas.



CEU: Residentes de Utah con ascendencia de Europa occidental y nororiental de la colección CEPH CEU; **IBS:** Población ibérica en España; **MXL:** Ascendencia Mexicana en Los Ángeles, California; **YRI:** Yoruba en Ibadan, Nigeria.

Análisis del cromosoma-Y

El alelo de riesgo del locus rs10993994 se ha relacionado previamente con el alto riesgo de CaP, principalmente en poblaciones derivadas de África. Por tanto, se hizo una relación entre los linajes ancestrales y CaP de inicio temprano. Los ancestros europeos (37%; G2a, I2b1 y R1b) como los nativos americanos (linaje Q) se encontraron en proporciones similares (38%); los linajes del norte de África y Oriente Medio (E1b1b, J1, J2a1 x J1a1-bh, J2a1h, J2b y T, Tabla 7) se presentaron en el 25% de los CaP de inicio temprano. Los resultados se compararon con un informe previo en la población del Valle Central de México (CVM, por sus siglas en inglés)⁶⁷. Se evidenció que las proporciones de estas dos poblaciones (CaP inicio temprano vs CVM) fueron análogas.

Tabla 6. Frecuencia de los haplogrupos identificados en los hombres con cáncer de próstata de inicio temprano.

Región Geográfica	Haplogrupos	n	Frecuencia %
Nativa americana	Q	17	34.69
Europea	G2a	18	36.73
	I2b1		
	R1b		
Norte de África y Medio-Oeste	E1b1b	12	24.50
	J1		
	J2a1 x J2a1-bh		
	J2a1h		
	J2b		
	T		
Sur de Asia	L	1	2.04
Norte de Eurasia	N	1	2.04
Total		49	100%

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados de este primer estudio en población Latina sugieren que el estado homocigoto del alelo T (TT) de la variante rs10993994 en el gen *MSMB* confiere susceptibilidad para presentar CaP de inicio temprano, independientemente del antecedente familiar de CaP en primer grado y de la historia de ITS.

La comparación de nuestros hallazgos con estudios previos es limitada, debido a que no todos han evaluado la asociación entre variante de riesgo con la edad al momento del diagnóstico, y la mayoría analiza la asociación usando principalmente modelos de herencia dominante o aditivo. Adicionalmente, no todos toman en cuenta la agresividad del CaP, el antecedente familiar de este cáncer y/o el antecedente de ITS.

Sin embargo, nuestros resultados son consistentes con dos estudios realizados en población Europea^{48,69} donde los portadores del alelo T tienen un incremento aproximadamente del 30% en la frecuencia de CaP de inicio temprano (< 55 años)^{48,69}.

Un estudio previo en hombres europeos⁴⁹, en donde no se tomó en cuenta la edad del diagnóstico, bajo un modelo recesivo de heredabilidad encontró que los homocigotos TT tuvieron casi dos veces la posibilidad de tener CaP en general (RM=1.87; IC 95% 1.26, 2.77) en comparación con los portadores de los genotipos CC+CT; con el modelo de herencia dominante, no observaron una asociación estadísticamente significativa entre la variante rs10993994 y CaP.

En relación con la agresividad del cáncer, los hallazgos de FitzGerald et al.¹⁷ y Chang et al.²⁴, sugieren que la presencia del alelo T se ha asociado con CaP de bajo grado. Sin embargo, en el presente trabajo no se encontró una asociación con la agresividad del cáncer, independientemente del modelo de heredabilidad empleado. Una posible explicación para esta inconsistencia, es que la mayoría de los casos de CaP en los dos estudios previos son de bajo grado (50-84%), mientras que en la población de estudio sólo el 26% presentaron un Gleason ≤ 6 al momento del diagnóstico.

Por el contrario, los resultados de Stott-Miller et al.⁴⁴, observaron que el incremento en la frecuencia de CaP entre los portadores del alelo T fue independiente del antecedente familiar o de la historia personal de ITS; adicionalmente, no observaron una modificación de efecto entre el polimorfismo con la historia de ITS, lo cual fue consistente con nuestros hallazgos.

La concordancia de la asociación fenotipo-genotipo entre otros grupos étnicos, así como, una frecuencia genotípica similar a la observada en otras poblaciones Hispánicas,

refuerzan la validez de nuestros resultados. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que el desequilibrio de HW observado en casos y controles, consecuencia de un exceso de homocigotos en ambos grupos, no está relacionado con el alelo de riesgo. Esta notable endogamia podría reflejar que la población mestiza mexicana es relativamente joven que a lo sumo cuenta con quince generaciones⁷⁰. Poblaciones como la IBS e incluso MXL presentaron F_{IS} relacionados con el déficit homocigótico; CEU e YRI mostraron homogeneidad genética en este *locus*.

Estudios previos en población mestiza mexicana⁶⁷ han reportado pequeñas proporciones de linajes derivados de África (7%). Estos hallazgos se contrastaron con las proporciones africanas encontradas en el grupo de CaP de inicio temprano (25%). Hallazgo que es consistente con estudios previos en donde el macro-haplogrupo (DE) y subhaplogrupos dentro de E1b1b (es decir, E1b1b1c) se han asociado con CaP en poblaciones japonesas y Ashkenazi, respectivamente^{71,72}. Aunque estos linajes han mostrado un riesgo mayor que en hallazgos previos, nuestros resultados deben interpretarse con precaución, dado que representan sólo una submuestra de 49 individuos no relacionados.

La reducción en la actividad de la PSP94 como consecuencia de la variante polimórfica rs10993994 en el gen *MSMB*, ha sido documentada en diferentes grupos étnicos³⁹. PSP94 es una proteína cuya función principal parece estar relacionada con la supresión del crecimiento tumoral y las metástasis a nivel de la próstata; en los estadios más avanzados de CaP o en aquellos casos refractarios a andrógenos se ha observado una menor expresión de PSP94⁷³. Dado que la asociación estuvo relacionada con CaP de inicio temprano, es probable que el mecanismo descrito anteriormente no se haya ajustado a nuestros resultados. Por tanto, es probable que el alelo T pueda alterar la actividad antimicrobiana de la PSP94, lo que contribuye a procesos inflamatorios crónicos a nivel de la próstata⁴²; no obstante este mecanismo no está completamente establecido. En todos los estudios, incluido el nuestro, el antecedente de ITS y el número de parejas sexuales se ha evaluado a través de cuestionario y el reporte puede estar limitado sólo a las ITS más frecuentemente diagnosticadas. Debido a que algunas ITS como las producidas por hongos (*C. albicans*), protozoarios (*T. vaginalis*) o virus (virus del papiloma, virus de inmunodeficiencia humana) pueden tener una sintomatología inespecífica o son mal diagnosticadas, los participantes pueden desconocer su antecedente y no las incluyen en la información que reportan, sesgando la clasificación e impactando negativamente en la capacidad para detectar una interacción entre el antecedente de estas ITS con la variante génica bajo estudio.

Para la adecuada interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta que la genotipificación del rs10993994 se realizó bajo un estricto control de calidad interno y por una persona que desconocía la condición de caso o control. Por ese motivo, consideramos poco probable que nuestros resultados sean consecuencia de un error de medición diferencial; de existir un error de medición, éste sería de tipo no diferencial e impactaría los resultados hacia una subestimación de la asociación o falta de poder para detectarla.

Dos posibles fuentes de sesgo que debemos tener en cuenta en los estudios genéticos son el impacto de la mezcla de poblaciones mexicanas y el desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés). Por un lado, el F_{is} encontrado estuvo relacionado con la endogamia más que con el exceso de heterocigotos, el cual es una de las principales causas de la estratificación poblacional⁷⁴. Del mismo modo, la prueba AMOVA no mostró ninguna diferencia entre los casos y los controles ($p \geq 0.05$), la principal fuente de variación dentro de los individuos pudiera estar relacionada con el lugar de nacimiento de los hombres estudiados. Adicionalmente, los resultados están ajustados por lugar de nacimiento; esta variable, aunque es considerada por algunos autores como *proxy*⁷⁵ válido de los marcadores de ascendencia. En consecuencia, la corrección de la estratificación de la población utilizando marcadores de ascendencia es la mejor estrategia para evitar el sesgo por estratificación poblacional⁷⁶; en consecuencia, es probable que haya confusión residual en nuestros resultados. Sin embargo, la asociación del alelo de riesgo con los linajes ancestrales podría ser un enfoque correcto para evitar asociaciones espurias.

Por otra parte, el rs10993994 se encuentra en LD con otros polimorfismos (rs7071471, rs7081532, rs11006207, rs3123078, rs7075697, rs7077830, rs2611489) ubicados en el cromosoma 10.q11 y que se han asociado con el riesgo de CaP. Sin embargo, estos marcadores genéticos no han sido estudiados en la población mexicana y a su vez, no es posible descartar la presencia de confusión por LD. Por otra parte, estudios en poblaciones europeas y asiáticas sugieren que el rs10993994 es el polimorfismo más fuertemente asociado con CP^{59,77–80} (RM 1.64; IC 95% 1.47, 1.82). En población Latina no se conoce cómo se comporta este desequilibrio de ligamiento.

Se trata del primer estudio que describe la frecuencia alélica y genotípica del rs10993994 y su asociación con el CaP de inicio temprano en población mexicana. Hasta donde sabemos, se trata del primer estudio donde se evaluó la variante T del polimorfismo rs10993994 y su asociación con CaP en poblaciones latinas. Aunque los hallazgos fueron

consistentes con reportes previos entre diferentes etnias, se deben realizar más estudios poblacionales en muestras de nativos americanos y mestizos para confirmar la frecuencia de los alelos de riesgo. Este estudio podría reforzar la variación étnica de esta variante genética e incluso una variación interétnica, que se exhibió indirectamente, a través de las frecuencias de disimilitud encontradas en las regiones geográficas (regiones Centro-Oeste vs Sur). Debido a que el autorreporte de la historia de ITS es susceptible a un error de medición, no podemos rechazar la posible modificación de efecto entre una ITS específica (principalmente de etiología fúngica o por protozoos) y el polimorfismo rs1099399. Para futuros estudios se deben subsanar algunas de las limitaciones planteadas. La medición de las ITS debe mejorarse para reducir el posible error de mala clasificación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hermabessière J, Taillandier J. Fisiología de la próstata. *EMC - Urol.* 2002;34(1):1-6. doi:10.1016/S1761-3310(02)72340-2.
2. Rodríguez-López M, Baluja-Conde I, Bermúdez-Velásquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. *Rev Biomed.* 2007;18(1):47-59.
3. Valeri A, Joulin V, Fournier G. Prostatitis. *EMC - Urol.* 2002;34(1):1-14. doi:10.1016/S1761-3310(02)72341-4.
4. Angulo J, Salinas J. *Cáncer de Próstata. Guías Prácticas En Urología.*; 2014. doi:10.1016/j.medcli.2014.12.021.
5. American Cancer Society. Cáncer de próstata. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>. Published 2016. Accessed March 19, 2017.
6. Secretaría de Salud. *Diagnóstico y Tratamiento Del Cáncer de Próstata En Un Segundo y Tercer Nivel de Atención.*; 2010:1-68. www.center.salud.gob.mx/interior/gpc.html.
7. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306. doi:10.1038/modpathol.3800054.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Published 2016. Accessed March 19, 2017.
9. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69(3):428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.
10. Union for International Cancer Control. Module 3:UICC TNM Prostate Cancer Classification. <http://www.uicc.org/resources/tnm>. Published 2016. Accessed March 19, 2017.
11. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual.* 5th ed. Lippincott-Raven; 1997.
12. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012.
13. Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: Geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(2):171-184. doi:10.1002/mnfr.200700511.
14. Powell IJ, Riffenburgh RH, Sun L, et al. Epidemiology and Pathophysiology of Prostate Cancer in African-American Men. *J Urol.* 2007;177(2):444-449. doi:10.1016/j.juro.2006.09.024.
15. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-1907. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.
16. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet.* 2003;361:859-864. doi:10.1016/S0140-6736(03)12713-4.
17. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004;101(S10):2371-2490. doi:10.1002/cncr.20408.
18. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol.* 2016;43(5):560-565. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.08.001.
19. Pietro G Di, Chornokur G, Kumar NB, Davis C, Park JY. Racial Differences in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Int Neurourol J.* 2016;20(S2):S112-119. doi:10.5213/inj.1632722.361.
20. Lichtenstein P, Holm N V., Verkasalo PK, et al. Environmental and Heritable Factors

- in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343(2):78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201.
21. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol*. 2014;66(6):1054–1064. doi:10.1016/j.eururo.2014.08.059.
 22. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16(1):845. doi:10.1186/s12885-016-2891-z.
 23. Kruk J, Aboul-Enein H. What Are the Links of Prostate Cancer with Physical Activity and Nutrition? : A Systematic Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(12):1558-1567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28053921>. Accessed March 5, 2017.
 24. Nakai Y, Nonomura N. Inflammation and prostate carcinogenesis. *Int J Urol*. 2013;20(2):150-160. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03101.x.
 25. Sfanos KS, de Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: The evidence. *Histopathology*. 2012;60(1):199-215. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04033.x.
 26. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(4):329-338. doi:10.1016/j.canep.2014.06.002.
 27. Dennis LK, Dawson D V. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002;13(1):72-79. doi:10.1097/00005392-200208000-00126.
 28. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, et al. Plasma Antibodies against *Trichomonas vaginalis* and Subsequent Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers*. 2006;15(5).
 29. Sutcliffe S, Alderete JF, Till C, et al. Trichomonosis and subsequent risk of prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Int J Cancer*. 2009;124(9):2082-2087. doi:10.1002/ijc.24144.
 30. Stark JR, Judson G, Alderete JF, et al. Prospective Study of *Trichomonas vaginalis* Infection and Prostate Cancer Incidence and Mortality: Physicians' Health Study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009;101(20):1406-1411. doi:10.1093/jnci/djp306.
 31. Taylor ML, Mainous AG, Wells BJ. Prostate Cancer and Sexually Transmitted Diseases : A Meta-analysis. *Fam Med*. 2005;37(7):506-512.
 32. Chung SD, Lin YK, Huang CC, Lin HC. Increased risk of prostate cancer following sexually transmitted infection in an Asian population. *Epidemiol Infect*. 2013;141(12):2663-2670. doi:10.1017/S0950268813000459.
 33. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, et al. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: The California men's health study. Myer L, ed. *PLoS One*. 2010;5(1):e8736. doi:10.1371/journal.pone.0008736.
 34. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhea, Syphilis, Clinical Prostatitis, and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2160-2166. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0913.
 35. Fernández L, Galán Y, Jiménez R, et al. Sexual behaviour, history of sexually transmitted diseases, and the risk of prostate cancer: a case-control study in Cuba. *Int J Epidemiol*. 2004;34(1):193-197. doi:10.1093/ije/dyh332.
 36. Vázquez-Salas RA, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L, et al. History of gonorrhea and prostate cancer in a population-based case-control study in Mexico. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:95-101. doi:10.1016/j.canep.2015.12.001.
 37. Centers for Disease Control and Prevention. STDs in racial and ethnic minorities.

- <http://www.cdc.gov/std/stats11/minorities.htm>. Published 2011. Accessed March 6, 2017.
38. RefSeqGene. Homo sapiens microseminoprotein beta (MSMB), transcript variant PSP94, mRNA. Nucleotide.
 39. Waters KM, Stram DO, Le Marchand L, et al. A common prostate cancer risk variant 5' of Microseminoprotein- β (MSMB) is a strong predictor of circulating β -microseminoprotein (MSP) levels in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2639-2646. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0427.
 40. Sjöblom L, Saramäki O, Annala M, et al. Microseminoprotein-beta expression in different stages of prostate cancer. *PLoS One*. 2016;11(3):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0150241.
 41. Edström Hägerwall AML, Rydengård V, Fernlund P, et al. β -Microseminoprotein endows post coital seminal plasma with potent candidacidal activity by a calcium- and pH-dependent mechanism. *PLoS Pathog*. 2012;8(4):e1002625. doi:10.1371/journal.ppat.1002625.
 42. Sutcliffe S, De Marzo AM, Sfanos KS, Laurence M. MSMB variation and prostate cancer risk: Clues towards a possible fungal etiology. *Prostate*. 2014;74(6):569-578. doi:10.1002/pros.22778.
 43. Anklesaria JH, Jagtap DD, Pathak BR, Kadam KM, Joseph S, Mahale SD. Prostate Secretory Protein of 94 Amino Acids (PSP94) Binds to Prostatic Acid Phosphatase (PAP) in Human Seminal Plasma. *PLoS One*. 2013;8(3):e58631. doi:10.1371/journal.pone.0058631.
 44. Stott-Miller M, Wright JL, Stanford JL. MSMB gene variant alters the association between prostate cancer and number of sexual partners. *Prostate*. 2013;73(16):1803-1809. doi:10.1002/pros.22719.
 45. FitzGerald LM, Zhang X, Kolb S, et al. Investigation of the Relationship Between Prostate Cancer and MSMB and NCOA4 Genetic Variants and Protein Expression. *Hum Mutat*. 2013;34(1):149-156. doi:10.1002/humu.22176.
 46. Shui IM, Lindström S, Kibel AS, et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. *Eur Urol*. 2014;65(6):1069-1075. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.058.
 47. Chang B-L, Cramer SD, Wiklund F, et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. *Hum Mol Genet*. 2009;18(7):1368-1375. doi:10.1093/hmg/ddp035.
 48. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2008;40(3):316-321. doi:10.1038/ng.90.
 49. Ho CKM, Halley L, Wei J, Habib FK. Analysis of prostate cancer association with four single-nucleotide polymorphisms from genome-wide studies and serum phyto-estrogen concentrations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(4):365-368. doi:10.1038/pcan.2012.24.
 50. Mhatre DR, Mahale SD, Khatkhatay MI, et al. The rs10993994 in the proximal MSMB promoter region is a functional polymorphism in Asian Indian subjects. *Springerplus*. 2015;4(1):380. doi:10.1186/s40064-015-1164-7.
 51. Xu X, Valtonen-andré C, Sävblom C, Halldén C, Lilja H, Klein RJ. Polymorphisms at the Microseminoprotein-beta (MSMB) locus associated with physiological variation in Beta-Microseminoprotein (β -MSP) and Prostate Specific Antigen (PSA) levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2035-2042. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0431.
 52. Chang BL, Spangler E, Gallagher S, et al. Validation of genome-wide prostate

- cancer associations in men of african descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(1):23-32. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0698.
53. Xu B, Feng N-H, Li P-C, et al. A functional polymorphism in MSMB gene promoter is associated with prostate cancer risk and serum MSMB expression. *Prostate.* 2010;70(5):467-472. doi:10.1002/pros.21080.
 54. Haiman CA, Stram DO, Vickers AJ, et al. Levels of beta-microseminoprotein in blood and risk of prostate cancer in multiple populations. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):237-243. doi:10.1093/jnci/djs486.
 55. Gómez-Guerra LS, Martínez-Fierro ML, Alcántara-Aragon V, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer.* 2009;9:91. doi:10.1186/1471-2407-9-91.
 56. Torres-Sánchez LE, Espinoza-Giacinto R, Rojas-Martínez R, et al. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):179-186.
 57. Laurence M. PSP94, what is it good for? [monograph]. 2012.
 58. Thomas G, Thomas G, Jacobs KB, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008;40(3):310-315. doi:10.1038/ng.91.
 59. Lou H, Yeager M, Li H, et al. Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(19):7933-7938. doi:10.1073/pnas.0902104106.
 60. Whitaker HC, Kote-Jarai Z, Ross-Adams H, et al. The rs10993994 Risk Allele for Prostate Cancer Results in Clinically Relevant Changes in Microseminoprotein-Beta Expression in Tissue and Urine. *PLoS One.* 2010;5(10):e13363. doi:10.1371/journal.pone.0013363.
 61. Tapia-Conyer R, Gutierrez G, Sepúlveda J. Metodología de la Encuesta Nacional Seroepidemiológica. México. *Salud Pública Mex.* 1992;34:124-135.
 62. Martínez-Marignac VL, Valladares A, Cameron E, et al. Admixture in Mexico City: Implications for admixture mapping of Type 2 diabetes genetic risk factors. *Hum Genet.* 2007;120(6):807-819. doi:10.1007/s00439-006-0273-3.
 63. Cruz M, Valladares-Salgado A, García-Mena J, et al. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(4):261-70. doi:10.1002/dmrr.1082.
 64. Bonilla C, Gutiérrez G, Parra EJ, Kline C, Shriver MD. Admixture analysis of a rural population of the state of Guerrero, Mexico. *Am J Phys Anthropol.* 2005;128(4):861-869. doi:10.1002/ajpa.20227.
 65. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, et al. A Replication Study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG Gene Polymorphisms Associated with Type 2 Diabetes in Two Different Populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011;75(5):612-620. doi:10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x.
 66. Hoggart CJ, Parra EJ, Shriver MD, et al. Control of Confounding of Genetic Associations in Stratified Populations. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1492-1504. doi:10.1086/375613.
 67. Santana C, Noris G, Meraz-Ríos MA, et al. Genetic analysis of 17 y-STRs in a mestizo population from the central valley of mexico. *Hum Biol.* 2015;86(4):289-312.
 68. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública.* 2012;31(1):88-94. doi:10.1590/S1020-49892012000100013.
 69. Lange E, Salinas C, Zuhlke K, et al. Early onset prostate cancer has a significant

- genetic component. *Prostate*. 2012;72(2):147-156. doi:10.1002/pros.21414.
70. Johnson NA, Coram MA, Shriver MD, et al. Ancestral components of admixed genomes in a Mexican cohort. *PLoS Genet*. 2011;7(12):e1002410. doi:10.1371/journal.pgen.1002410.
71. Ewis AA, Lee J, Naroda T, et al. Prostate cancer incidence varies among males from different Y-chromosome lineages. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(3):303-309. doi:10.1038/sj.pcan.4500876.
72. Wang Z, Parikh H, Jia J, et al. Y chromosome haplogroups and prostate cancer in populations of European and Ashkenazi Jewish ancestry. *Hum Genet*. 2012;131(7):1173-1185. doi:10.1007/s00439-012-1139-5.
73. Beke L, Nuytten M, Van Eynde A, Beullens M, Bollen M. The gene encoding the prostatic tumor suppressor PSP94 is a target for repression by the Polycomb group protein EZH2. *Oncogene*. 2007;26(31):4590-4595. doi:10.1038/sj.onc.1210248.
74. Noris G, Santana C, Meraz-Ríos MA, et al. Mexican mestizo population sub-structure: effects on genetic and forensic statistical parameters. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):10139-10156. doi:10.1007/s11033-012-1888-1.
75. Wacholder S, Rothman N, Caporaso N. Population stratification in epidemiologic studies of common genetic variants and cancer: quantification of bias. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(0027-8874):1151-1158.
76. Divers J, Redden DT, Carroll RJ, Allison DB. How to estimate the measurement error variance associated with ancestry proportion estimates. *Stat Interface*. 2011;4(3):327-337. doi:10.4310/SII.2011.v4.n3.a7.
77. Hazelett DJ, Rhie SK, Gaddis M, et al. Comprehensive Functional Annotation of 77 Prostate Cancer Risk Loci. *PLoS Genet*. 2014;10(1). doi:10.1371/journal.pgen.1004102.
78. Feng J, Sun J, Kim ST, et al. A genome-wide survey over the ChIP-on-chip identified androgen receptor-binding genomic regions identifies a novel prostate cancer susceptibility locus at 12q13.13. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(11):2396-2403. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0523.
79. Kim S, Shin C, Jee SH. Genetic variants at 1q32.1, 10q11.2 and 19q13.41 are associated with prostate-specific antigen for prostate cancer screening in two Korean population-based cohort studies. *Gene*. 2015;556(2):199-205. doi:10.1016/j.gene.2014.11.059.
80. Zerbino DR, Achuthan P, Akanni W, et al. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D754-D761. doi:10.1093/nar/gkx1098.
81. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed November 28, 2017.
82. Gu M, Dong X, Zhang X, Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;29(3):2615-2624. doi:10.1007/s11033-011-1014-9.
83. Sun J, Lee S. Association between CAG repeat polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis by race, study design and the number of (CAG)_n repeat polymorphisms. *Int J Mol Med*. 2013;32(5):1195-1203. doi:10.3892/ijmm.2013.1474.
84. Gómez R, Torres-Sánchez L, Camacho-Mejorado R, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and sporadic and early-onset prostate cancer among Mexican men. *J Hum Genet*. 2016;61(9):781-786. doi:10.1038/jhg.2016.49.
85. Reeves JR, Dulude H, Panchal C, Daigneault L, Ramnani DM. Prognostic Value of Prostate Secretory Protein of 94 Amino Acids and its Binding Protein after Radical

- Prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20):6018-6022. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0625.
86. FitzGerald LM, Kwon EM, Koopmeiners JS, Salinas CA, Stanford JL, Ostrander EA. Analysis of recently identified prostate cancer susceptibility loci in a population-based study: Associations with family history and clinical features. *Clin Cancer Res.* 2009;15(9):3231-3237. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2190.
87. Jiménez-Mendoza E, Vázquez-Salas RA, Barrientos-Gutierrez T, et al. Smoking and prostate cancer: a life course analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):160. doi:10.1186/s12885-018-4065-7.

10. **ANEXO 1: Artículo**

Asociación entre el polimorfismo rs10993994 en el gen *MSMB* y cáncer de próstata de inicio temprano en hombres mexicanos

Silvia Juliana Trujillo Cáceres^a, Luisa Torres-Sánchez^{a*}, Ana I Burguete-García^b, Yaneth Citlalli Orbe-Orihuela^b, Ruth Argelia Vázquez-Salas^a

^a Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Centro de Investigación en Salud Poblacional. Cuernavaca, Morelos, México.

^b Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Cuernavaca, Morelos, México.

*** Autor de Correspondencia**

Dra. Luisa Torres-Sánchez. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Centro de Investigación en Salud Poblacional. Cuernavaca, Morelos, México. email: ltorress@insp.mx. Teléfono: 52-777-3293000, ext.3454

Resumen

Introducción: El alelo de riesgo T del polimorfismo rs10993994 en el gen *MSMB* que codifica para la β -microseminoproteína (PSP94), se asocia con un incremento (~ 35%) en el riesgo de cáncer de próstata (CaP) y parece conferir susceptibilidad para desarrollar algunas infecciones transmitidas sexualmente (ITS). En México, las ITS se asociaron con mayor frecuencia de CaP; por tanto, el objetivo es evaluar la asociación entre el polimorfismo rs10993994 y el CaP en hombres mexicanos, y determinar si el antecedente de ITS modifica esta asociación.

Métodos: Se analizó la información sociodemográfica e historia de vida sexual y reproductiva de 322 casos incidentes de CaP y 628 controles poblacionales sanos, pareados por edad (± 5 años), ambos residentes en la Ciudad de México. Mediante PCR en tiempo real se realizó la genotipificación del rs10993994. La asociación entre el polimorfismo y el CaP, su agresividad y la edad de presentación, se estimó mediante modelos de regresión logística no condicionada.

Resultados: La frecuencia alélica de T fue 31.2% y no se asoció con la presencia de CaP, ni con la agresividad del mismo. Bajo un modelo recesivo de heredabilidad e independientemente del antecedente familiar en primer grado y del antecedente de ITS, los portadores del genotipo TT presentaron dos veces más posibilidades de tener CaP a una edad < 60 años (RM 2.49; IC 95% 1.02, 6.05; $p=0.04$). No se observó interacción entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 y el CaP de inicio temprano (RM 1.78; IC 95% 0.27, 11.92; $p=0.55$).

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que, en población mexicana, el polimorfismo rs10993994 parece estar asociado con CaP de inicio temprano. La interacción con la historia de ITS específicas debe ser motivo de estudios futuros.

Palabras claves: Cáncer de próstata, rs10993994, *MSMB*, Infecciones transmitidas sexualmente

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia maligna en hombres después del cáncer de pulmón, con 30.6 casos por 100,000 habitantes¹. Entre los factores de riesgo claramente identificados se encuentran la edad, y debido a la relevancia de la historia familiar de CaP^{2,3} y la etnia en la carcinogénesis prostática también se ha propuesto la participación de algunos factores genéticos^{4,5}. Los polimorfismos principalmente estudiados son aquellos que están relacionados con el metabolismo de los andrógenos⁶⁻⁸ y más recientemente, con proteínas que participan en la función prostática y parecen conferir susceptibilidad a las infecciones transmitidas sexualmente (ITS)^{9, 10}.

El gen *MSMB* ubicado en el cromosoma 10q.11.2 y que codifica para la PSP94³⁸, tiene una variante polimórfica, la rs10993994 que se caracteriza por la presencia dos alelos, el C (alelo silvestre) y el T (alelo de riesgo). La presencia del alelo de riesgo afecta los sitios de unión para los factores de transcripción y empalme, disminuyendo la actividad transcripcional del gen y en consecuencia la producción de la PSP94¹¹⁻¹⁴. La β -microseminoproteína (PSP94) es una proteína que se sintetiza en las células epiteliales de la próstata y forma parte de la familia del factor de unión de inmunoglobulinas¹⁵⁻¹⁷. La PSP94 se encuentra en el plasma seminal, y bajo condiciones post coitales del ambiente vaginal (pH vaginal ácido y baja concentración de calcio), tiene actividad antimicrobiana¹⁸⁻²⁰; mientras que a nivel sistémico regula el crecimiento e inducción de apoptosis en células prostáticas. La frecuencia del alelo T varía de acuerdo a la población de estudio²¹; la mayor ha sido reportada en población afroamericana (55%)²², mientras que entre los caucásicos de origen europeo es del 41%^{14, 23-26} y en los latinos se estima en un 36%¹⁰.

Hasta el momento, 12 estudios de casos y controles y un transversal han evaluado la asociación entre el rs10993994 y CaP. La mayoría de ellos sugiere que en comparación con los portadores del alelo silvestre, los portadores del alelo T tienen un incremento aproximado de 35% en la frecuencia de CaP^{14, 24-28}, aparentemente a expensas de bajo grado de agresividad (Gleason <7)^{22,23}. A la fecha no existe información en población mexicana o latina sobre de la prevalencia del polimorfismo, ni sobre su asociación con CaP.

En un estudio de casos y controles poblacionales realizado en México²⁹, el antecedente de ITS en general se asoció con dos veces la posibilidad de CaP (RM 2.67; IC 95% 1.91, 3.73) independientemente de la agresividad del mismo. Por tanto, el objetivo de este

estudio fue evaluar la asociación entre el polimorfismo rs10993994 y el CaP en hombres mexicanos, y determinar si el antecedente de ITS, modifica esta asociación.

Métodos

Selección de los participantes

Entre Noviembre de 2011 y Agosto de 2014 se llevó a cabo un estudio de casos y controles poblacionales en hombres entre 42 y 94 años de edad, residentes en la Ciudad de México y sin antecedentes de otro tipo de cáncer. Los casos fueron hombres con primer diagnóstico de CaP histológicamente confirmado, identificados y entrevistados en cuatro hospitales de tercer nivel de atención y en dos de segundo nivel, sin ninguna restricción por estadio clínico. La severidad del CaP se clasificó de acuerdo a la escala de Gleason³⁰ al momento del diagnóstico en: bien diferenciado (≤ 6), moderadamente diferenciado ($=7$) y pobremente diferenciado (≥ 8). Según la edad al momento del diagnóstico, se consideraron como CaP de inicio temprano a aquellos con una edad < 60 años y de inicio tardío a los hombres de 60 años o más. Del total de 468 casos elegibles, 402 aceptaron participar (85.9%) y 322 contaron con genotipificación.

Por cada caso identificado, se seleccionaron dos hombres aparentemente sanos, pareados por edad (± 5 años), sin antecedente personal de CaP, sintomatología asociada con probable enfermedad benigna o maligna de la próstata (ej. hematuria, disuria, entre otros) o aquellos que reportaron un estudio previo de antígeno prostático (PSA) ≤ 4 ng/ml. Para la selección de controles se utilizó el Marco Muestral Maestro (base muestral para las Encuestas Nacionales de Salud), cuyas unidades primarias de muestro en áreas urbanas son conglomerados de 20-80 manzanas, llamadas Áreas Geoestadísticas Básicas (AGEB) y se seleccionaron 33 de ellas. El recorrido al interior de la AGEB se inició por una manzana seleccionada al azar y siguiendo la dirección de las agujas del reloj, se recorrieron cada una de las viviendas que conformaban la manzana. En cada una ellas se determinó la presencia de un hombre que cumpliera con los criterios de elegibilidad y su disponibilidad para participar. En caso de que existiera más de un hombre con estas características, se eligió aleatoriamente a uno de ellos. Si al momento de la visita, el hombre elegible no se encontraba en el domicilio, se realizaron hasta 3 intentos para localizarlo antes de continuar la búsqueda sistemática de otro posible participante. Se identificaron 920 potenciales controles y de ellos 805 aceptaron participar (87.5%) y 628 contaron con genotipificación, para una razón de 1.96 Co/Ca.

Los participantes fueron informados de los objetivos y características del estudio previo a la firma del consentimiento informado. El estudio fue conducido según la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública (CI: 980) y por el comité de ética de cada uno de los hospitales participantes.

Entrevistas

Personal debidamente entrenado realizó una entrevista estructurada a cada uno de los participantes. Mediante dicho cuestionario, se obtuvo información sobre características sociodemográficas (edad, lugar de nacimiento, ocupación y escolaridad). De acuerdo con el lugar de nacimiento reportado, se conformaron seis regiones: la Ciudad de México; la zona **Sur**: Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo y Yucatán; **Central Oeste**: Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco y Michoacán; **Central Este**: Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala; **Norte**: Chihuahua, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Zacatecas, Baja California, Baja California Sur, Sinaloa, Sonora, Nayarit, Nuevo León y Tamaulipas y la zona **Este**: Veracruz y Tabasco.

Los antecedentes familiares en primer grado de cáncer próstata y la historia personal de enfermedades crónicas (diabetes tipo 2, hipercolesterolemia e hipertensión, entre otros), se clasificaron como sí y no. También se preguntó acerca de historia de vida sexual, tabaquismo activo y actividad física a lo largo de la vida.

Historia de vida sexual: La información incluyó edad de inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales a lo largo de la vida; esta última se categorizó de acuerdo a la distribución en terciles entre los controles (< 2, 3-6 y >6). También se indagó sobre antecedentes de relaciones con trabajadoras sexuales y/o con hombres. Con respecto a las ITS, se preguntó si en algún momento de su vida habían sido diagnosticados con gonorrea, sífilis, verrugas genitales, herpes o chancro; número de episodios y la edad al momento del primer episodio.

La historia de tabaquismo activo se reconstruyó tomando en cuenta la información acerca de la edad de inicio, frecuencia y número de cigarrillos al día para tres etapas de la vida ($\leq$ 20 años, 21-30 años, $\geq$ 31 años); en caso de no fumar al momento de la entrevista, se preguntó la edad a la que dejó de fumar. Para cada etapa, se calculó el índice tabáquico (multiplicando el número promedio de cigarrillos por el número de años fumando en cada etapa divididos en 20) y usando técnicas longitudinales³¹ se identificaron dos tipos de patrones de consumo de tabaco (Patrón A: sujetos que fumaron poco pero

constantemente y Patrón B: sujetos que incrementaron el consumo de cigarrillos a partir de los 30 años).

Mediante un cuestionario previamente validado, se obtuvo información sobre actividad física de intensidad moderada y vigorosa (≥ 3 METs y ≥ 6 METs, respectivamente) en tres diferentes etapas de la vida: 15-18 años, 19-29 años y ≥ 30 años; con las cuales se identificaron tres trayectorias de actividad física a lo largo de la vida: Trayectoria A: hombres que realizaron actividad física intensa en la adolescencia y disminuyó a lo largo de la vida; Trayectoria B: actividad física de baja intensidad pero constante a lo largo de la vida; Trayectoria C: actividad física intensa que se mantuvo a lo largo de la vida. También se obtuvo información sobre hábitos dietéticos durante los tres años previos al diagnóstico para los casos y al momento de la entrevista para los controles. Las mediciones antropométricas incluyeron peso, talla y circunferencia abdominal; debido a que la enfermedad puede afectar el peso al momento de la entrevista, a todos los participantes se les preguntó su peso dos años antes. Para obtener una muestra de ADN, a cada participante se le solicitó una muestra de 7 ml de sangre completa.

Estudio molecular

Las muestras sanguíneas se recolectaron en tubos Vacutainer con EDTA (Becton Dickinson (BD), Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) Las células mononucleares de sangre periférica se obtuvieron mediante gradiente de densidad de Ficoll-hypaque (Hystopaque, Sigma Chemical Co., Sigma Aldrich, St Louis, MO, EE.UU.). El DNA genómico se purificó a través del reactivo TRIzol (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, EE.UU.), el cual se almacenó a -70°C hasta el momento del análisis. La concentración y pureza de la muestra se evaluó con el espectrofotómetro Thermo Scientific Nano-Drop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, USA) a las densidades ópticas de 260nm y 280nm. La integridad del ADN se evaluó mediante electroforesis en geles de agarosa (Bioline) (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) al 0.8% teñidas con bromuro de etidio.

La discriminación alélica del rs10993994 se realizó utilizando sondas TaqManTM Genotyping Assays de Applied Biosystems® (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) prediseñadas para el mismo. Las reacciones de PCR se prepararon en placas de 386 pozos con 5 μL de Taqman Genotyping Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Suwanee, GA, USA)2X, 20 ng de ADN y 5 μL agua, para un volumen final de 10 μL y se corrieron en el equipo de PCR tiempo real ViiA 7 (Real-Time PCR System de Applied Biosystems®, Carlsbad, CA, USA) siguiendo las instrucciones de fabricante. Para el control de calidad

de la genotipificación cada ensayo se realizó por duplicado y la concordancia fue mayor al 99%.

Para evaluar la posible contribución de antecedentes ancestrales en el desarrollo de CaP, se determinaron haplogrupos de cromosoma Y en 49 individuos con CaP de inicio temprano. Los haplotipos se determinaron mediante marcadores hipervariables con el kit U-Filter (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA); los amplicones resultantes se llevaron a cabo utilizando electroforesis capilar (ABI 3130XL Genetic Analyzer, Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA). Los haplogrupos se asignaron usando un puntaje de aptitud; la probabilidad de identificar el linaje ancestral se hizo utilizando el software haplogroup predictor (<http://www.hprg.com/hapest5/>).

Análisis estadístico

El análisis descriptivo consistió en la comparación de las características seleccionadas entre casos y controles. Dependiendo de la naturaleza de la variable a comparar, se utilizó la prueba de Chi-2 o *t*-Student. Las frecuencias alélica y genotípica del polimorfismo rs10993994 en los grupos de estudio, el equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) y el AMOVA se determinaron mediante el programa Genèx (Belkhir 1996-2004, Francia) y Arlequin V.3.5 (Excoffier & Lischer; 2010). Se determinaron diagramas de escala multidimensionales (MDS) usando SPSS v11 incluyendo poblaciones ancestrales relacionadas obtenidas a partir del proyecto de 1000 genomas (<http://www.internationalgenome.org/>).

La asociación cruda entre el polimorfismo del *MSMB* y el CaP, se estimó mediante modelos independientes de regresión logística no condicionada, considerando los modelos de heredabilidad dominante (CC vs CT+TT), codominante (CC vs CT vs TT) y recesivo (CC+CT vs TT). También se estimó la asociación entre la presencia del alelo T y el CaP. Para evaluar la asociación entre el polimorfismo y la severidad (CaP bien diferenciado, moderadamente y poco diferenciado); así como, con la edad de inicio (temprano y tardío) del CaP, se estimaron modelos independientes donde la variable dependiente estuvo constituida por cada uno de los subgrupos mencionados y el total de los controles.

La edad al momento de la entrevista fue incluida como una variable continua en los modelos bivariados y multivariados. De manera gráfica y estadística, se evaluaron como potenciales confusores lugar de nacimiento, antecedentes familiares en primer grado de CaP y de enfermedades crónicas, ITS, gonorrea, el número de parejas sexuales, tabaquismo y actividad física. En los modelos finales, solo permanecieron antecedentes

familiares en primer grado de CaP y lugar de nacimiento. Para evaluar la interacción entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 se incluyó un término multiplicativo entre ambas variables, y se consideró como estadísticamente significativo un valor $p \leq 0.10$. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico Stata v.14 (Stata Co, College Station, TX, USA).

Resultados

No se observaron diferencias significativas en la edad promedio de casos y controles (67.38 ± 8.09 vs. 66.59 ± 8.80 años; $p = 0.17$). De los 322 casos, el 37.97% fueron clasificados como CaP pobremente diferenciado (Escala de Gleason ≥ 8) y el 17.08% correspondió a CaP de inicio temprano. En la Tabla 1 se muestra la distribución de algunas características seleccionadas, de acuerdo a la condición de caso y control.

La mayor frecuencia de CaP se observó en los hombres nacidos en la región Centro-Este y Este del país. En cuanto antecedentes personales, se registró una mayor frecuencia en los hombres con al menos un familiar con diagnóstico de CaP y con historia personal de enfermedades crónicas. En relación a la historia de vida sexual, el antecedente de ITS (RM 2.55; IC 95% 1.79, 3.64; $p < 0.01$), principalmente el antecedente de gonorrea (RM 3.80; IC 95% 2.47, 5.86; $p < 0.01$) se asoció con mayor posibilidad de CaP. Así mismo, haber tenido más de 6 parejas sexuales a lo largo de la vida se asoció con una frecuencia 2 veces mayor de CaP (Tabla 1).

Análisis estadístico genético

Las distribuciones alélicas y genotípicas fueron similares entre casos y controles (Tabla 2), y se identificó un importante desequilibrio de HW relacionado con un exceso de homocigotos tanto en casos ($F_{IS}=0.112$; $p=0.03$) como controles ($F_{IS}=0.125$; $p < 0.01$).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el alelo T con CaP (Tabla 2), o la agresividad del mismo (Tabla 3). Sin embargo, bajo un modelo recesivo de heredabilidad, los portadores del genotipo TT presentaron casi tres veces la posibilidad de tener CaP de inicio temprano (RM 2.49; IC 95% 1.02, 6.05; $p=0.04$) (Tabla 4). No se observó modificación de efecto entre el antecedente de ITS y el polimorfismo rs10993994 con la posibilidad de tener CaP de inicio temprano (RM 1.78; IC 95% 0.27, 11.92; $p=0.55$).

La única variable asociada con la presencia del alelo T fue el lugar de nacimiento. La mayor frecuencia del alelo T en comparación con el C se observó en la región Central-Oeste (10 vs. 6.8) y a su vez esta frecuencia fue el doble de la frecuencia de T observada en los hombres nacidos en la región Sur ($f=0.10$ vs $f=0.04$, $p=0.02$) (Tabla 5).

Comparación con otras poblaciones

Al comparar las frecuencias genéticas del rs10993994 con los datos de los 1000 genomas usando poblaciones ancestrales relacionadas (por ejemplo; ascendencia Mexicana en Los Ángeles, California MXL; residentes de Utah con ascendencia de Europa occidental y nororiental de la colección CEPH CEU; población ibérica en España IBS; Yoruba en Ibadan, Nigeria YRI) se representó una compleja arquitectura genética.

La primera dimensión separó casos, controles y MXL del resto de las poblaciones; y la segunda dimensión aparta casos, controles e YRI de MXL, IBS y CEU sugiriendo una posible relación ancestral con los descendientes de africanos (Figura 1).

Análisis del cromosoma-Y

El alelo de riesgo del locus rs10993994 se ha relacionado previamente con el alto riesgo de CaP, principalmente en poblaciones derivadas de África. Por tanto, se hizo una relación entre los linajes ancestrales y CaP de inicio temprano. Los ancestros europeos (37%; G2a, I2b1 y R1b) como los nativos americanos (linaje Q) se encontraron en proporciones similares (38%); los linajes del norte de África y Oriente Medio (E1b1b, J1, J2a1 x J1a1-bh, J2a1h, J2b y T, Tabla 6) se presentaron en el 25% de los CaP de inicio temprano. Los resultados se compararon con un informe previo en la población del Valle Central de México (CVM, por sus siglas en inglés)³². Se evidenció que las proporciones de estas dos poblaciones (CaP inicio temprano vs CVM) fueron análogas.

Discusión

Los resultados de este primer estudio en población Latina sugieren que el estado homocigoto del alelo T (TT) de la variante rs10993994 en el gen *MSMB* confiere susceptibilidad para presentar CaP de inicio temprano, independientemente del antecedente familiar de CaP en primer grado y de la historia de ITS.

La comparación de nuestros hallazgos con estudios previos es limitada, debido a que no todos han evaluado la asociación entre variante de riesgo con la edad al momento del diagnóstico, y la mayoría analiza la asociación usando principalmente modelos de herencia dominante o aditivo. Adicionalmente, no todos toman en cuenta la agresividad del CaP, el antecedente familiar de este cáncer y/o el antecedente de ITS.

Sin embargo, nuestros resultados son consistentes con dos estudios realizados en población Europea^{13,33} donde los portadores del alelo T tienen un incremento aproximadamente del 30% en la frecuencia de CaP de inicio temprano (< 55 años).

Un estudio previo en hombres europeos²⁸, en donde no se tomó en cuenta la edad del diagnóstico, bajo un modelo recesivo de heredabilidad encontró que los homocigotos TT tuvieron casi dos veces la posibilidad de tener CaP en general (RM=1.87; IC 95% 1.26, 2.77) en comparación con los portadores de los genotipos CC+CT; con el modelo de herencia dominante, no observaron una asociación estadísticamente significativa entre la variante rs10993994 y CaP.

En relación con la agresividad del cáncer, los hallazgos de FitzGerald et al.²³ y Chang et al.²², sugieren que la presencia del alelo T se ha asociado con CaP de bajo grado. Sin embargo, en el presente trabajo no se encontró una asociación con la agresividad del cáncer, independientemente del modelo de heredabilidad empleado. Una posible explicación para esta inconsistencia, es que la mayoría de los casos de CaP en los dos estudios previos son de bajo grado (50-84%), mientras que en la población de estudio sólo el 26% presentaron un Gleason ≤ 6 al momento del diagnóstico.

Por el contrario, los resultados de Stott-Miller et al.²⁶, observaron que el incremento en la frecuencia de CaP entre los portadores del alelo T fue independiente del antecedente familiar o de la historia personal de ITS; adicionalmente, no observaron una modificación de efecto entre el polimorfismo con la historia de ITS, lo cual fue consistente con nuestros hallazgos.

La concordancia de la asociación fenotipo-genotipo entre otros grupos étnicos, así como, una frecuencia genotípica similar a la observada en otras poblaciones Hispánicas, refuerzan la validez de nuestros resultados. Por otra parte, es necesario tener en cuenta que el desequilibrio de HW observado en casos y controles, consecuencia de un exceso de homocigotos en ambos grupos, no está relacionado con el alelo de riesgo. Esta notable endogamia podría reflejar que la población mestiza mexicana es relativamente joven que a lo sumo cuenta con quince generaciones³⁴. Poblaciones como la IBS e incluso MXL presentaron F_{IS} relacionados con el déficit homocigótico; CEU e YRI mostraron homogeneidad genética en este *locus*.

Estudios previos en población mestiza mexicana³² han reportado pequeñas proporciones de linajes derivados de África (7%). Estos hallazgos se contrastaron con las proporciones africanas encontradas en el grupo de CaP de inicio temprano (25%). Hallazgo que es consistente con estudios previos en donde el macro-haplogrupo (DE) y subhaplogrupos dentro de E1b1b (es decir, E1b1b1c) se han asociado con CaP en poblaciones japonesas y Ashkenazi, respectivamente^{35,36}. Aunque estos linajes han mostrado un riesgo mayor

que en hallazgos previos, nuestros resultados deben interpretarse con precaución, dado que representan sólo una submuestra de 49 individuos no relacionados.

La reducción en la actividad de la PSP94 como consecuencia de la variante polimórfica rs10993994 en el gen *MSMB*, ha sido documentada en diferentes grupos étnicos¹⁰. PSP94 es una proteína cuya función principal parece estar relacionada con la supresión del crecimiento tumoral y las metástasis a nivel de la próstata; en los estadios más avanzados de CaP o en aquellos casos refractarios a andrógenos se ha observado una menor expresión de PSP94³⁷. Dado que la asociación estuvo relacionada con CaP de inicio temprano, es probable que el mecanismo descrito anteriormente no se haya ajustado a nuestros resultados. Por tanto, es probable que el alelo T pueda alterar la actividad antimicrobiana de la PSP94, lo que contribuye a procesos inflamatorios crónicos a nivel de la próstata¹⁹; no obstante este mecanismo no está completamente establecido. En todos los estudios, incluido el nuestro, el antecedente de ITS y el número de parejas sexuales se ha evaluado a través de cuestionario y el reporte puede estar limitado sólo a las ITS más frecuentemente diagnosticadas. Debido a que algunas ITS como las producidas por hongos (*C. albicans*), protozoarios (*T. vaginalis*) o virus (virus del papiloma, virus de inmunodeficiencia humana) pueden tener una sintomatología inespecífica o son mal diagnosticadas^{19,38}, los participantes pueden desconocer su antecedente y no las incluyen en la información que reportan, sesgando la clasificación e impactando negativamente en la capacidad para detectar una interacción entre el antecedente de estas ITS con la variante génica bajo estudio.

Para la adecuada interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta que la genotipificación del rs10993994 se realizó bajo un estricto control de calidad interno y por una persona que desconocía la condición de caso o control. Por ese motivo, consideramos poco probable que nuestros resultados sean consecuencia de un error de medición diferencial; de existir un error de medición, éste sería de tipo no diferencial e impactaría los resultados hacia una subestimación de la asociación o falta de poder para detectarla.

Dos posibles fuentes de sesgo que debemos tener en cuenta en los estudios genéticos son el impacto de la mezcla de poblaciones mexicanas y el desequilibrio de ligamiento (LD, por sus siglas en inglés). Por un lado, el F_{IS} encontrado estuvo relacionado con la endogamia más que con el exceso de heterocigotos, el cual es una de las principales causas de la estratificación poblacional³⁹. Del mismo modo, la prueba AMOVA no mostró ninguna diferencia entre los casos y los controles ($p \geq 0.05$), la principal fuente de

variación dentro de los individuos pudiera estar relacionada con el lugar de nacimiento de los hombres estudiados. Adicionalmente, los resultados están ajustados por lugar de nacimiento; esta variable, aunque es considerada por algunos autores como *proxy*⁴⁰ válido de los marcadores de ascendencia. En consecuencia, la corrección de la estratificación de la población utilizando marcadores de ascendencia es la mejor estrategia para evitar el sesgo por estratificación poblacional⁴¹; en consecuencia, es probable que haya confusión residual en nuestros resultados. Sin embargo, la asociación del alelo de riesgo con los linajes ancestrales podría ser un enfoque correcto para evitar asociaciones espurias.

Por otra parte, el rs10993994 se encuentra en LD con otros polimorfismos (rs7071471, rs7081532, rs11006207, rs3123078, rs7075697, rs7077830, rs2611489) ubicados en el cromosoma 10.q11 y que se han asociado con el riesgo de CaP. Sin embargo, estos marcadores genéticos no han sido estudiados en la población mexicana y a su vez, no es posible descartar la presencia de confusión por LD. Por otra parte, estudios en poblaciones europeas y asiáticas sugieren que el rs10993994 es el polimorfismo más fuertemente asociado con CP (RM 1.64; IC 95% 1.47, 1.82). En población Latina no se conoce cómo se comporta este desequilibrio de ligamiento.

Conclusiones

Se trata del primer estudio que describe la frecuencia alélica y genotípica del rs10993994 y su asociación con el CaP de inicio temprano en población mexicana. Hasta donde sabemos, se trata del primer estudio donde se evaluó la variante T del polimorfismo rs10993994 y su asociación con CaP en poblaciones latinas. Aunque los hallazgos fueron consistentes con reportes previos entre diferentes etnias, se deben realizar más estudios poblacionales en muestras de nativos americanos y mestizos para confirmar la frecuencia de los alelos de riesgo. Este estudio podría reforzar la variación étnica de esta variante genética e incluso una variación interétnica, que se exhibió indirectamente, a través de las frecuencias de disimilitud encontradas en las regiones geográficas (regiones Centro-Oeste vs Sur). Debido a que el autorreporte de la historia de ITS es susceptible a un error de medición, no podemos rechazar la posible modificación de efecto entre una ITS específica (principalmente de etiología fúngica o por protozoos) y el polimorfismo rs1099399. Para futuros estudios se deben subsanar algunas de las limitaciones planteadas. La medición de las ITS debe mejorarse para reducir el posible error de mala clasificación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Sectorial Salud SS/IMSS/ISSSTE-Conacyt a través de los convenios 140482 y 272810. SJ Trujillo Cáceres fue beneficiaria de la convocatoria beca Conacyt nacional (2016).

Referencias

1. IARC/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012.
2. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003; 361: 859–64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4.
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004; 101: 2371–490. doi: 10.1002/cncr.20408.
4. Giri VN, Beebe-Dimmer JL. Familial prostate cancer. *Semin Oncol*. 2016; 43: 560–5. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.08.001.
5. Pietro G Di, Chornokur G, Kumar NB, Davis C, Park JY. Racial Differences in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Int Neurourol J*. 2016; 20: S112-119. doi: 10.5213/inj.1632722.361.
6. Gu M, Dong X, Zhang X, Niu W. The CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and prostate cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012; 29: 2615–24. doi: 10.1007/s11033-011-1014-9.
7. Sun JH, Lee SA. Association between CAG repeat polymorphisms and the risk of prostate cancer: A meta-analysis by race, study design and the number of (CAG)_n repeat polymorphisms. *Int J Mol Med*. 2013; 32: 1195–203. doi: 10.3892/ijmm.2013.1474.
8. Gómez R, Torres-Sánchez L, Camacho-Mejorado R, Burguete-García AI, Vázquez-Salas RA, Martínez-Nava GA, Santana C, Noris G. Androgen receptor CAG polymorphism and sporadic and early-onset prostate cancer among Mexican men. *J Hum Genet*. 2016; 61: 781–6. doi: 10.1038/jhg.2016.49.
9. Reeves JR, Dulude H, Panchal C, Daigneault L, Ramnani DM. Prognostic Value of Prostate Secretory Protein of 94 Amino Acids and its Binding Protein after Radical Prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 6018–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0625.
10. Waters KM, Stram DO, Le Marchand L, Klein RJ, Valtonen-André C, Peltola MT, Kolonel LN, Henderson BE, Lilja H, Haiman CA. A common prostate cancer risk variant 5' of Microseminoprotein- β (MSMB) is a strong predictor of circulating β -microseminoprotein (MSP) levels in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19: 2639–46. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0427.
11. RefSeqGene. Homo sapiens microseminoprotein beta (MSMB), transcript variant PSP94, mRNA. Nucleotide. 2011.

12. Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, Orr N, Yu K, Chatterjee N, Welch R, Hutchinson A, Crenshaw A, Cancel-Tassin G, Staats BJ, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet.* 2008; 40: 310–5. doi: 10.1038/ng.91.
13. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Olama AA, Guy M, Jugurnauth SK, Mulholland S, Leongamornlert DA, Edwards SM, Morrison J, Field HI, Southey MC, Severi G, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 316–21. doi: 10.1038/ng.90.
14. Chang B-L, Cramer SD, Wiklund F, Isaacs SD, Stevens VL, Sun J, Smith S, Pruett K, Romero LM, Wiley KE, Kim S-T, Zhu Y, Zhang Z, et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 1368–75. doi: 10.1093/hmg/ddp035.
15. Xu X, Valtonen-André C, Sävblom C, Halldén C, Lilja H, Klein RJ. Polymorphisms at the microseminoprotein- β locus associated with physiologic variation in β -microseminoprotein and prostate-specific antigen levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. American Association for Cancer Research*; 2010; 19: 2035–42. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0431.
16. Pomerantz MM, Shrestha Y, Flavin RJ, Regan MM, Penney KL, Mucci LA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Chanock SJ, Schafer EJ, Chan JA, Tabernero J, Baselga J, et al. Analysis of the 10q11 cancer risk locus implicates MSMB and NCOA4 in human prostate tumorigenesis. *PLoS Genet.* 2010; 6. doi: 10.1371/journal.pgen.1001204.
17. Lou H, Yeager M, Li H, Bosquet JG, Hayes RB, Orr N, Yu K, Hutchinson A, Jacobs KB, Kraft P, Wacholder S, Chatterjee N, Feigelson HS, et al. Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 7933–8. doi: 10.1073/pnas.0902104106.
18. Edström Hägerwall AML, Rydengård V, Fernlund P, Mörgelin M, Baumgarten M, Cole AM, Malmsten M, Kragelund BB, Sørensen OE. β -Microseminoprotein endows post coital seminal plasma with potent candidacidal activity by a calcium- and pH-dependent mechanism. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002625. doi: 10.1371/journal.ppat.1002625.
19. Sutcliffe S, De Marzo AM, Sfanos KS, Laurence M. MSMB variation and prostate cancer risk: Clues towards a possible fungal etiology. *Prostate.* 2014; 74: 569–78. doi: 10.1002/pros.22778.

20. Sjöblom L, Saramäki O, Annala M, Leinonen K, Nättinen J, Tolonen T, Wahlfors T, Nykter M, Bova GS, Schleutker J, Tammela TLJ, Lilja H, Visakorpi T. Microseminoprotein-beta expression in different stages of prostate cancer. *PLoS One*. 2016; 11: 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0150241.
21. Haiman CA, Stram DO, Vickers AJ, Wilkens LR, Braun K, Valtonen-André C, Peltola M, Pettersson K, Waters KM, Marchand L Le, Kolonel LN, Henderson BE, Lilja H. Levels of beta-microseminoprotein in blood and risk of prostate cancer in multiple populations. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105: 237–43. doi: 10.1093/jnci/djs486.
22. Chang BL, Spangler E, Gallagher S, Haiman CA, Henderson B, Isaacs W, Benford ML, Kidd LR, Cooney K, Strom S, Ingles SA, Stern MC, Corral R, et al. Validation of genome-wide prostate cancer associations in men of african descent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20: 23–32. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0698.
23. FitzGerald LM, Kwon EM, Koopmeiners JS, Salinas CA, Stanford JL, Ostrander EA. Analysis of recently identified prostate cancer susceptibility loci in a population-based study: Associations with family history and clinical features. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 3231–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2190.
24. Shui IM, Lindström S, Kibel AS, Berndt SI, Campa D, Gerke T, Penney KL, Albanes D, Berg C, Bueno-De-Mesquita HB, Chanock S, Crawford ED, Diver WR, et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. *Eur Urol*. 2014; 65: 1069–75. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.058.
25. Eeles R, Goh C, Castro E, Bancroft E, Guy M, Olama AA Al, Easton D, Kote-Jarai Z. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2014; 11: 18–31. doi: 10.1038/nrurol.2013.266.
26. Stott-Miller M, Wright JL, Stanford JL. MSMB gene variant alters the association between prostate cancer and number of sexual partners. *Prostate*. 2013; 73: 1803–9. doi: 10.1002/pros.22719.
27. FitzGerald LM, Zhang X, Kolb S, Kwon EM, Liew YC, Hurtado-Coll A, Knudsen BS, Ostrander EA, Stanford JL. Investigation of the Relationship Between Prostate Cancer and MSMB and NCOA4 Genetic Variants and Protein Expression. *Hum Mutat*. 2013; 34: 149–56. doi: 10.1002/humu.22176.
28. Ho CKM, Halley L, Wei J, Habib FK. Analysis of prostate cancer association with four single-nucleotide polymorphisms from genome-wide studies and serum phyto-

estrogen concentrations. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15: 365–8. doi: 10.1038/pcan.2012.24.

29. Vázquez-Salas RA, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L, Romero-Martínez M, Manzanilla-García HA, Cruz-Ortíz CH, Mendoza-Peña F, Jiménez-Ríos MÁ, Rodríguez-Covarrubias F, Hernández-Toríz N, Moreno-Alcázar O. History of gonorrhea and prostate cancer in a population-based case–control study in Mexico. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40: 95–101. doi: 10.1016/j.canep.2015.12.001.

30. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004; 17: 292–306. doi: 10.1038/modpathol.3800054.

31. Jiménez-Mendoza E, Vázquez-Salas RA, Barrientos-Gutierrez T, Reynales-Shigematsu LM, Labra-Salgado IR, Manzanilla-García HA, Torres-Sánchez LE. Smoking and prostate cancer: a life course analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18: 160. doi: 10.1186/s12885-018-4065-7.

32. Santana C, Noris G, Meraz-Ríos MA, Magaña JJ, Calderon-Aranda ES, De Lourdes Muñoz M, Gómez R. Genetic analysis of 17 y-STRs in a mestizo population from the central valley of Mexico. *Hum Biol.* 2015; 86: 289–312.

33. Lange E, Salinas C, Zuhlke K, Ray A, Wang Y, Lu Y, Ho L, Luo J, Cooney K. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate.* 2012; 72: 147–56. doi: 10.1002/pros.21414.

34. Johnson NA, Coram MA, Shriver MD, Romieu I, Barsh GS, London SJ, Tang H. Ancestral components of admixed genomes in a Mexican cohort. *PLoS Genet.* 2011; 7: e1002410. doi: 10.1371/journal.pgen.1002410.

35. Ewis AA, Lee J, Naroda T, Sano T, Kagawa S, Iwamoto T, Shinka T, Shinohara Y, Ishikawa M, Baba Y, Nakahori Y. Prostate cancer incidence varies among males from different Y-chromosome lineages. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006; 9: 303–9. doi: 10.1038/sj.pcan.4500876.

36. Wang Z, Parikh H, Jia J, Myers T, Yeager M, Jacobs KB, Hutchinson A, Burdett L, Ghosh A, Thun MJ, Gapstur SM, Ryan Diver W, Virtamo J, et al. Y chromosome haplogroups and prostate cancer in populations of European and Ashkenazi Jewish ancestry. *Hum Genet.* 2012; 131: 1173–85. doi: 10.1007/s00439-012-1139-5.

37. Beke L, Nuytten M, Van Eynde A, Beullens M, Bollen M. The gene encoding the prostatic tumor suppressor PSP94 is a target for repression by the Polycomb group protein EZH2. *Oncogene.* 2007; 26: 4590–5. doi: 10.1038/sj.onc.1210248.

38. Sutcliffe S. Sexually transmitted infections and risk of prostate cancer: Review of historical and emerging hypotheses. *Futur Oncol.* 2010; 6: 1289–311. doi: 10.2217/fon.10.95.
39. Noris G, Santana C, Meraz-Ríos MA, de Lourdes Munoz M, Majluf-Cruz A, Magaña JJ, Granados J, Quezada R, Revilla MC, Martínez-Salas S, Xihuitl S, Martínez de la Escalera G, Díaz-Badillo A, et al. Mexican mestizo population sub-structure: effects on genetic and forensic statistical parameters. *Mol Biol Rep.* 2012; 39: 10139–56. doi: 10.1007/s11033-012-1888-1.
40. Wacholder S, Rothman N, Caporaso N. Population stratification in epidemiologic studies of common genetic variants and cancer: quantification of bias. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1151–8.
41. Divers J, Redden DT, Carroll RJ, Allison DB. How to estimate the measurement error variance associated with ancestry proportion estimates. *Stat Interface.* 2011; 4: 327–37. doi: 10.4310/SII.2011.v4.n3.a7.

Tabla 1. Características seleccionadas de la población de estudio de acuerdo a la condición de caso y control.

Características	Casos n= 322 (%)	Controles n= 628 (%)	RM ^a	IC 95%	Valor <i>p</i>
Lugar de nacimiento ^b					
Ciudad de México	167 (52.2)	413 (65.9)	1.00	-	-
Sur	25 (7.8)	43 (6.9)	1.41	0.83-2.39	0.20
Central-Oeste	29 (9.1)	49 (7.8)	1.44	0.87-2.36	0.15
Central-Este	71 (22.2)	90 (14.4)	1.92	1.33-2.76	< 0.01
Norte	11 (3.4)	16 (2.5)	1.67	0.76-3.68	0.20
Este	17 (5.3)	16 (2.5)	2.61	1.29-5.29	< 0.01
Escolaridad					
Primaria	154 (47.8)	282 (44.9)	1.00	-	-
Secundaria	48 (14.9)	156 (24.8)	0.58	0.39-0.85	< 0.01
Preparatoria	58 (18.0)	120 (19.1)	0.92	0.63-1.34	0.66
Licenciatura o más	62 (19.3)	70 (11.2)	1.67	1.12-2.49	< 0.01
Estado civil ^c					
Unidos vs. No unidos	245 (76.1)	498 (79.3)	0.84	0.61-1.15	0.27
Antecedentes familiares de CP ^d					
Si vs. No	33 (10.2)	17 (2.7)	4.25	2.32-7.79	< 0.01
Antecedentes de enfermedades crónicas					
Si vs. No	189 (58.9)	264 (42.0)	1.95	1.48-2.57	< 0.01
Antecedentes de ITS					
Si vs. No	79 (24.6)	71 (11.3)	2.55	1.79-3.64	< 0.01
Antecedentes de Gonorrea					
Si vs. No	62 (19.3)	37 (5.9)	3.80	2.47-5.86	< 0.01
Número de parejas sexuales ^e					
≤2	74 (23.4)	207 (33.5)	1.00	-	-
3-6	94 (29.8)	219 (35.4)	1.22	0.85-1.75	0.28
>6	148 (46.8)	192 (31.1)	2.18	1.55-3.07	< 0.01
Tabaquismo ^f					
No fumador	109 (33.9)	211 (33.6)	1.00	-	-
A	184 (57.1)	371 (59.1)	0.97	0.72-1.29	0.81
B	29 (9.0)	46 (7.3)	1.20	0.71-2.02	0.49
Actividad física ^g					
Ninguna	47 (14.6)	63 (10.0)	1.00	-	-
A	80 (24.8)	116 (18.5)	0.95	0.59-1.53	0.84
B	177 (55.0)	405 (64.5)	0.59	0.39-0.90	0.01
C	18 (5.6)	44 (7.0)	0.58	0.30-1.13	0.11

^a Razón de momios (RM) ajustada por edad al momento de la entrevista.

^b Lugar de nacimiento: Ciudad de México (Ref.). Sur: Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo y Yucatán. Central Oeste: Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco y Michoacán. Central Este: Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala. Norte: Chihuahua, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Zacatecas, Baja California, Baja California Sur, Sinaloa, Sonora, Nayarit, Nuevo León y Tamaulipas. Este: Veracruz y Tabasco.

^c Unidos: casados y unión libre.

^d Historia familiar de cáncer de próstata (CP) en familiares de primer grado.

^e A lo largo de la vida.

^f Condición de fumador: Patrón A: Sujetos que fumaron poco pero constantemente. Patrón B: Sujetos que incrementaron el consumo de cigarrillos a partir de los 30 años.

^g Actividad física: Trayectoria A: Hombres que realizaron actividad física intensa en la adolescencia y disminuyó a lo largo de la vida. Trayectoria B: Actividad física baja pero constante a lo largo de la vida. Trayectoria C: Mayor actividad física pero constante a lo largo de la vida.

Tabla 2. Distribución de los genotipos y alelos del polimorfismo rs 10993994 en el gen MSMB, de acuerdo a la condición de caso y control.

Polimorfismo rs10993994	Casos n= 322	Controles ^a n= 628	RM ^b	IC 95%	RM ^c	IC 95%
Alelos						
C	443 (68.8)	864 (68.8)	1.00	-	1.00	-
T	201 (31.2)	392 (31.2)	1.00	0.81-1.23	1.02	0.82-1.25
Modelo Codominante						
CC	160 (49.7)	314 (50.0)	1.00	-	1.00	-
CT	123 (38.2)	236 (37.6)	1.03	0.77-1.38	1.08	0.80-1.45
TT	39 (12.1)	78 (12.4)	0.97	0.63-1.49	0.98	0.63-1.52
Modelo Dominante						
CC	160 (49.7)	314 (50.0)	1.00	-	1.00	-
CT+TT	162 (50.3)	314 (50.0)	1.02	0.78-1.33	1.05	0.80-1.39
Modelo Recesivo						
CC+CT	283 (87.9)	550 (87.6)	1.00	-	1.00	-
TT	39 (12.1)	78 (12.4)	0.96	0.63-1.44	0.95	0.62-1.44

^a Equilibrio de Hardy-Weinberg entre los controles ($\text{Chi}^2 = 9.78$, $p=0.002$).

^b Razón de momios (RM) ajustada por edad al momento de la entrevista.

^c Modelo ajustado por edad al momento de la entrevista, lugar de nacimiento, historia familiar de CP.

Tabla 3. Asociación entre el rs10993994 y CaP en los diferentes modelos de heredabilidad y por alelos, según la agresividad medida por la Escala de Gleason.

Polimorfismo rs10993994	Controles (n=628)	Gleason ≤ 6			Gleason sólo 7			Gleason ≥ 8		
		Casos (n=82)	RM ^a	IC 95%	Casos (n= 114)	RM ^a	IC 95%	Casos (n=116)	RM ^a	IC 95%
Alelos										
C	864	116	1.00	-	160	1.00	-	156	1.00	-
T	392	48	0.93	0.64-1.34	68	0.94	0.68-1.28	76	1.13	0.83-1.55
Modelo										
Codominante	314	40	1.00	-	63	1.00	-	54	1.00	-
CC	236	36	1.29	0.79-2.11	34	0.74	0.46-1.17	48	1.38	0.88-2.16
CT	78	6	0.59	0.24-1.47	17	1.06	0.58-1.93	14	1.07	0.55-2.08
TT										
Modelo Dominante										
CC	314	40	1.00	-	63	1.00	-	54	1.00	-
CT+TT	314	42	1.10	0.69-1.77	51	0.82	0.54-1.24	62	1.30	0.85-1.97
Modelo Recesivo										
CC+CT	550	76	1.00	-	97	1.00	-	102	1.00	-
TT	78	6	0.53	0.22-1.28	17	1.19	0.67-2.12	14	0.92	0.49-1.73

^a Razones de momios (RM) de modelos ajustados por edad al momento de la entrevista, lugar de nacimiento, historia familiar de CP.

Tabla 4. Asociación entre el rs10993994 y CaP en los diferentes modelos de heredabilidad y por alelos, según la edad al momento del diagnóstico.

Polimorfismo rs10993994	CaP de inicio temprano				CaP inicio tardío		
	Controles (n=628)	Casos (n=55)	RM ^a	IC 95%	Casos (n=267)	RM ^a	IC 95%
Alelos							
C	864	72	1.00	-	371	1.00	-
T	392	38	1.39	0.87-2.22	163	1.00	0.79-1.26
Modelo Codominante							
CC	314	26	1.00	-	134	1.00	-
CT	236	20	0.96	0.48-1.91	103	1.15	0.83-1.59
TT	78	9	2.44	0.95-6.26	30	0.89	0.55-1.45
Modelo Dominante							
CC	314	26	1.00	-	134	1.00	-
CT+TT	314	29	1.19	0.64-2.25	133	1.08	0.80-1.46
Modelos Recesivo							
CC+CT	550	46	1.00	-	237	1.00	-
TT	78	9	2.49	1.02-6.05	30	0.84	0.53-1.34

^a Razones de momios (RM) de modelos ajustados por edad al momento de la entrevista, lugar de nacimiento, historia familiar de CP.

Tabla 5. Características seleccionadas de la población de estudio de acuerdo a la distribución alélica del polimorfismo rs10993994 en los controles.

Características	Alelos		Valor p^a
	C n= 863	T n= 391	
Lugar de nacimiento ^b			
Ciudad de México	558 (64.7)	268 (68.5)	0.02
Sur	69 (8.0)	17 (4.3)	
Central-Oeste	59 (6.8)	39 (10.0)	
Central-Este	135 (15.6)	45 (11.5)	
Norte	20 (2.3)	12 (3.1)	
Este	22 (2.6)	10 (2.6)	
Antecedentes familiares de CP ^c			
Si vs. No	23 (2.7)	11 (2.8)	0.88
Antecedentes de enfermedades crónicas	353 (40.9)	175 (44.6)	0.21
Si vs. No			
Antecedentes de ITS			
Si vs. No	100 (11.6)	42 (10.7)	0.66
Antecedentes de Gonorrea			
Si vs. No	53 (6.1)	21 (5.4)	0.59
Número de parejas sexuales ^d			
≤2	280 (33.0)	134 (34.6)	0.70
3-6	299 (35.2)	139 (35.9)	
>6	270 (31.8)	114 (29.5)	
Tabaquismo ^e			
No fumador	298 (34.5)	124 (31.6)	0.61
A	504 (58.3)	238 (60.7)	
B	62 (7.2)	30 (7.7)	
Actividad física ^f			
Ninguna	93 (10.8)	33 (8.4)	0.57
A	161 (18.6)	71 (18.1)	
B	552 (63.9)	258 (65.8)	
C	58 (6.7)	30 (7.7)	

^a Test Chi-².

^b Lugar de nacimiento: Ciudad de México (Ref.). Sur: Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo y Yucatán. Central Oeste: Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco y Michoacán. Central Este: Hidalgo, Estado de México, Morelos, Puebla, Querétaro y Tlaxcala. Norte: Chihuahua, Coahuila, Durango, San Luis Potosí, Zacatecas, Baja California, Baja California Sur, Sinaloa, Sonora, Nayarit, Nuevo León y Tamaulipas. Este: Veracruz y Tabasco.

^c Historia familiar de cáncer de próstata (CP) en familiares de primer grado.

^d A lo largo de la vida.

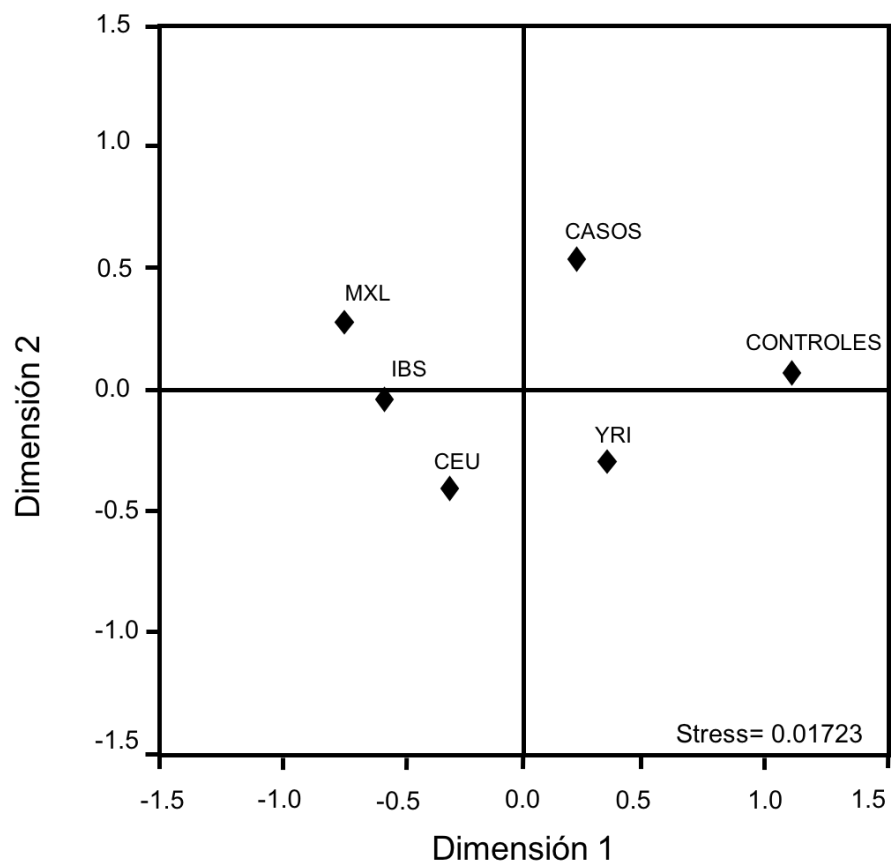
^e Condición de fumador: Patrón A: Sujetos que fumaron poco pero constantemente. Patrón B: Sujetos que incrementaron el consumo de cigarrillos a partir de los 30 años.

^f Actividad física: Trayectoria A: Hombres que realizaron actividad física intensa en la adolescencia y disminuyó a lo largo de la vida. Trayectoria B: Actividad física baja pero constante a lo largo de la vida. Trayectoria C: Mayor actividad física pero constante a lo largo de la vida.

Tabla 6. Frecuencia de los haplogrupos identificados en los hombres con cáncer de próstata de inicio temprano.

Región Geográfica	Haplogrupos	n	Frecuencia %
Nativa americana	Q	17	34.69
	G2a		
Europea	I2b1	18	36.73
	R1b		
	E1b1b		
	J1		
Norte de África y Medio-Oeste	J2a1 x J2a1-bh	12	24.50
	J2a1h		
	J2b		
	T		
Sur de Asia	L	1	2.04
Norte de Eurasia	N	1	2.04
Total		49	100%

Figura 1. Diagramas de escala multidimensional del polimorfismo *MSMB-rs10993994* en casos, controles y poblaciones ancestrales relacionadas.



CEU: Residentes de Utah con ascendencia de Europa occidental y nororiental de la colección CEPH CEU; **IBS:** Población ibérica en España; **MXL:** Ascendencia Mexicana en Los Ángeles, California; **YRI:** Yoruba en Ibadan, Nigeria.