

Artículo de revisión

El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento

Gutiérrez-Ortega R.C. (1), Sánchez-Soto J.E. (1), Gaona-Bernal J. (1), Absalón-Constantino A.E. (2), Herrera-Rodríguez S.E.(1).

(1) Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C. Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica, (2) Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, unidad Tlaxcala.

Resumen

El cáncer de próstata es el tumor maligno más común en población masculina, más del 65% del cáncer de próstata se diagnóstica en hombres mayores de 65 años y se ubica entre las principales causas de muerte, sin embargo, esta enfermedad se puede prevenir o detectar en etapas tempranas a través de exámenes anuales, como: el estudio de antígeno prostático específico, tacto rectal y ultrasonido. El tratamiento para este tipo de cáncer sigue siendo invasivo y con múltiples efectos adversos como: fatiga, pérdida de cabello, náuseas, pérdida de apetito y, en consecuencia, peso corporal. En los últimos años, la investigación en los tratamientos para combatir el cáncer se ha enfocado en hacerlos más específicos, sensibles y efectivos, y evitando los efectos adversos, es aquí donde los virus han sido utilizados como una alternativa para tratar algunos tipos de cáncer. La viroterapia oncolítica tiene como característica la especificidad de la célula tumoral de forma natural o como una consecuencia de la adaptación del virus para propagarse en células tumorales humanas. Más aún, la ingeniería genética ha permitido modificar estos virus oncolíticos para mejorar su capacidad oncolítica y/o selectividad por su blanco celular. Esta revisión se centra en el virus de la enfermedad de Newcastle como viroterapia oncolítica para el cáncer de próstata y las modificaciones genéticas que se le han realizado para incrementar, vigilar y evaluar su actividad oncolítica.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Virus oncolítico, Virus de la enfermedad de Newcastle.

Abstract

Prostate cancer is the most common type of cancer found in males. More than 65% of prostate cancer cases are diagnosed in men over the age of 65, been this disease among the leading causes of death. Although this disease can be prevented or detected in early stages through

annual exams such as: prostate specific antigen study, rectal examination and ultrasound. At date, the treatment for this type of cancer continues to be invasive and with multiple adverse effects such as: fatigue, hair loss, nausea, loss of appetite and consequently body weight. In recent years, research into cancer treatment has focused on making it more specific, sensitive and effective that has fewer adverse effects. In these sense, viruses have been used as an alternative to treat some types of cancer. In which oncolytic virotherapy based in virus has the characteristic by the specifically infection of tumor cell naturally or because of the adaptation of the virus to propagate in human tumor cells. In addition, these oncolytic viruses can be modified by genetic engineering to improve their oncolytic capacity and/or its selectivity for some cellular target. This review focus on the Newcastle virus disease and its potential in oncolytic virotherapy for treatment of prostate cancer, and to mention some genetic modifications that have been made to increase, monitor and evaluate its oncolytic activity.

Introducción

El cáncer es una enfermedad potencialmente mortal, que puede afectar a todos los órganos y tejidos, es un importante problema de salud pública que puede afectar a cada individuo. A nivel mundial, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad. Aproximadamente 14 millones de personas en todo el mundo son diagnosticadas con cáncer cada año y cerca de 8 millones de personas mueren de esta enfermedad anualmente.¹ Los principales cánceres en adultos incluyen el cáncer de pulmón, mama, próstata y colorrectal.²

Los principales factores que han sido asociados con padecer cáncer son: a) La genética (herencia): Se ha encontrado una asociación en personas con antecedentes

familiares de cáncer,³ b) La edad: La incidencia de cáncer se ha asociado significativamente con la edad en los adultos a partir de los 40 años,⁴ c) El sexo: Los hombres están en mayor riesgo de desarrollar cáncer en comparación con las mujeres,⁵ d) La raza: Otro factor importante para el desarrollo del cáncer; antes de los 40 años de edad, los blancos no hispanos; y, después de los 40 años de edad, afroamericanos/negros tienen la mayor incidencia,⁶ e) Otros factores de riesgo incluyen: El estilo de vida, como: el uso del tabaco, la obesidad y la falta de ejercicio y factores ambientales como la exposición excesiva al sol (radiación) durante la infancia⁷ y las infecciones con algunos virus, como el virus del papiloma humano (VPH), el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus Epstein-Barr (EBV).⁸

Esta revisión se enfoca en los tratamientos tradicionales para el cáncer de próstata y en la viroterapia como alternativa de tratamiento, en la primera parte se revisa y discute los tratamientos basados en quimioterapia y radioterapia, así como en la cirugía, y en la segunda parte se revisa los tratamientos basados en virus oncolíticos y el posible uso del virus de la enfermedad de Newcastle para tratar este cáncer.

CÁNCER

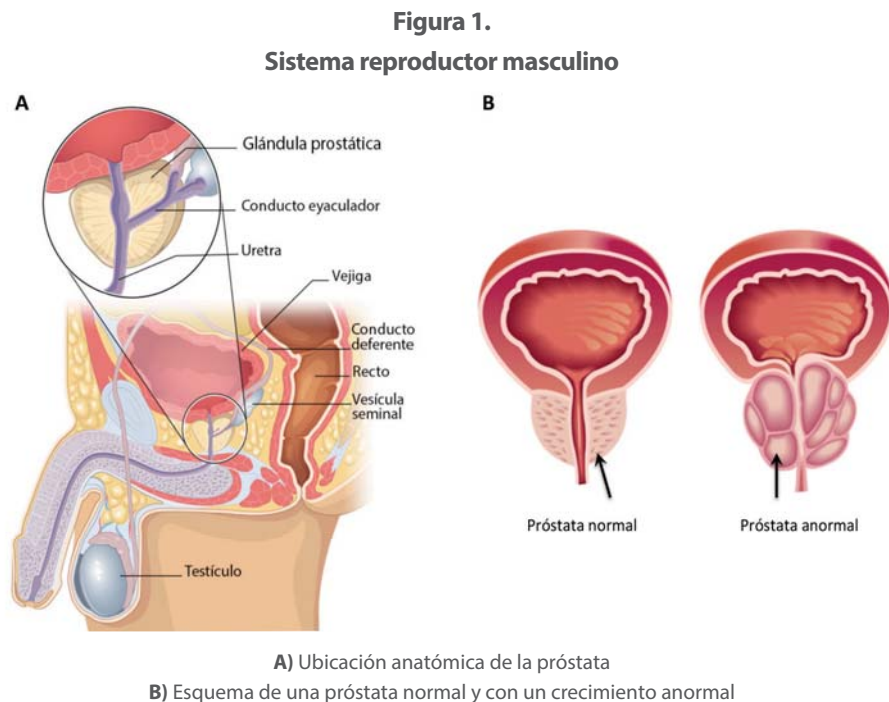
El cáncer es el crecimiento tisular anormal, debido a que las células se dividen de manera relativamente

autónoma e incontrolada, generando así un aumento progresivo del número de células donde la masa resultante de tejido en crecimiento se denomina tumor.⁹ Al tumor que continúa creciendo y se hace progresivamente más invasivo se le llama maligno; el término cáncer se refiere entonces a los tumores malignos.¹⁰ La desregulación de la división celular incontrolada se ha relacionado con la activación de algunos genes denominados oncogenes y/o por la alteración de otros tipos de genes supresores de tumores; aproximadamente 140 genes supresores de tumores y oncogenes han sido identificados en algunos tipos de cáncer.¹¹

Se denomina, cáncer de próstata (CaP), al crecimiento anormal de células malignas en los tejidos de la próstata (Instituto Nacional del Cáncer).¹² El cáncer de próstata es un tumor maligno que empieza a crecer en la glándula prostática y que en sus etapas iniciales no presenta síntomas específicos.

Cáncer de Próstata (CaP)

La próstata es una glándula del sistema reproductivo de los hombres, está situada debajo de la vejiga, enfrente del recto y rodea parte de la uretra, tiene aproximadamente el tamaño de una nuez; la función principal de la próstata es la de producir el líquido prostático que se une al semen para proteger a los espermatozoides y aumentar la fertilidad (Figura 1A).



Fuente: (Tomada y modificada) de www.cdc.gov/spanish/cancer/prostate/basic_info/what-is-prostate-cancer.htm.

La próstata se compone de diferentes poblaciones celulares; presenta células epiteliales llamadas lumbales, una red de células fibromusculares, una red vascular endotelial y una variedad de células inmunes. Todas estas células están distribuidas en tres zonas estructurales; Una zona central, contiene el tubo ductal y que va desde la vesícula seminal hasta donde se encuentra con la uretra. La zona periférica, situada en la parte posterior de la glándula, en esta región es donde se presenta la mayoría del cáncer, y una zona de transición, localizada debajo de la vejiga y rodea la uretra (Figura 1B).¹³

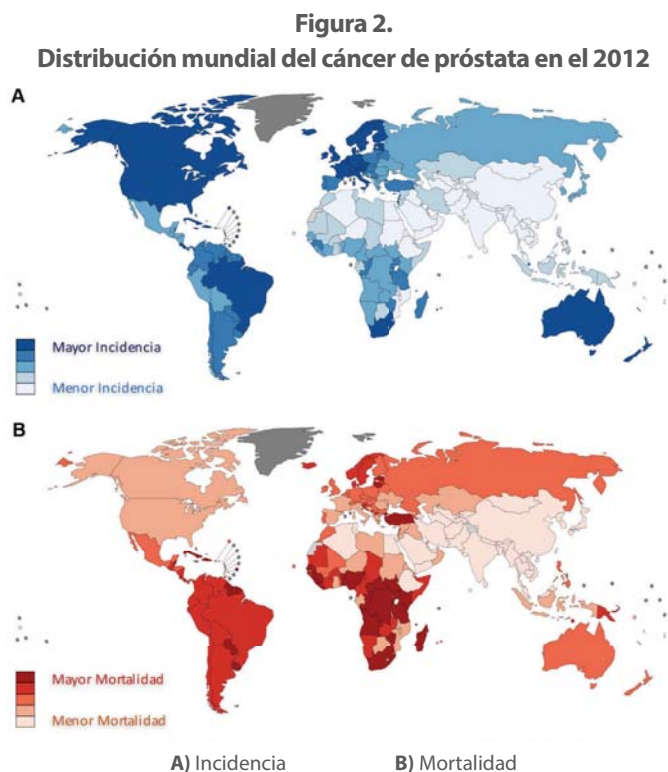
El cáncer de próstata se caracteriza por una hiperproliferación de células lumbales, pérdida de la capa basal, descomposición de la membrana basal, infiltración de células inmunitarias y reactividad estromal. Las investigaciones sobre el mecanismo por el cual se produce esta hiperproliferación de células lumbales sugieren que un evento de transformación en una célula luminal es afectada por un gen oncogénico o un gen de supresión tumoral o pueden ser ambos, posteriormente la célula se divide y produce una célula que contiene dicha alteración con un potencial para seguir propagándose hasta formar un tumor, el cual eventualmente se convierte en cáncer. La heterogeneidad encontrada en el cáncer se debe a que cada célula hija es capaz de obtener y acumular nuevas mutaciones diferentes a la célula de origen.¹³

Epidemiología

Incidencia y mortalidad del CaP a nivel mundial

De todos los tipos de cáncer diagnosticados en hombre y mujeres, el CaP representa el 15%, GLOBOCAN en su informe del año 2012 reporta 31.1 casos por cada 100,000 habitantes. De estos reportes, se puede observar que el número de casos que se han diagnosticado de CaP a nivel mundial se incrementa cada año. En el año 2008 se registraron aproximadamente 914,000 casos, mientras que en el año 2012 se reportaron 1.1 millones de casos nuevos, esto equivalente a un aumento del 20% en 4 años. La tasa de incidencia varía de región en región, por ejemplo, la incidencia y prevalencia del CaP en Nueva Zelanda y América del Norte es alta (111.6 y 92.7 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente), al contrario del sur de Asia donde existe un menor número de casos, (4.5 por cada 100,000 habitantes, Fig. 2A)¹⁴.

A pesar de todos los avances médicos, la mortalidad por CaP sigue siendo un problema importante a nivel mundial. En el año 2012, se estimaron 307,000 muertes causadas por dicha patología, siendo así, la quinta causa de muerte por cáncer en la población total. No obstante, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. La tasa de mortalidad más alta predominó en las poblaciones del Caribe y África subsahariana con 29 casos y 19 a 24 casos respectivamente, mientras que en Asia la tasa de mortalidad es baja, 2.9 casos por cada 100,000 hombres lo que correlaciona con los datos de incidencia (GLOBOCAN 2012. Fig. 2B).¹⁴

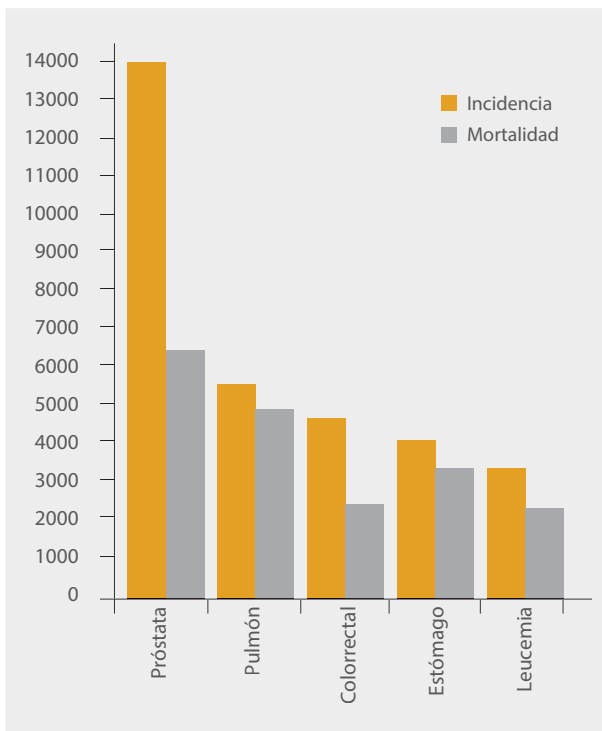


Fuente: (Tomada y modificada) de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

Incidencias y Mortalidad en México

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, refiere que en el 2012 se diagnosticaron aproximadamente 14,000 casos nuevos de CaP en México, de las que GLOBOCAN reportó alrededor de 6,000 muertes causadas por esta enfermedad (Figura 3).¹⁵ Mientras que el IMSS reportó en el 2013 una tasa de mortalidad de 6 defunciones por cada 100,000 hombres a causa de dicha patología.¹⁶

Figura 3.
Incidencia y Mortalidad en México de los principales tipos de cáncer



Fuente: (Figura tomada y modificada) de GLOBOCAN.

Diversos estudios predicen que la incidencia, la prevalencia y la mortalidad del CaP seguirán incrementándose, debido a factores como el estilo de vida, la dieta, la actividad física, factores ambientales y el tabaquismo. Cabe mencionar que esta enfermedad ésta directamente relacionada con la edad del paciente, el subsecuente incremento en la esperanza de vida y, por ende, el envejecimiento de la población global, favorecerá a que la incidencia, la prevalencia y la mortalidad se vean incrementados.¹⁷ Actualmente el 75% de los casos se diagnóstica principalmente en hombres mayores de 65 años o más.¹⁸

Tratamiento

El reto de los tratamientos no es sorprendente, ya que el cáncer, sin importar el tipo, se trata de sistemas biológicos genéticamente inestables y complejos con una gran capacidad de adaptarse y prosperar en entornos a menudo difíciles y cambiantes.

El tratamiento adecuado para el paciente depende de la etapa en la que se encuentre. Algunas personas sólo reciben un solo tratamiento, sin embargo, la mayoría recibe una combinación de tratamientos, como cirugía con quimioterapia o radioterapia.

La cirugía, también conocida como prostatectomía radical, además de tratamiento se utiliza para diagnosticar y determinar la etapa del cáncer. La elección de este tratamiento es cuando el CaP se encuentra localizado, teniendo como fin la extirpación por completo del tumor.¹⁹

La radioterapia es un tratamiento complementario a la prostatectomía (siempre que el cáncer no se haya expandido de la glándula prostática) e involucra una alta dosis de radiación en la próstata generando un daño en los genes de las células que se encuentra en división activa (sean o no tumorales), evitando su crecimiento y división celular. Como se mencionó anteriormente, las células tumorales tienden a dividirse rápidamente y sin control, por lo que la radioterapia generalmente destruye a las células cancerosas.²⁰

En cuanto a los quimioterapéuticos, estos van dirigidos a las células durante sus diferentes etapas del ciclo celular. El docetaxel que es un fármaco usualmente utilizado contra CaP, el cual ejerce su acción inhibiendo la mitosis para así detener la formación de nuevas células.²¹

Cuando el CaP se encuentra ya en una etapa avanzada, la terapia de elección es la privación de andrógenos (TDA) mediante la castración química o quirúrgica, lo que conlleva a reducir los niveles de testosterona (tomando en cuenta que las células tumorales dependen de estas hormonas para su crecimiento). Desafortunadamente, el 80% de los pacientes que recibieron la terapia de supresión hormonal, reincide, pero ya en un estadio al que se le conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).¹⁹

En cuanto a los tratamientos tradicionales ya mencionados (cirugía, radioterapia y quimioterapia)

son poco selectivos, puesto que no diferencian entre las células sanas y las tumorales, lo que significa que las células sanas también son dañadas causando efectos secundarios. Aunado a esto, estos tratamientos son temporalmente efectivos, al no ser específicos en la progresión de CaP, e invariablemente existe progresión y metástasis a varios órganos como los nódulos linfáticos locales y principalmente a tejido esquelético, causando en consecuencia, el desarrollo de CaP letal, afectando

significativamente las tasas de supervivencia de los hombres con estadios de CaP avanzado.²¹

Tratamientos de acuerdo a la etapa del Cáncer

El cáncer de próstata cuenta con una amplia y diversa variedad de tratamientos que dependen del estado clínico, tipo de cáncer y etapa de avance en los pacientes. Se describen algunos en la tabla 1.

Tabla 1.
Principales terapias para el cáncer de próstata

TRATAMIENTO	DESCRIPCIÓN.	ETAPA
Cirugía	Prostatectomía radical: eficaz si no se ha propagado: se extirpa la glándula prostática, el tejido que rodea incluyendo vesículas seminales. Resección transuretral de la próstata (RTUP): utilizada mayormente en personas con hiperplasia prostática benigna (HPB) y para aliviar los dolores de cáncer avanzado.	Temprana y avanzada
Radioterapia	Utiliza rayos de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas eficaz cuando el cáncer esta solo en la glándula prostática,	Avanzada.
Crioterapia	Utiliza temperatura baja para congelar y destruir células cancerosas de la próstata.	Temprana, en tratamiento o incidencia.
Terapia hormonal (terapia de privación de andrógenos)	La mayoría de los pacientes con CaP responden inicialmente a la terapia de privación de andrógenos (TDA), ya que las células tumorales dependen de los andrógenos para su crecimiento.	Metástasis, permanente o incidencia, en tratamiento con radioterapia.
Quimioterapia	Medicamentos vía intravenosa u oral potencialmente.	Metástasis y junto con terapia hormonal.
Vacuna para el cáncer de próstata	Sipuleucel-T (provenge) estimula al sistema inmunológico para ayudar al ataque de células cancerosas.	Avanzado que no responde a terapia hormonal.
Prevención de propagación del CaP a los huesos	Biofosfonatos actúan disminuyendo la velocidad de células osteoclastos volviéndose hiperactivas cuando el cáncer se disemina a los huesos. Denosumab actúa como los bifosfonatos. Radiofármacos elementos radioactivos que abordan a los huesos.	Metástasis.

Fuente: Sociedad americana del cáncer. 2016 (<http://www.cancer.org/espanol/index>).

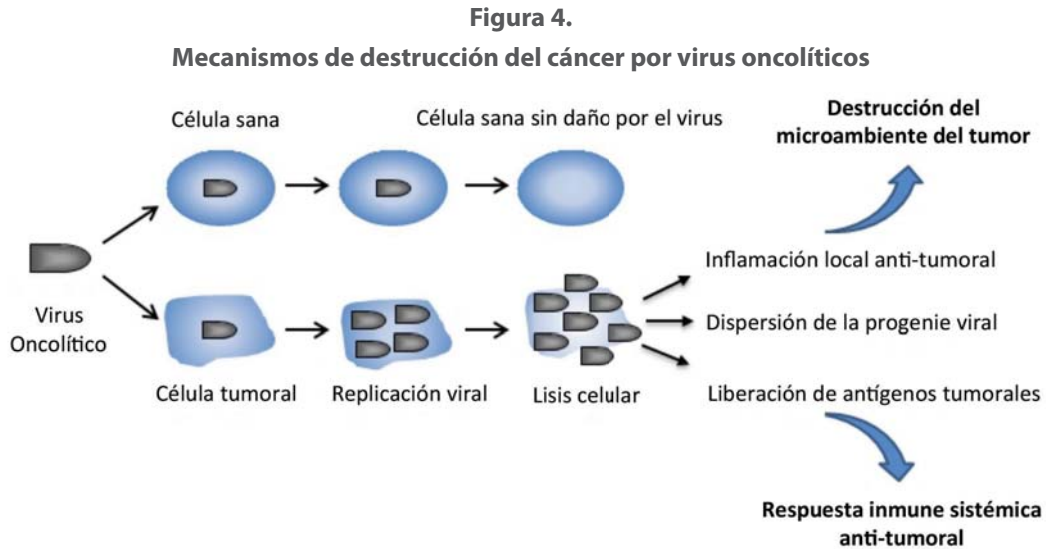
Los oncólogos desde hace algún tiempo han combinado en las terapias el uso de la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. A finales del siglo XX e inicios del siglo XXI, el arsenal terapéutico se ha

complementado usando la inmunoterapia para incidir en terapias específicas, mediante el uso de anticuerpos selectivos de tumores, la aplicación de citocinas o vacunas.²² Esta terapia se basa en los mecanismos

inmunitarios, los cuales están diseñados para ayudar a eliminar el tumor al revivir, iniciar o complementar la respuesta inmunitaria antitumoral, o al neutralizar vías inhibitorias.¹⁰ No obstante, aun con el uso de estas estrategias terapéuticas el CaP es un problema grave de salud.

Viroterapia

Los virus que se pueden utilizar para el tratamiento del cáncer se denominan, virus oncolíticos. Estos virus infectan selectivamente las células cancerosas e inducen la muerte celular a través de varios procesos que involucran la replicación viral y la activación el sistema inmune anti-cáncer (Figura 4).



Los mecanismos de eliminación selectiva del cáncer dependen del tipo virus utilizado para tratar el cáncer. A este tipo de terapia se le conoce como viroterapia.

Actualmente existen varios virus oncolíticos que se encuentran en desarrollo y se encuentran en diversas fases clínicas (Tabla 2).

Tabla 2.
Principales virus oncolíticos en desarrollo clínico

Nombre	Virus	Cáncer	Fase clínica
ONYX-015	Adenovirus 2/5	Cáncer de cabeza y cuello	II-III
		Cáncer de ovarios	I
		Tumores hepáticos primarios y secundarios	I-II
		Cáncer de páncreas	I
CV706	Adenovirus 5	Cáncer de próstata (órgano confinado)	I-II
CV787	Adenovirus 5	Cáncer de próstata (órgano confinado y metastásico)	I-II
G207	Herpes simple 1	Glioma maligno	I-II
NV 1020	Herpes simple 1/2	Carcinoma colorrectal Metástasis hepáticas	I
Vaccinia-GM-CSF	Vaccinia virus	Melanoma	I-II
PV701	Virus de la enfermedad de Newcastle	Cánceres sólidos avanzados	I

Los virus pueden tener de forma natural actividad oncolítica o, gracias a que actualmente realizar modificaciones genéticas en los virus es posible, se puede modificar a los virus para darle esa actividad y a los que ya la tienen incrementar la selectividad hacia las células tumorales, además de favorecer su capacidad de destrucción de células cancerosas, a través de los mecanismos de la lisis celular directa, apoptosis, autofagia y toxicidad celular,²³ esto sin afectar el tejido sano, lo que reduce a los efectos secundarios de las terapias actuales.

La utilidad como viroterapia surgió a inicios del siglo XX cuando a una mujer con diagnóstico cáncer de cuello uterino, le fue aplicada la vacuna contra la rabia posterior a la mordedura de un perro, los médicos observaron que el tumor se redujo considerablemente debido a que el virus de alguna manera lo desintegró paulatinamente, proyectando así a los virus como un agente de interés, con capacidad de destruir tumores al replicarse selectivamente en las células cancerosas; sentando las bases para realizar ensayos clínico.

En 1990, gracias al desarrollo de la ingeniería genética, se generaron algunos virus con propiedades oncolíticas, utilizando los virus vaccinia, herpes simple o el de la enfermedad de Newcastle.²⁴

Virus oncolíticos clínicamente evaluados

En octubre del 2015, la FDA por parte de los Estados Unidos y la EMA por parte de Europa, aprobaron el primer virus diseñado genéticamente para viroterapia en humanos, el cual induce una respuesta inmune contra el cáncer, llamado *talimogene laherparepvec* (T-VEC) para tratamiento en melanoma.²⁵

Algunas compañías hacen uso de la viroterapia, como el REOLYSIN (Respiratory Enteric Orphan Virus) de la compañía oncolytics Biotech, que se encuentran en ensayos clínicos, fase I y II, a fin de combatir diversos tipos de cáncer. Este virus ha mostrado ser seguro, pues los pacientes tratados, sólo tienen manifestaciones de síntomas similares a un cuadro clínico de gripa.

La aprobación de T-VEC para viroterapia, aunado a los diversos estudios recientes de virus en ensayos clínicos contra cáncer, pone en manifiesto la relevancia científica que proyectan al ser útiles en la resolución de un problema de salud importante y a través de una perspectiva tecnológica diferente y con bajos efectos secundarios.

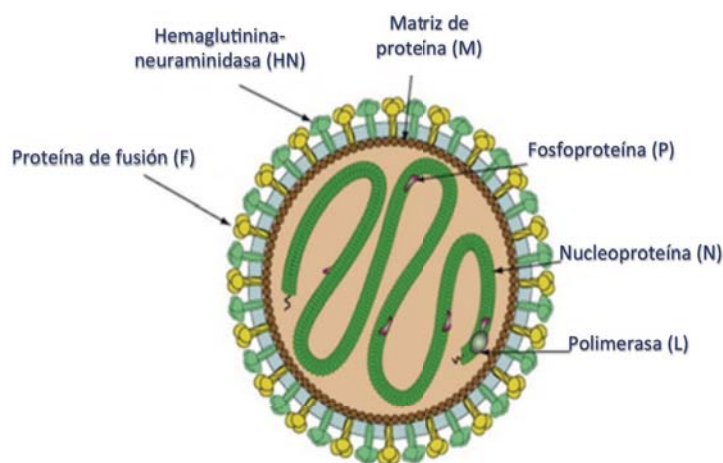
Virus de la enfermedad de Newcastle para tratar el CaP

El virus de la enfermedad de Newcastle (NDV) afecta a las aves produciendo la enfermedad de Newcastle, no obstante, a diferencia de los efectos adversos que tiene en el sector avícola, NDV posee tres propiedades que lo hacen factible para ser usado como tratamiento contra el cáncer en humanos: 1. Su selectividad natural por células tumorales, 2. La citotoxicidad antitumoral y, 3. Induce la inmunoestimulación.²⁶

El virus de la enfermedad de Newcastle es un virus de ARN de cadena sencilla en sentido negativo, es conocido por sus propiedades oncolíticas naturales sin ser patógeno para el ser humano, ha sido usado en la clínica desde 1950. El genoma típico de este virus consta de seis genes esenciales que codifican para las proteínas de la nucleocápside (N), la proteína de matriz (M), la fosfoproteína (P), la proteína de fusión (F), la proteína hemaglutinina-neuraminidasa (NH) y la proteína de la polimerasa (L)²⁶ (Fig. 5).²⁷

Figura 5.

Estructura de la partícula viral de NDV



Fuente: Tomada de <http://viralzone.expasy.org>

Se considera que la proteína F desempeña un papel importante en la virulencia de las cepas de NDV, puesto que ayuda en la entrada del virus a la célula huésped por la medio de la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática.²⁶ Este evento de fusión de membrana permite la entrada del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped, con lo cual, inicia la infección viral, a partir del genoma viral se generan los ARN mensajeros virales que codifican para las diferentes proteínas del virus. La replicación viral se da cuando se genera más ARN genómico, estos eventos dan como resultado más partículas virales que eventualmente pueden infectar a otras células.²⁶

Un NDV recombinante para CaP

Se han realizado modificaciones genéticas al NDV con la finalidad de potenciar su actividad antitumoral, sus propiedades citolíticas, fusogénicas y de inducir apoptosis en las células tumorales.²⁸

Actualmente tres cepas de NVD (MTH-68/H, NDV-HUJ y la PV701) están siendo utilizadas en ya fases clínicas I y II para terapia oncolítica en tumores.²⁹ Estos ensayos clínicos han mostrado que NDV es un agente seguro para viroterapia oncolítica en humanos, pues el efecto adverso más severo mostró síntomas de gripa moderada y conjuntivitis.³⁰

Conclusión

La diversidad y la heterogeneidad genética de las células de cáncer continuará siendo el reto más importante para el desarrollo de terapias eficaces contra el cáncer. La terapia ideal para tratar estas células tumorales se basaría en ser específica y eficiente, eliminando al tumor dejando intacto los tejidos sanos. Desafortunadamente, los tratamientos tradicionales utilizados en nuestro país son terapias incapaces de actuar específicamente en las células

tumorales, lo que provoca bajos efectos terapéuticos aunados a toxicidad para los tejidos sanos circundantes. La terapia dirigida hacia las células tumorales es un enfoque de tratamiento en evolución con una gran promesa en la mejora de la eficacia de las terapias contra el cáncer a través de agentes terapéuticos como los virus oncolíticos.

Durante las últimas décadas, la viroterapia ha sido evaluada ampliamente en ensayos clínicos y preclínicos contra el cáncer, esto gracias a las propiedades de los virus oncolíticos que les permiten replicarse, difundirse y destruir a las células tumorales sin dañar el tejido sano. Estos virus pueden matar a las células cancerosas a través de diversos mecanismos que incluyen la apoptosis, la autofagia, lisis directa, necrosis y la estimulación de la respuesta inmune. Ejemplo de estos virus oncolíticos es el NDV el cual ha sido utilizado como agente oncolítico el cual ha revelado resultados positivos como tratamiento contra el cáncer. Krishnamurthy y colaboradores demostraron que NDV se replicaba eficientemente en 4 diferentes tumores (adenocarcinoma de próstata, carcinoma cervical, adenocarcinoma colorrectal y carcinoma adenoescamoso de pulmón) induciendo la lisis y muerte celular. Por otra parte, Elankumaran y colaboradores evaluaron y comprobaron que un virus recombinante maximizaba los efectos oncolíticos contra las células tumorales de fibrosarcoma. Por lo tanto, la modificación genética de NDV da la oportunidad de mejorar e incrementar las propiedades líticas y selectivas, así como también, suprimir moléculas carcinogénicas que incidan en las células tumorales.

Los avances en la manipulación genética han permitido desarrollar virus recombinantes dirigidos selectivamente con el fin de destruir células tumorales, por ende, se han generado mejores expectativas para aquellos pacientes que se encuentran en situaciones en las que el cáncer resulta incurable.

Referencias bibliográficas

1. Blattman J N, Greenberg P D. Cancer Immunotherapy : 305, 200–205 (2004).
2. Rezaei N, Aalaei-Andabili SH, Kaufman HL. in *Cancer Immunology* 1–8 (Springer Berlin Heidelberg, 2015). doi:10.1007/978-3-662-44006-3_1
3. Langston DTK. Inherited predisposition to multiple myeloma. *Ther. Adv. Hematol.* 4, 291–297 (2013).
4. White MC, et al. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am. J. Prev. Med.* 46, S7–15 (2014).
5. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front. Genet.* 3, 268 (2012).
6. Baquet CR, Mishra SI, Commiskey P, Ellison GL, DeShields M. Breast cancer epidemiology in blacks and whites: disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J. Natl. Med. Assoc.* 100, 480–8 (2008).

7. Anand P, et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm. Res.* 25, 2097–2116 (2008).
8. Yuwanati M, Bhatnagar N, Mhaske S. Oncoviruses: An overview of oncogenic and oncolytic viruses. *Oncobiology and Targets* 2, 4 (2015).
9. Becker WB, KL, HJ. *El mundo de la célula.* (2006).
10. Owen JA, P J, SS. *Kuby Inmunología.* (2014).
11. Vogelstein B, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science* (80-.). 339, (2013).
12. ¿Qué es el cáncer? - National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>. (Accessed: 13th February 2017)
13. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 1863, 1238–1260 (2016).
14. GLOBOCAN 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/old/bar_site.asp?selection=24191&title=Prostate&sex=1&statistic=2&populations=6&window=1&grid=1&orientation=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute . (Accessed: 13th February 2017)
15. GLOBOCAN 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/old/bar_pop.asp?selection=126484&title=Mexico&sex=1&statistic=0&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&orientation=1&submit=Execute . (Accessed: 13th February 2017)
16. Cáncer de próstata. Available at: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-prostata>. (Accessed: 13th February 2017)
17. Hassanipour-Azgoni S, et al. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate Int.* 4, 118–124 (2016).
18. Shukla KK, et al. Recent scenario of microRNA as diagnostic and prognostic biomarkers of prostate cancer. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 1–10 (2016). doi:10.1016/j.urolonc.2016.10.019
19. Mendhiratta N, Lee T, Prabhu V, Llukani E, Lepor H. 10-Year Mortality after Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer in the Prostate-specific Antigen Screening Era. *Urology* 86, 783–788 (2015).
20. Eager RM, Nemunaitis J. Clinical development directions in oncolytic viral therapy. *Cancer Gene Ther.* 18, 305–317 (2011).
21. Engels FK, Verweij J. Docetaxel administration schedule: From fever to tears? A review of randomised studies. *Eur. J. Cancer* 41, 1117–1126 (2005).
22. Aldrich JF, et al. Vaccines and immunotherapeutics for the treatment of malignant disease. *Clin. Dev. Immunol.* 2010, (2010).
23. Wong HH, Lemoine NR, Wang Y. Oncolytic viruses for cancer therapy: Overcoming the obstacles. *Viruses* 2, 78–106 (2010).
24. Mahoney DJ, Stojdl DF, Laird G. Virus Therapy for Cancer. *Sci. Am.* 311, 54–59 (2014).
25. Ledford H. Cancer-fighting viruses win approval. *Nature* 526, 622–623 (2015).
26. Fournier P, Schirmacher V. Oncolytic Newcastle Disease Virus as Cutting Edge between Tumor and Host. *Biology (Basel)*. 2, 936–75 (2013).
27. ViralZone: Avulavirus. Available at: http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/84.html. (Accessed: 13th February 2017)
28. Zhao L, Liu H. Newcastle disease virus: A promising agent for tumour immunotherapy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 39, 725–730 (2012).
29. Laurie SA, et al. A Phase 1 Clinical Study of Intravenous Administration of PV701, an Oncolytic Virus, Using Two-Step Desensitization. *Clin. Cancer Res.* 12, 2555–2562 (2006).
30. Fournier P, Bian H, Szeberényi J, Schirmacher V. Oncolytic Viruses. 797, 177–204 (2012).