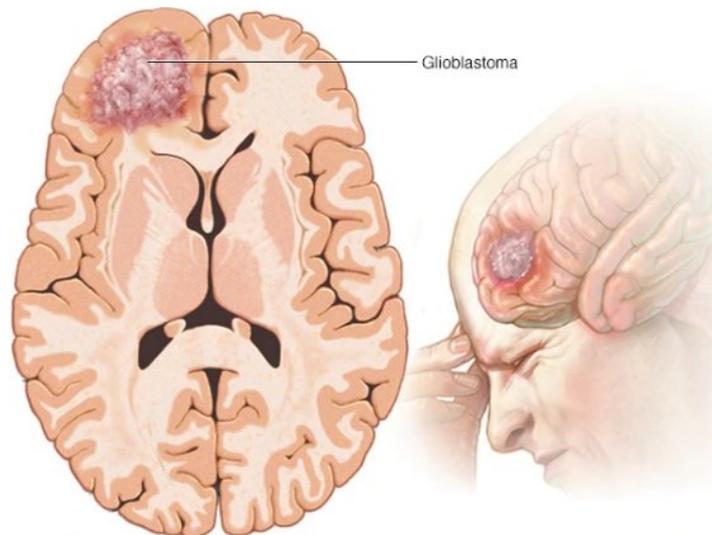


PAPEL PRONÓSTICO DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL GLIOBLASTOMA

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

CURSO 2019-2020



AUTORES

MELANIA ABIGAIL CHINEA TORRES
JUAN JOSÉ FALCÓN WEHBE

TUTOR

JOSÉ LUIS GONZÁLEZ MORA. DPTO: CIENCIAS MÉDICAS BÁSICAS, UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

COTUTOR

JULIO MANUEL PLATA BELLO. SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUCCIÓN	5
4. OBJETIVOS	10
4.1 Objetivo principal.....	10
4.2 Objetivos Secundarios.....	10
4.3 Hipótesis.....	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
5.1 Diseño del estudio	11
5.2 Sujetos de estudio.....	11
5.3 Variables del estudio	12
5.4 Recogida y procesado de datos	13
5.5 Tamaño muestral.....	13
5.6 Análisis de metilación de MGMT.....	13
5.7 Análisis de RPPA	14
5.8 Análisis de la secuenciación de RNA (RNASEQ).....	14
5.9 Variaciones en el número de copias de DNA y mutaciones de DNA.....	15
5.10 Análisis estadístico.....	15
6. RESULTADOS	17
6.1 Expresión del receptor de andrógenos y comparativa entre los grupos de alta y baja expresión del AR.....	17
6.2 Medición y comparativa del AR-score entre grupos con alta y baja expresión del AR- score	18
6.3 Evaluación pronóstica de la expresión del AR y AR-score	21
6.4 Análisis de correlación entre el AR-score y los datos de RPPA. Análisis GO	21
7 DISCUSIÓN	23
7.1 Efectos de los corticoides.....	24
7.2 Efectos de NDRG1 y CDK1 fosforiladas, PAI-1, Caveolina-1 y Caspasa-8 en GB.....	25
8. CONCLUSIONES	28
9. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO?	29
10. BIBLIOGRAFÍA	31
11. ANEXOS	35

1. RESUMEN

Introducción: El Glioblastoma (GB) es la neoplasia cerebral primaria más frecuente y presenta un mal pronóstico a pesar del tratamiento establecido, con una mediana de supervivencia de 15 meses. Por otro lado, el receptor de andrógenos (AR) regula diversas funciones en el sistema nervioso central y ciertos genes, que pueden verse asociados con el desarrollo tumoral. De hecho, se ha descrito en algunos estudios una alta expresión de AR en el GB, pero su papel no está completamente definido.

Objetivo: Valorar el papel pronóstico del receptor de andrógenos en términos de supervivencia general (SG).

Material y métodos: Estudio de carácter observacional retrospectivo, donde se empleó la base de datos de The Cancer Genome Atlas (TCGA), en la cual se incluye datos clínicos y moleculares para poder llevar a cabo dicho estudio. Así, se determinó una cohorte de 233 pacientes (92 mujeres; con una edad media de 59.7 y [SD=14.18]) y se conformó la base de datos definitiva, donde se analizó la expresión del AR (a nivel de proteínas) y la expresión de ARGs confirmados (a nivel de mRNA).

Resultados: Los pacientes con una alta expresión del AR presentaban un mejor pronóstico que aquellos con una baja expresión del AR (15.43 vs. 13.47 meses). Sin embargo, si tenemos en cuenta la actividad del AR (AR-score), los pacientes con una alto AR-score mostraron un peor pronóstico que aquellos con bajo AR-score (15.6 vs. 13.1 meses).

Conclusiones: La mayor expresión de AR supone un mejor pronóstico, por lo que la determinación del receptor y de los niveles de andrógenos podrían ser una nueva línea terapéutica en el tratamiento de estos pacientes, proporcionando una mayor supervivencia global.

PALABRAS CLAVE

Glioblastoma; Receptor de Andrógenos; AR-score; Supervivencia Global

2. ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma (GB) is the most common primary cerebral neoplasm and has a poor prognosis despite the established treatment, with a median survival of 15 months. On the other hand, the androgen receptor (AR) regulates various functions in the central nervous system and certain genes, which may be associated with tumor development. In fact, it has been described in some studies a high expression of AR in the GB, but its role is not fully defined.

Objective: Assess the prognostic role of the androgen receptor in terms of general survival (SG).

Material and methods: Retrospective observational study, where the database of The Cancer Genome Atlas (TCGA), which includes clinical and molecular data to be able to carry out such a study, was used. Thus, a cohort of 233 patients (92 women; with an average age of 59.7 and [SD=14.18]) was determined and the definitive database was formed, where the expression of AR (at the protein level) and expression of confirmed ARGs (at the mRNA level) was analyzed.

Results: Patients with high AR expression had a better prognosis than those with low AR expression (15.43 vs. 13.47 months). However, if we consider AR activity (AR-score), patients with a high AR-score showed a worse prognosis than those with low AR-score (15.6 vs. 13.1 months).

Conclusions: The greater expression of AR implies a better prognosis, so the determination of the receptor and the androgen levels could be a new therapeutic line in the treatment of these patients, providing greater overall survival.

KEYWORDS

Glioblastoma; Androgen Receptor; AR-score; Overall Survival

3. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma (GB) es el tumor cerebral maligno primario y del sistema nervioso central (SNC) más común, representando el 12-15% de todos los tumores intracraneales primarios y el 50-60% de los tumores de origen astrocitario (1,2). Se trata de un tumor de grado IV dentro de la clasificación general de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a su alto nivel de malignidad y agresividad, presentando un mal pronóstico con una media de supervivencia de 15 meses (3). Su incidencia se incrementa con la edad, sobre todo en la quinta y sexta décadas de la vida (edad media de diagnóstico en el GB primario de 62 años), mientras que su aparición en pacientes menores de 30 años es mucho menor. Además, presentan un mayor predominio en el sexo masculino (4).

La mayoría se desarrollan rápidamente de novo, sin evidencia de una lesión precursora maligna. De ahí que se puedan dividir en subtipos primarios y secundarios, ya que se desarrollan a través de diferentes vías genéticas, pudiendo afectar a pacientes en edades distintas y presentando diferencias en su presentación (5). El subtipo primario representa el 90-95% de los GBs, mientras que los secundarios se desarrollan a partir de tumores astrocíticos de bajo grado o astrocitomas anaplásicos, que progresan en el transcurso de 4-5 años, representando el 5-10% del total de GBs (4).

Una de las características más importantes en esta clasificación es la mutación del gen IDH1 e IDH2 (isocitrato deshidrogenasa 1/2), que se haya involucrada en el metabolismo energético y se asocia con los GBs secundarios (3). Así, teniendo en cuenta la presencia de mutaciones en los genes IDH1 e IDH2, se pueden diferenciar varios tipos: *Glioblastoma IDH-wildtype*, que supone la mayoría de glioblastomas primarios diagnosticados; *Glioblastoma IDH-mutant*; y *Glioblastoma NOS*, donde no es posible determinar si existen mutaciones en IDH (6).

Al mismo tiempo, la presencia de mutaciones en IDH se considera un biomarcador de buen pronóstico (4). Esta y otras alteraciones han permitido avanzar en el diagnóstico del GB y a su vez conocer el pronóstico. Por lo tanto, se considera como uno de los biomarcadores moleculares mejor estudiados con implicaciones pronósticas. Por otro lado, la metilación del promotor de la enzima Metil Guanina Metil Transferasa (MGMT) es otro biomarcador de buen pronóstico, sobre todo en GBs tratados con radioterapia o terapia con agentes alquilantes como la temozolamida. En estas situaciones, al encontrarse MGMT hipermetilado, no es capaz de reparar los daños producidos por las

terapias mencionadas previamente, lo que permite que estas actúen con mayor eficacia y se asocien con una mayor respuesta y supervivencia global. A su vez, la metilación de MGMT se halla asociada a un fenotipo hipermutador y a un defecto de la reparación de desapareamiento de bases (7).

Asimismo, la presencia de diferentes características histopatológicas y mutaciones, responsables de la iniciación y progresión de estos tumores, explica la gran heterogeneidad genética que exhiben (4,8,9). Por ello, existen clasificaciones complementarias como la realizada a partir de la información obtenida en The Cancer Genome Atlas (TCGA), la cual los divide en función de su expresión génica. Estos son el *subtipo proneural*, el *subtipo neural*, el *subtipo clásico* y el *subtipo mesenquimal* (tabla 1). En cualquier caso, los subtipos no son homogéneos y muchos tumores no encajan exactamente en alguno de ellos, pudiendo estar compuestos de varias subpoblaciones molecularmente distintas (7,10–12).

Tabla 1. Principales marcadores moleculares y subtipos de GB (Adaptación) (11,12)						
Marcador tumoral	Función del marcador	Subtipo Proneural	Subtipo Neural	Subtipo Clásico	Subtipo Mesenquimal	% de presentación
EGFR	Regulador celular: proliferación y señalización		+	+	+	34%
IDH1	Producción NADPH	+			+	12-20%
NF1	Regulador celular: proliferación y señalización				+	15-17%
PIK3CA	Regulador celular: proliferación y señalización	+				7-10%
PTEN	Regulador celular: proliferación y señalización	+		+	+	69%
TP53	Apoptosis	+			+	31-38%
CDKN2A P14	Regular ciclo celular	+		+		44%
PDGF	Regula crecimiento, división y angiogénesis	+		+		
MGMT	Reparar DNA					44%

CD44	Glicoproteína transmembrana para adhesión celular, matriz intercelular				+	alta
------	--	--	--	--	---	------

Como indicamos previamente, el GB es un tumor de mal pronóstico a pesar de la existencia de factores pronósticos positivos y de la existencia de un tratamiento estándar, consistente en cirugía seguida de un tratamiento adyuvante con radio-quimioterapia, ya que sólo un 5% de los pacientes con GB sobreviven a los 5 años del diagnóstico (13). En este sentido, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y marcadores pronósticos para el GB se hace crucial.

En 1983 fue descrita por primera vez la relación de los receptores sexuales con los tumores cerebrales, la cual establecía que tanto el receptor de estrógenos, como especialmente el de andrógenos, podían estar relacionados con el desarrollo de los diferentes tipos histológicos de los gliomas y el sexo de los pacientes (14). Estos receptores regulan diversas funciones en el sistema nervioso central y, además, son miembros de la familia de factores de transcripción activados por ligando, que es potencialmente oncogénica. Este hecho sugiere que podrían tener cierta relación con la patogénesis de tumores de estirpe glial (15). De hecho, es conocida su implicación en el desarrollo de tumores como el de próstata o mama, y las ventajas que ha supuesto el uso de la hormonoterapia como tratamiento (16,17). En el cáncer de mama se expresa un alto nivel de AR, cuya expresión tiene implicaciones importantes en el pronóstico y el tratamiento de este, ya que se relaciona con un menor riesgo de recurrencia y un índice superior de supervivencia global (SG) (18). También en el cáncer de próstata, donde la activación del AR conduce a una mayor proliferación, capacidad de migración e invasión de las células tumorales (19,20). Por todo ello, y debido a la gran morbimortalidad que ocasiona el glioblastoma a pesar del tratamiento existente, es plausible que la determinación de los niveles de receptor de andrógenos, así como la estimación de su actividad, podrían permitir un mayor entendimiento de la biología del GB y analizar la posible efectividad del uso del receptor de andrógenos como una posible futura diana terapéutica (15).

Así, tal y como se mencionó anteriormente, los receptores sexuales, y por lo tanto el receptor de andrógenos (AR), funcionan como factores de transcripción dependientes

de ligando que se unen a hormonas a través de su dominio de unión a ligando (LBD), para después unirse al DNA y regular la expresión de ciertos genes (elementos de respuesta a andrógenos). El principal andrógeno circulante es la testosterona, pero la dihidrotestosterona (DHT) es un metabolito más activo, siendo el que participa en los procesos biológicos (21). Al mismo tiempo, existen correguladores que modulan la actividad transcripcional del complejo receptor de andrógeno/DNA. Estos pueden ser coactivadores o correpresores (tabla suplementaria 1 y 2) (22). No obstante, el receptor de andrógenos presenta rutas de señalización no dependientes del DNA, las cuales se valen de segundos mensajeros, como ERK, MAPk y PI3K/akt para alcanzar su objetivo (23). A su vez, algunas de estas vías de señalización se hallan involucradas en el desarrollo de ciertos tumores como el cáncer de mama, donde la vía PI3K juega un papel en la resistencia antiestrogénica (22). Asimismo, PI3K constituye una de las vías de señalización más importante en el GB, mostrándose activa, sobre todo, en el subtipo proneural como consecuencia de la amplificación de genes de su ruta. Dicha vía está implicada en el crecimiento y la supervivencia celular, lo que favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y, por lo tanto, se activa frecuentemente como un conductor del cáncer. Es por ello que el papel de los receptores sexuales y su activación parecen tener una cierta implicación en el desarrollo del GB (24).

En efecto, el nivel de expresión y de actividad del receptor de andrógenos pueden verse alterados en algunos tumores. Todo esto, unido a la existencia de variaciones en la expresión de sus correguladores, puede promover el desarrollo de cáncer (25). De hecho, se ha demostrado que en biopsias realizadas a pacientes con GB aparecen unos niveles de expresión de AR superiores al cerebro sano (26,27). Esta diferencia se confirma en diversas bases de datos incluidas en el repositorio OncomineTM, donde además parece que exista una relación entre el nivel de expresión de AR y el grado histológico de los tumores gliales. Así, existe una mayor expresión en los tumores de mayor grado, destacando por lo tanto una sobreexpresión del AR en numerosas líneas celulares del glioblastoma (28). Además, Rodríguez Lozano DC et al (2019) exponen como la adición de testosterona in vitro, a través de la activación del AR, conduce a una mayor proliferación de las células neoplásicas, confiriéndoles una mayor capacidad de migración e invasión (29). Igualmente, hay que destacar que los niveles de testosterona parecen ser mayores en los pacientes que presentan gliomas si los comparamos con pacientes con otras enfermedades

neuroquirúrgicas (28), siendo otro dato característico la mayor incidencia de GBs en varones (4).

En definitiva, dada la relación de los receptores sexuales con los tumores, y la existencia de evidencias en la literatura donde se relacionan con los tumores cerebrales, cabría pensar que hubiese una relación entre el desarrollo del glioblastoma y la expresión y/o activación del receptor de andrógenos. De este modo, y debido a la baja supervivencia global de este, podría resultar de gran interés el estudio del papel que juegan los andrógenos y su receptor en la patogenia del GB.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Determinar el papel pronóstico en términos de supervivencia global de la expresión del receptor de andrógenos y su nivel de activación en pacientes con glioblastoma primario.

4.2 Objetivos Secundarios

- Comparar las características clínicas y moleculares entre pacientes con alta y baja expresión de AR.
- Comparar las características clínicas y moleculares entre pacientes con alta y baja actividad de AR.

4.3 Hipótesis

Basándonos en la relación existente entre los tumores cerebrales, como el GB, y los receptores sexuales, como el de andrógenos (14,15), pretendemos demostrar la existencia de una asociación entre el grado y velocidad de proliferación del glioblastoma, y los niveles de expresión y/o activación del receptor de andrógenos en términos de supervivencia global. Además, aunque existe un tratamiento estándar (13), la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas eficaces para mejorar el pronóstico, se hace necesaria debido a la actual poca supervivencia global de los pacientes con GB (3,13). Por ello, consideramos que la demostración de esta relación podría abrir un nuevo campo de investigación para futuras terapias más dirigidas y eficaces.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en un total de 233 pacientes con diagnóstico de GB cuyos datos analíticos y moleculares están disponible en el The Cancer Genome Atlas (TCGA), una base de datos con un registro de más de 11.000 pacientes que presentan diferentes procesos tumorales. Así, se realizó un análisis estadístico mediante la valoración tanto de la expresión como de la actividad del AR en término de supervivencia global.

5.2 Sujetos de estudio

Se incluyeron doscientos cuarenta y cuatro pacientes (94 mujeres; con una edad media de 59.5 años [SD=14.29]) de la base de datos del proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA).

Criterios de inclusión

- Pacientes con GB incluidos en la base de datos del TCGA.
- Pacientes cuyo GB fuera primario.
- Pacientes que presenten datos de expresión de proteínas.

Criterios de exclusión

- Pacientes con IDH1/IDH2 mutados.
- Pacientes cuyo GB había sido tratado previamente.

Por lo tanto, se determinó una cohorte de 233 pacientes (92 mujeres; con una edad media de 59.7 y [SD=14.18]) y se conformó la base de datos definitiva para el posterior análisis.

Las características clínicas y moleculares de los pacientes incluidos en el estudio se encuentran registradas en la tabla 2.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Local de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Tabla 2. Características clínicas y moleculares de los pacientes incluidos en el estudio.	
Edad	59.72 (SD=14.2)
Sexo (mujer:hombre)	92:141
Escala de rendimiento de Karnofsky < 80	60 (33.9%)
Tratamiento (Radioterapia + Temozolamida)	155 (66.8%)
Uso de Bevacizumab	48 (20.6%)
Uso de otro tratamiento	91 (39.1%)
Metilación del promotor MGMT	80 (40.4%)
Subtipo molecular (n=127)	
<i>Clásico</i>	27 (21.3%)
<i>Mesenquimal</i>	30 (23.6%)
<i>Proneural</i>	30 (23.6%)
<i>Neural</i>	40 (31.5%)
Fracción del genoma alterada	0.21 (SD=0.1)
Score de aneuploidía	8.21 (SD=5.5)
Recuento de mutaciones	82.25 (SD=460.0)
Variación en el número de copias del AR	
<i>Delección</i>	-
<i>Amplificación</i>	1 (0.5%)
Mutaciones del AR	-
Expresión proteica del AR (Z)	0.03 (SD=0.4)
AR-score (n=127)	-0.02 (SD=5.75)
Supervivencia global (meses)	14.73 [13.0 – 16.4]
AR: Receptor de andrógenos MGMT: O6 Metilguanina-DNA metil-transferasa SD: Desviación estándar	

5.3 Variables del estudio

Variable principal

- La variable principal de estudio fue el periodo de supervivencia global.

Variables secundarias

- Variables demográficas: edad y sexo.
- Variables clínicas: escala de Rendimiento de Karnofsky, tratamiento (uso de radioterapia, temozolamida, bevacizumab u otro tratamiento).
- Variables moleculares: metilación de MGMT, subtipos moleculares, fracción del genoma alterada, score de aneuploidía, recuento de mutaciones, variación en el número de copias del AR, mutaciones del AR, expresión proteica del AR y AR-score.

5.4 Recogida y procesado de datos

Para la obtención de los datos de la TCGA, se realizó la descarga a través de Firebrowse (<http://firebrowse.org/>) (versión de datos TCGA 28-01-2016). Como se mencionó anteriormente, solo se incluyeron los pacientes con datos de RPPA en el estudio. Aparte de los de RPPA, se descargaron e incluyeron en la base de datos otros datos, como datos clínicos, mutacionales, variaciones en el número de copias, datos de expresión de RNA y metilación (para determinación de la O6-metilguanina-DNA-metiltransferasa [MGMT]) de los pacientes seleccionados.

Además, conviene destacar que toda esta información no estaba disponible para todos los pacientes. Por otro lado, los detalles de la generación de estos datos están descritos en otras publicaciones (10,30).

5.5 Tamaño muestral

El muestreo se ha realizado por conveniencia seleccionando a aquellos pacientes de la base de datos del TCGA que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. En este sentido, se determinó una cohorte de 233 pacientes (92 mujeres; con una edad media de 59.7 y [SD=14.18]) conformándose así la base de datos definitiva.

5.6 Análisis de metilación de MGMT

De la cohorte de pacientes del TCGA que fueron incluidos en el presente estudio, se obtuvo que 198 pacientes presentaban la metilación de MGMT. De los cuales, en 102 se analizó el estado de metilación mediante la utilización de la plataforma Human Methylation 27 (HM27), y en 112 con la plataforma Human Methylation 450(HM450). Por otro lado, 2 pacientes (0.9%) presentaron datos provenientes de ambas plataformas. Por ello, en primer lugar se confirmó la ausencia de diferencias significativas entre ambas muestras calculando el p-valor mediante un test de t-student (30). Posteriormente, se combinaron los datos, realizando la media de los valores beta de las islas CpG de interés. Por otra parte, se determinó la metilación del estado de MGMT según lo descrito en otros trabajos (31). En resumen, se transformó los valores beta en valores M usando la siguiente fórmula:

$$\# M = \log_2 (\text{Beta}/(1-\text{Beta}))$$

Después calculamos el logit(y) empleando el modelo propuesto por Bady et al (2012), donde únicamente se tuvo en cuenta el valor M de dos islas CpG MGMT (cg12434587 and cg12981137):

$$\# \text{logit}(y) = 4,3215 + 0,5271 * \text{cg12434587} + 0,9265 * \text{cg12981137}$$

Según lo propuesto por Bady et al. (2012), el punto de corte para maximizar la suma de la sensibilidad y especificidad es de 0.358 (31), empleándose este para indicar los pacientes que mostraban o no metilación de MGMT.

5.7 Análisis de RPPA

Para obtener los datos de expresión proteica del AR se realizó el mismo procedimiento descrito anteriormente. Estos datos mostraron una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov; p=0.093), por lo que se incluyó en el análisis de regresión de COX univariado (ver más abajo). Además, se dicotomizó (utilizando la mediana) y se usó la expresión de AR para comparar grupos de baja ($\leq p50$) o alta ($> p50$) expresión del AR; mediante el uso de las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel – Cox.

Además de la expresión del AR, también se incluyeron el resto de datos de RPPA en la base de datos para identificar aquellas proteínas que mostrasen una correlación positiva o negativa con la actividad del AR.

5.8 Análisis de la secuenciación de RNA (RNASEQ)

Los datos de RNAseq estuvieron disponibles para 127 pacientes (54.5% de la cohorte de pacientes seleccionada), y fueron utilizados para dos procedimientos. En primer lugar, se usaron para extraer el perfil de expresión de un conjunto de genes para realizar una clasificación molecular. Por ello, tal como ha sido descrito en trabajos previos y en la introducción, existen diferencias en la expresión genética del glioblastoma que permiten su clasificación en los subtipos proneural, neural, clásico y mesenquimal (9,10). Así, empleando la lista de genes que se encuentran altamente expresados en cada subtipo (http://tcga-data.nci.nih.gov/docs/publications/gbm_exp/), se realizó un análisis de clúster jerárquico no supervisado (MORPHEUS - Broad Institute, <http://software.broadinstitute.org/morpheus/>), asignando a cada paciente a un subgrupo molecular (figura suplementaria 1).

En segundo lugar, con el fin de inferir la actividad del AR, se incluyó el perfil de expresión de genes de respuesta a andrógenos (ARGs) que han sido previamente validados (32). Más concretamente, se incorporó una lista de 13 genes que son inducidos por la activación del AR en las líneas celulares HPr-1AR (linaje de células prostáticas normales) y LNCaP (linaje de células prostáticas cancerígenas) (32) (tabla suplementaria 3). Para ello, se definió la actividad del AR mediante la cuantificación de la expresión compuesta de este conjunto de 13 genes en cada muestra. Al igual que en otros trabajos (33), se calculó un Z-score para la expresión de cada gen de cada muestra mediante la sustracción de la media acumulada de los valores de expresión de RNAseq y dividiendo por la desviación estándar acumulada. La actividad del AR (denominada aquí AR-score) para cada muestra es computada como la suma de los Z-scores de los ARGs seleccionados. El AR-score mostró una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov; $p=0.866$), siendo incluido en el análisis de regresión de Cox univariante. Del mismo modo, también se dicotomizó (empleando la mediana) y se utilizó la expresión del AR-score para comparar los grupos de bajo ($\leq p50$) y alto ($> p50$) AR-score, empleando las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de Mantel – Cox.

5.9 Variaciones en el número de copias de DNA y mutaciones de DNA

Se descargaron los archivos que incluían la información sobre la variación en el número de copias (CNV) y las mutaciones, tal y como se ha indicado anteriormente. Tras excluir a aquellos pacientes cuyos datos de RPPA no estuvieron disponibles, se estudiaron los 10 genes más comunes relacionados con cáncer que mostraron variaciones en el número de copias y/o mutaciones. Así, se identificaron aquellos genes (tablas suplementarias 2 y 3) de la cohorte entera de glioblastoma del TCGA, cuyo análisis se muestra en cBioPortal (<https://www.cbioportal.org/>). Se realizó un análisis comparativo de la distribución de esos eventos genéticos entre los dos grupos de expresión del AR y el AR-score. Además, se analizaron las CNVs y las mutaciones del AR.

5.10 Análisis estadístico

Se emplearon análisis estadísticos no paramétricos (U de Mann-Whitney para variables continuas y Chi-Cuadrado / Prueba exacta de Fisher para variables discretas) para identificar diferencias entre los grupos de baja y alta expresión del AR, al igual que entre los grupos de bajo y alto AR-score. Se consideró la significación estadística cuando $p\text{-valor} < 0.05$. Sin embargo, teniendo en cuenta el alto número de comparaciones durante

el análisis molecular, se utilizó un p-valor corregido para estas variables, empleando el método False Discovery Rate (FDR). Así, las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando $FDR < 0.1$.

Se realizaron análisis de regresión de Cox uni y multivariados, en los que se incluyeron variables clínicas y moleculares en el análisis univariado, y se añadieron al modelo multivariado aquellas con un p-valor < 0.05 . También, se utilizaron las pruebas de Mantel – Cox y de Kaplan-Meier para estudiar las diferencias de supervivencia global entre los grupos de diferente expresión de AR y AR-score. La significación estadística para el análisis de supervivencia se consideró cuando p-valor < 0.05 .

Finalmente, se realizó un análisis de correlación entre los datos RPPA y el AR-score de cada muestra. Las 5 proteínas que presentaron el coeficiente más alto de correlación (positivo o negativo) fueron estudiadas más profundamente. Además, se analizaron los genes que codifican estas proteínas mediante los datos compartidos por Gene Ontology (GO) en relación a los procesos biológicos en los que participan, empleando para ello elg:Profiler (<http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>).

6. RESULTADOS

6.1 Expresión del receptor de andrógenos y comparativa entre los grupos de alta y baja expresión del AR

Los datos de RPPA mostraron una expresión media normalizada del AR de 0.027(SD=0.38) en las muestras de glioblastoma. Como era de esperar, se observó una positiva pero moderada correlación entre los niveles de proteína y mRNA del AR (Coeficiente de Correlación de Spearman [CC] = 0.557; $p < 0.0001$). A su vez, no se identificaron diferencias en la expresión media del AR entre mujeres y hombres (0.047 vs. 0.015; $p = 0.670$).

Por otro lado, se realizó un análisis comparativo entre pacientes con una baja ($\leq p50$) y una alta ($> p50$) expresión del AR, empleando para ello la mediana ($p50 = 0.017$) de la expresión de proteína del AR. En el grupo de alta expresión del AR, los pacientes presentaron una tasa más elevada del estado de metilación de MGMT (33.0 vs. 47.5%; $p = 0.043$) (tabla 3), no identificándose ninguna otra diferencia significativa entre estos dos grupos (tabla 3).

Con respecto a la mediana de supervivencia global (SG) de cada grupo, los pacientes con una alta expresión del AR mostraron un mejor pronóstico que aquellos con una baja expresión del AR (15.43 vs. 13.47 meses). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó la diferencia estadística (Prueba de Mantel-Cox; $p = 0.124$) (tabla 3, figura 1).

Tabla 3. Análisis comparativo de las características clínicas y moleculares entre los pacientes con baja expresión del AR ($\leq p50$) y alta expresión del AR ($> p50$).			
	Bajo AR (n=116)	Alto AR (n=115)	p-valor
Edad	58.63 (SD=14.0)	60.83 (SD=14.4)	0.2101
Sexo (mujer:hombre)	44:74	48:67	0.5052
Escala de Rendimiento de Karnofsky < 80	32 (34%)	28 (33.7%)	1.0002
Tratamiento (RT + TMZ)	74 (62.7%)	81 (71.1%)	0.2102
Uso de Bevacizumab	24 (20.3%)	24 (20.9%)	1.0002
Uso de otro tratamiento	45 (38.1%)	46 (40.0%)	0.7902
Metilación del promotor de MGMT	32 (33.0%)	48 (47.5%)	0.0432
Subtipo molecular(n=127)			
Clásico	10 (14.7%)	17 (28.8%)	0.0583
Mesenquimal	13 (19.1%)	17 (28.8%)	
Proneural	19 (27.9%)	11 (18.6%)	
Neural	26 (38.2%)	14 (23.7%)	

Fracción de genoma alterada	0.21 (SD=0.1)	0.21 (SD=0.1)	0.7411
Score de aneuploidía	9.02 (SD=5.5)	8.39 (SD=5.5)	0.5641
Recuento de mutaciones	114.52 (SD=650.8)	50.27 (SD=36.7)	0.6951
Variaciones en el número de copias del AR			
<i>Delección</i>	-	-	1.0003
<i>Amplificación</i>	-	1 (0.9%)	
Mutaciones del AR	-	-	-
AR-score (n=127)	0.10 (SD=6.17)	-0.16 (SD=5.27)	0.6781
Supervivencia global (meses)	13.47 [11.2 – 15.7]	15.43 [13.7 – 17.2]	0.1244
ABREVIATURAS: AR: Receptor de andrógenos MGMT: O6Metilguanina-DNA metil-transferasa RT: Radioterapia SD: Desviación Estándar TMZ: Temozolamida	TESTS ESTADÍSTICOS: 1Ude Mann – Whitney. 2Prueba exacta de Fisher. 3 Chi Cuadrado. 4Prueba de Mantel-Cox.		

Gracias a la amplia información molecular disponible en los pacientes TCGA, se llevaron a cabo comparaciones adicionales entre los grupos de baja y alta expresión, las cuales se centraron en las variaciones en el número de copias (CNV) y mutaciones de DNA. También se realizaron pruebas consistentes en la determinación de la frecuencia de ganancias y pérdidas cromosómicas (tabla suplementaria 6); análisis de amplificaciones focales y deleciones en los 10 principales genes relacionados con el cáncer con CNVs focales en glioblastoma (tabla suplementaria 7); y mutaciones (tabla suplementaria 8) en ambos grupos de expresión del AR. Aunque en estos casos no se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos, incluso cuando se consideró un p-valor no corregido (tablas suplementarias 6-8).

6.2 Medición y comparativa del AR-score entre grupos con alta y baja expresión del AR-score

Se utilizó la expresión de mRNA de los 13 genes de respuesta a andrógenos (ARGs) validados para crear un índice que refleja a la actividad del AR (denominada AR-score) (ver Métodos, tabla suplementaria 3), cuya media en la cohorte de pacientes estudiada (127 pacientes) fue de -0.024 (SD=5.74). En este análisis no se observó correlación alguna entre el AR-score y la expresión del AR a nivel de proteína (Coeficiente de Correlación de Spearman; CC=0.060; p=0.500), ni entre el AR-score y la expresión del AR a nivel de RNA (Coeficiente de Correlación de Spearman; CC=-0.007

p=0.934). Los hombres presentaron una media de AR-score más elevada (0.14, SD=5.89) que las mujeres (-0.32, SD=5.53), pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0.850).

Por otro lado, se procedió a realizar un análisis comparativo entre pacientes con bajo AR-score ($\leq p50$) y alto AR-score ($p > 50$), empleando para tal fin la mediana ($p50=0.05$) del AR-score. En este caso no se identificaron diferencias significativas entre los grupos de AR-score en lo que respecta a las variables clínicas y moleculares incluidas en el estudio (tabla 4).

En relación con las aberraciones cromosómicas, se identificó una mayor proporción de pacientes con una pérdida de 6p en el grupo con alto AR-score (8 vs. 1 pacientes [13.6% vs. 1.17%]), siendo significativamente diferente (p=0.022), pero no alcanzando la significación con los valores de FDR (FDR>0.01) (tabla suplementaria 9).

Además, los pacientes del grupo de bajo AR-score presentaron una mayor proporción de CNVs involucrando a los genes CDKN2A (60.9 vs. 37.5%; no corregido p=0.013) y CDKN2B (60.9 vs. 37.5%; no corregido p=0.013). No obstante, esta diferencia no resultó ser significativa cuando se tomaron en cuenta los valores corregidos de p-valor (FDR>0.01) (tabla suplementaria 10). Finalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de los 10 principales genes mutados del glioblastoma relacionados con el cáncer entre los grupos de bajo y alto AR-score (tabla suplementaria 5).

Con respecto a la mediana de supervivencia global (SG) de cada grupo, los pacientes con una alto AR-score mostraron un peor pronóstico que aquellos con bajo AR-score (15.6 vs. 13.1 meses; p=0.025) (tabla 4, figura 1).

Tabla 4. Análisis comparativo de las características clínicas y moleculares entre los pacientes con bajo AR-score ($\leq p50$) y alto AR-score ($> p50$).			
	Bajo AR-score (n=64)	Alto AR-score (n=63)	p-valor
Edad	56.39 (SD=15.9)	60.56 (SD=14.8)	0.1321
Sexo (mujer:hombre)	42:22	41:23	1.0002
Escala de Rendimiento de Karnofsky < 80	17 (31.5%)	19 (36.5%)	0.6832
Tratamiento (RT + TMZ)	44 (68.8%)	38 (59.4%)	0.3572
Uso de Bevacizumab	12 (18.8%)	10 (15.6%)	0.8152
Uso de otro tratamiento	36 (56.2%)	30 (46.9%)	0.3772
Metilación del promotor MGMT	22 (47.8%)	17 (36.2%)	0.2972

Subtipo molecular(n=127)			
<i>Clásico</i>	17 (26.6%)	10 (15.9%)	0.0813
<i>Mesenquimal</i>	12 (18.8%)	18 (28.6%)	
<i>Proneural</i>	19 (29.7%)	11 (17.5%)	
<i>Neural</i>	16 (25.0%)	24 (38.1%)	
Fracción del genoma alterada	0.23 (SD=0.1)	0.21 (SD=0.1)	0.8911
Score de aneuploidía	8.35 (SD=6.1)	8.13 (SD=5.7)	0.6861
Recuento de mutaciones	58.37 (SD=80.1)	49.15 (SD=49.9)	0.9371
Variación en el número de copia del AR			
<i>Delección</i>	-	-	1.0003
<i>Amplificación</i>	-	1 (1.7%)	-
Mutaciones del AR	-	-	-
Expresión del AR (RPPA)	0.02 (SD=0.5)	-0.01 (SD=0.3)	0.9241
Supervivencia global (meses)	15.6 [13.4 – 17.8]	13.1 [10.1 – 16.1]	0.0254
ABREVIATURAS: AR: Receptor de Andrógenos MGMT: O6Metilguanina-DNA metiltransferasa RT: Radioterapia SD: Desviación Estándar TMZ: Temozolamida		TESTS ESTADÍSTICOS: 1Ude Mann – Whitney. 2Prueba exacta de Fisher. 3 Chi Cuadrado. 4Prueba de Mantel-Cox.	

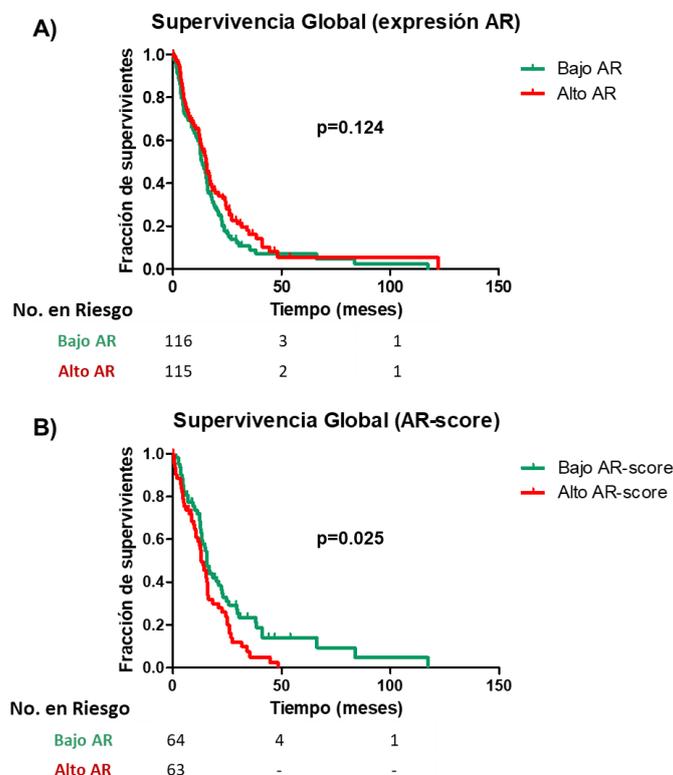


Figura 1. Análisis de supervivencia en los grupos del Receptor de Andrógenos (AR) y AR-score. A) Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes de los grupos de alta y baja expresión del AR (usando el percentil 50 como punto de corte); **B)** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes de los grupos de alta y baja expresión del AR-score (usando el percentil 50 como punto de corte).

6.3 Evaluación pronóstica de la expresión del AR y AR-score

En primer lugar, se realizó el análisis de regresión univariado para analizar el valor de la expresión de proteína del AR y el AR-score como factores pronósticos, incluyéndose a su vez otras variables asociadas con el pronóstico del glioblastoma (tabla 4). El AR-score se asoció con un peor pronóstico en lo que respecta a la supervivencia global (HR=1.070, 95% C.I. [1.033 – 1.108]; p=0,000177). Además, esta relación fue significativa incluso en el análisis multivariado (HR=1.054, 95% C.I. [1.008 – 1.103]; p=0.020), donde se incluyeron las variables que mostraron significación estadística en el análisis de regresión de Cox univariado (p<=0.05) (tabla 5).

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox evaluando el efecto de las variables clínicas y moleculares en la supervivencia global.			
REGRESIÓN DE COX UNIVARIADA			
Variable	Hazard Ratio	95% C. I.	p-valor
Edad	1.039	1.026 – 1.051	0.000
Sexo			
<i>Mujer</i>	0.733	0.537 – 1.002	0.051
<i>Hombre</i>	1.364	0.998 – 1.863	
Escala de Rendimiento de Karnofsky < 80	1.765	1.229 – 2.535	0.002
Tratamiento (RT + TMZ)	0.476	0.348 – 0.653	0.000
Uso de Bevacizumab	0.591	0.402 – 0.870	0.008
Metilación del promotor MGMT	0.692	0.487 – 0.982	0.039
Clasificación molecular			
<i>Clásico</i>	0.858	0.538 – 1.370	0.134
<i>Mesenquimal</i>	1.349	0.904 – 2.015	
<i>Proneural</i>	0.655	0.428 – 1.002	
<i>Neural</i>	0.978	0.651 – 1.468	
Expresión de AR (RPPA)	0.868	0.600 – 1.255	0.452
AR-score	1.070	1.033 – 1.108	0.000
REGRESIÓN DE COX UNIVARIADA			
Variable	Hazard Ratio	95% C. I.	p-valor
Edad	1.023	0.999 – 1.048	0.059
Escala de Rendimiento de Karnofsky < 80	1.117	0.558 – 2.235	0.755
Tratamiento (RT + TMZ)	0.536	0.285 – 1.011	0.054
Uso de Bevacizumab	0.790	0.406 – 1.539	0.489
Metilación del promotor MGMT	0.827	0.438 – 1.539	0.559
AR-score	1.054	1.008 – 1.103	0.020

6.4 Análisis de correlación entre el AR-score y los datos de RPPA. Análisis GO

Se realizó un análisis de correlación entre el AR-score y el resto de los datos de expresión proteica (RPPA), cuyo objetivo fue identificar relaciones significativas, positivas y negativas, entre la actividad del AR y otras proteínas relacionadas con el cáncer incluidas en los datos de RPPA provenientes del TCGA. Así, entre las 5 proteínas

genéticas con mayor coeficiente de correlación, 4 presentaron una relación positiva con el AR-score (figura 2): PAI-1 (CC: 0.51), Caveolina-1 (CC=0.43), NDRG1 fosforilada (CC=0.42) y Caspasa-8 (CC=0.38). La otra proteína seleccionada fue CDK1 fosforilada, cuya expresión presentó una correlación negativa con el AR-score (CC=-0.39) (figura 2).

Con el fin de determinarlos procesos biológicos regulados por estas proteínas, se estudiaron aquellos en los que estaban involucrados los genes que codifican estas 5 proteínas. Así, el análisis mostró que estas proteínas se hallan principalmente asociadas con la regulación de procesos apoptóticos (p-valor ajustado=0.0007).

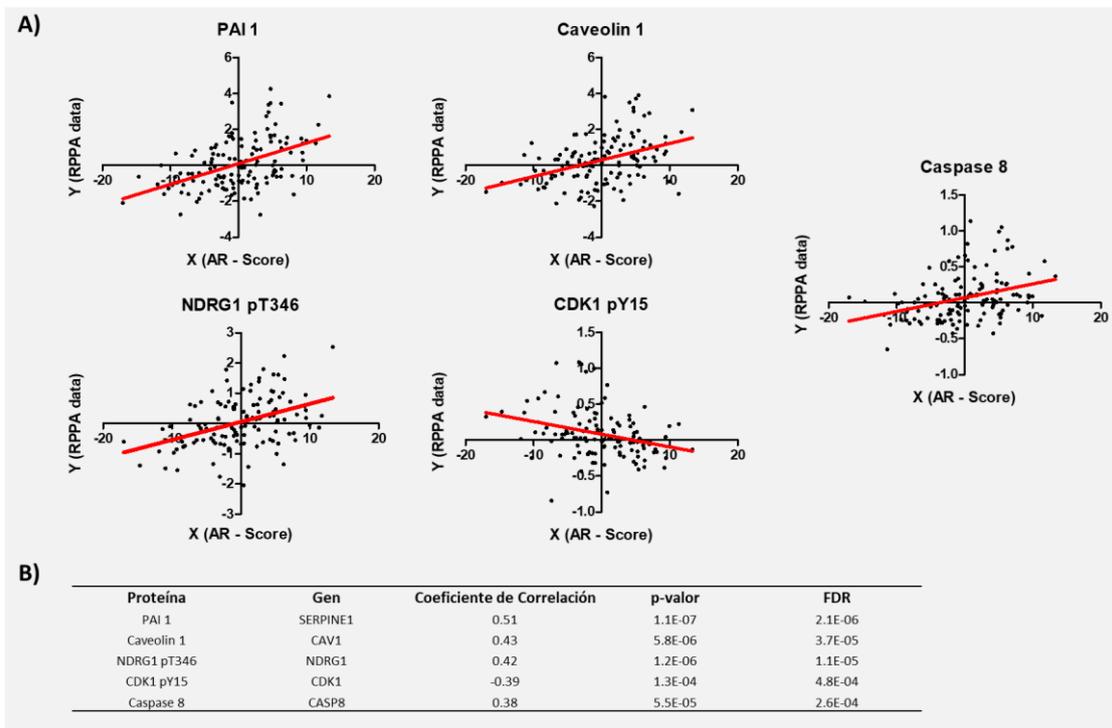


Figura 2. Análisis de correlación entre AR-score y los coeficientes de correlación de las 5 principales proteínas en el RPPA de los datos del TCGA. A) Gráficos mostrando la relación entre AR-score y cada expresión de proteína seleccionada; B) Tabla mostrando la información del análisis de correlación que se representa gráficamente en A).

7. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado, el GB presenta un mal pronóstico a pesar del tratamiento estándar existente, por lo que se plantea la necesidad de identificar y caracterizar nuevas dianas terapéuticas. Los andrógenos y su receptor juegan un papel esencial en numerosos mecanismos del SNC y, al mismo tiempo, parecen estar relacionados con la patogénesis del GB según reflejan ciertos estudios, tal y como Rodríguez Lozano DC et al (2019) exponen en su análisis *in vitro*. Dicho estudio expone como la presencia de testosterona a través del AR, confiere a las células neoplásicas una mayor proliferación y capacidad de invasión (29). Por ello, este trabajo intenta definir la relación del AR con el GB, y a su vez determinar el pronóstico que refleja la activación y/o expresión de su receptor en términos de supervivencia global.

Es bien sabido que el receptor de andrógenos está relacionado con el desarrollo de numerosos procesos neoplásicos, siendo destacado el cáncer de próstata. De ahí que el tratamiento clásico sea bloquear la acción de las hormonas relacionadas con esta estructura, especialmente los andrógenos.

Así pues, la sobreexpresión del AR puede ser una respuesta a las concentraciones circulantes bajas de andrógenos, ya que los pacientes que tienen una sobreexpresión del AR responden mejor al bloqueo máximo de andrógenos que los pacientes con tumores sin sobreexpresión, y por lo tanto con un mejor pronóstico (20).

Asimismo, en el cáncer de mama, la variante basal like o triple negativo (no expresan ni receptores de estrógenos, ni de progesterona ni HER2) presenta un mal pronóstico. Sin embargo, se ha visto que puede expresar receptor de andrógenos, y ese nivel alto de expresión del AR se relaciona con un menor riesgo de recurrencia y un índice superior de supervivencia global frente a los que no expresan receptor de andrógenos. Además, si los andrógenos producen el crecimiento de células tumorales, es razonable utilizar terapia antiandrogénica para bloquear la producción de los mismos (34,35).

En este sentido, y en lo que respecta a nuestro estudio; los pacientes con una alta expresión del AR mostraron un mejor pronóstico en comparación con aquellos que presentaban una baja expresión del AR, siendo la SG de 15.43 y 13.47 meses, respectivamente. De esta manera, y como se ha visto en el cáncer de próstata, la señalización del AR permanece activa y favorece el desarrollo del cáncer; pero al mismo

tiempo presenta un mejor pronóstico administrando el bloqueo máximo de andrógenos. Del mismo modo ocurre en el cáncer de mama, donde la sobreexpresión del AR en la variante molecular triple negativo conlleva a una mayor SG. Analizar esto nos lleva a pensar que en el GB pueda ocurrir lo mismo, ya que, aunque la señalización del AR favorece el desarrollo del cáncer, el receptor de andrógenos podría ser una nueva diana terapéutica de este, utilizando la hormonoterapia como posible tratamiento. Esto supondría un aumento de la supervivencia global media, puesto que, según los resultados obtenidos, los pacientes con una mayor expresión de AR tienen un mejor pronóstico y una mayor supervivencia global.

7.1 Efectos de los corticoides

Por otro lado, hay que pensar que dentro del tratamiento del GB se incluye el uso de corticoides, como la dexametasona. Esta mejora el edema cerebral que provoca el tumor, influyendo tanto en los factores que regulan la permeabilidad como inhibiendo su producción. Además, ayuda a disminuir la proliferación celular, pero causa muchos efectos secundarios, aumentando la gravedad con la dosis y duración de la terapia (36). Asimismo, dentro de los efectos secundarios que tienen gran importancia clínica, destaca la afectación de la función gonadal. En las mujeres suprime la respuesta de LH a la GnRH, lo que produce supresión de la secreción de estrógenos y progestágenos, provocando anovulación y amenorrea, y en el hombre disminuye la secreción de testosterona. De hecho, en el cáncer de próstata, donde a pesar del tratamiento médico o quirúrgico los niveles de testosterona seguían elevados, el uso de corticoides como la dexametasona los redujo. En este sentido, se concluye que el tratamiento con corticoides disminuye de manera efectiva y rápida la producción de andrógenos (37).

Esto explicaría que el uso de corticoides en el tratamiento del GB pudiera tener relevancia en el pronóstico y, por consiguiente, en la supervivencia global; ya que al usar dosis elevadas y prolongadas en el tiempo, se produce una disminución de las hormonas sexuales. Así, la consecuencia de esta disminución es la mayor expresión del AR, y por lo tanto un pronóstico mejor según los resultados obtenidos.

7.2 Efectos de NDRG1 y CDK1 fosforiladas, PAI-1, Caveolina-1 y Caspasa-8 en GB

Como se ha visto en los resultados de nuestro estudio, PAI-1, Caveolina-1, NDRG1 fosforilada y Caspasa-8 se encuentran correlacionadas positivamente con el AR-score, mientras que la expresión de CDK1 fosforilada se correlaciona de manera inversa, disminuyendo su presencia según se incrementa el AR-score.

Estas proteínas presentan diversas funciones vitales para la supervivencia celular, ya sea en condiciones fisiológicas y, en algunos casos, patológicas. Así, vemos que en el GB, tanto PAI-1 como Caveolina-1, Caspasa-8 y CDK1, promueven de alguna manera la progresión tumoral (38–40). En cambio, NDRG1 actúa en sentido contrario (46).

En el caso de PAI-1, se ha observado un importante papel en la invasión tumoral y metástasis, asociándose su sobreexpresión con un peor pronóstico en múltiples neoplasias, como el GB. En este sentido, en algunos estudios se ha observado que en el GB actúa en la modulación de la adhesión celular, y por consiguiente la capacidad de diseminación (41), promoción de la angiogénesis (40) y estimulación de la proliferación celular. Por último, en el GB específicamente, se ha demostrado que a mayor Pai-1, mayor reclutamiento de células mastocitarias por parte del tumor (42).

En lo que respecta a Caveolina-1, se ha descrito su asociación tanto con funciones supresoras tumorales, como con otras relacionadas con la transformación celular, proliferación tumoral y progresión metastásica, lo cual denota su gran versatilidad dependiendo del contexto (43). Así, en el GB, donde su expresión es muy superior a la observada en tejidos cerebrales normales (44), contribuye a la diseminación tumoral mediante la degradación de la matriz extracelular (38).

Por su parte, NDRG1 está implicada en una amplia variedad de procesos que abarcan desde la diferenciación celular, respuesta a la hipoxia, reparación de daños del DNA, proliferación y crecimiento celular, hasta la progresión tumoral y metástasis, entre otros. A su vez, se ha demostrado su asociación con el gen supresor tumoral P53, el cual, en contextos de déficit de NDRG1, ve su expresión significativamente mermada (45).

En el caso del GB, mayores niveles de NDRG1 se han asociado con una mejor SG, puesto que inhibe la proliferación celular a través de la supresión de la expresión de GSK3 β , cuya función es promover la invasión, proliferación tumoral y la resistencia

terapéutica (46). Sin embargo, en nuestro estudio observamos que a mayor AR-score, es decir, cuánto peor pronóstico, más expresión de NDRG1, pero en su forma fosforilada. Por lo tanto, concluimos que esta proteína en su forma fosforilada no presenta función alguna, permitiendo así el desarrollo del GB.

Otra de las proteínas relacionados con el AR-score en nuestro estudio es Caspasa-8, el cual codifica una proteína que ha sido reconocida como iniciadora de la vía extrínseca de la apoptosis, iniciando una cascada de señalización que aboca en la activación de las caspasas ejecutoras de la apoptosis (47). A su vez, en los últimos años se han definido funciones no relacionadas con la apoptosis, como la modulación de la actividad de NF-KB. En relación a esto, y a diferencia de otras neoplasias, caspasa-8 mantiene su expresión en el glioblastoma, sobre todo en el subtipo mesenquimal, demostrándose además su importante papel en la proliferación tumoral en el glioblastoma, ya que mantiene la producción de citocinas y la neoangiogénesis. Igualmente promueve la actividad de NF-KB, un grupo de proteínas relacionadas con múltiples funciones, entre ellas el crecimiento y supervivencia celular. Es por ello que en tumores como el GB, donde es activada de manera constitutiva, favorece el crecimiento e invasión tumoral, inhibición de los mecanismos de muerte celular programada y aumento de resistencia al tratamiento. Por otro lado, se ha observado también que su silenciamiento puede sensibilizar a las células al tratamiento con temozolamida (39).

Por último, CDK1, la última de las proteínas analizadas en nuestro estudio junto con el AR-score, constituye un actor fundamental en la promoción de la mitosis, lo cual justifica su elevada expresión en el GB al compararla a aquella en tejidos cerebrales normales. Este hecho supone un peor pronóstico en términos de supervivencia global; mientras que en contextos en los que se ve inhibida, disminuye significativamente la proliferación tumoral del GB (48). Así, contemplando que en nuestro estudio a mayor AR-score, menor CDK1 fosforilada, asumimos que esta en su forma fosforilada se encuentra inactivada. Por lo tanto, cuanto más elevado sea el AR-score, más proteína activa observaremos y, consecuentemente, mayor proliferación tumoral.

Teniendo en cuenta el papel que cada proteína juega en la patogénesis del GB, y la correlación con el AR-score que hemos observado en nuestro análisis, sería lógico pensar que a mayor AR-score peor pronóstico, como nuestro análisis ha mostrado, pues los 5 genes analizados, ya sea a través de un incremento de mecanismos protumorales o la disminución de aquellos que dificultan la proliferación neoplásica, contribuyen al

avance del GB. Además, estos datos observados también podrían ser de utilidad para aunar un mayor interés en el estudio del AR-score y los factores que más afectan al incremento o disminución de su valor, ya que si se consigue entender por qué algunos pacientes presentan mayor AR-score que otros, sería posible buscar nuevas terapias y estrategias que mantengan ese nivel disminuido, o métodos que nos ayuden a predecir si ese paciente tendrá mayor o menor nivel de AR-score y, por tanto, mejor o peor pronóstico.

8. CONCLUSIONES

El glioblastoma es un tumor con un mal pronóstico y debido a la baja supervivencia global y los pocos avances en un tratamiento que lo mejore, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas se hace necesaria para ayudar a aumentar la esperanza de vida de estos pacientes.

Por ello, el análisis realizado sugiere que podría influir la expresión y/o actividad del receptor de andrógenos, ya que se observa que en aquellos pacientes con una mayor expresión de este, proporciona un mejor pronóstico que en aquellos con una menor expresión.

En este sentido, y como respuesta a nuestro planteamiento, nuestro estudio nos permite considerar los niveles de andrógenos y de su receptor como posibles dianas terapéuticas del GB.

De tal manera, y como se hace en el tratamiento de otros cánceres, la hormonoterapia podría ser una nueva línea terapéutica que se establezca para el tratamiento estándar del GB y mejore el pronóstico; aumentando la supervivencia global media.

9. ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO?

La realización de este trabajo nos ha acercado a cómo se realiza una actividad investigadora y todo lo que ello supone. Además, nos ha permitido mejorar nuestras habilidades a la hora de llevar a cabo el método científico, ya sea con respecto a la formulación de una hipótesis, la búsqueda de bibliografía referente a un tema en cuestión, o la elaboración de conclusiones a partir de los resultados obtenidos en todo el proceso de investigación.

Es verdad que, durante toda nuestra formación, la búsqueda de bibliografía ha sido un pilar fundamental. Sin embargo, la realización de este trabajo nos ha permitido perfeccionar las técnicas de búsqueda y adaptar de una manera más minuciosa los criterios de esta.

Asimismo, a lo largo de nuestra investigación nos hemos encontrado con muchos artículos, pero no todos ellos han sido necesarios para el desarrollo de nuestro tema, lo que pone de manifiesto la importancia de discernir qué es relevante de lo que no lo es en un trabajo de investigación; aspecto que hemos aprendido e incorporado a nuestra formación gracias a este proyecto.

Por otro lado, también es importante la capacidad de analizar los datos e interpretar los resultados obtenidos. En este sentido, hemos comprendido el papel primordial de la estadística en el análisis e interpretación de un conjunto de datos a estudio, pues las numerosas técnicas que la conforman nos han permitido manejar la información de manera clara y precisa; conocimiento adquirido durante la realización de este trabajo.

También hemos aprendido a elaborar una buena base de datos, ya que constituye la base que sustenta todo este trabajo y, por lo tanto, supone uno de los principales pilares sobre los que recae el peso de una investigación. En este caso hemos empleado la plataforma Excel, una herramienta de la que pobrementemente conocíamos su utilidad. De esta manera, y gracias a ella, hemos elaborado una consistente base de datos que nos ha permitido mantener ordenada toda la información, facilitando así el análisis de dichos datos.

Otro aspecto en el que hemos mejorado durante la realización de este proyecto ha sido el perfeccionamiento en la redacción y comprensión de cómo estructurar trabajos de esta índole, pues a pesar de que la metodología es similar a la de otros trabajos que hemos elaborado, hay particularidades en la escritura de estudios del mundo de la investigación que no conocíamos. Asimismo, todo este proceso de aprendizaje también nos ha permitido experimentar cómo es trabajar en equipo de manera coordinada en un proyecto de estas características, puesto que colaborar en un trabajo que necesita varios días de dedicación no requiere lo mismo que cooperar en una investigación de meses o años de trabajo, la cual, además, precisa de un proceso de adaptación mucho más profundo por parte de los integrantes del equipo.

Por último, pero no por ello menos importante, nos gustaría destacar cómo la búsqueda exhaustiva de literatura del GB, y el análisis de esta, nos ha proporcionado mucha más información acerca del GB, suponiendo ello un enorme enriquecimiento para nuestro conocimiento, tanto por toda la formación adquirida en el proceso de elaboración este trabajo, como por conocer con mayor profundidad un tema de enorme e importante actualidad.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ellsworth S, Ye X, Grossman SA. Clinical, radiographic, and pathologic findings in patients undergoing reoperation following radiation therapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2017 May 1;40(3):219–22.
2. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(17):1842–50.
3. Huttner A. Overview of Primary Brain Tumors: Pathologic Classification, Epidemiology, Molecular Biology, and Prognostic Markers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Aug;26(4):715–32.
4. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013 Feb 15;19(4):764–72.
5. Kleihues P, Ohgaki H. Phenotype vs Genotype in the Evolution of Astrocytic Brain Tumors. *Toxicol Pathol*. 2000;28(1):164–70.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun 1;131(6):803–20.
7. Blecker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2012 May;108(1):11–27.
8. Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, Cooper LAD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2481–98.
9. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006 Mar;9(3):157–73.
10. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010 Jan 19;17(1):98–110.
11. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):717–26.
12. Holdhoff M, Yovino SG, Boadu O, Grossman SA. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2013 Jul;113(3):345–52.
13. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):432–46.
14. Poisson M, Pertuiset BF, Hauw JJ, Philippon J, Buge A, Moguilewsky M, et al. Steroid hormone receptors in human meningiomas, gliomas and brain metastases. *J Neurooncol*. 1983 Sep;1(3):179–89.

15. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Black PML. Steroid hormone receptors in astrocytic neoplasms. *Neurosurgery*. 1995 Sep;37(3):496–504.
16. Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: Reducing the potential morbidity of therapy. In: *Urology*. Elsevier; 1997. p. 38–45.
17. GLASSMAN D, HIGNETT S, REHMAN S, LINFORTH R, SALHAB M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. *Anticancer Res*. 2017 Oct 1;37(10):5329–41.
18. Kono M, Fujii T, Lim B, Sri Karuturi M, Tripathy D, Ueno NT. Androgen receptor function and androgen receptor–targeted therapies in breast cancer: A review. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1266–73.
19. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(2–3):413–27.
20. Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG, Moul JW, Higano CS, Shore N, et al. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 Years of Progress with Antiandrogens. *J Urol*. 2018 Nov 1;200(5):956–66.
21. Rana K, Davey RA, Zajac JD. Human androgen deficiency: Insights gained from androgen receptor knockout mouse models. *Asian J Androl*. 2014 Mar;16(2):169–77.
22. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016 Feb;37(1):3–15.
23. Estrada M, Espinosa A, Müller M, Jaimovich E. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2003 Aug 1;144(8):3586–97.
24. Brugge J, Hung MC, Mills GB. A New Mutational activation in the PI3K Pathway. *Cancer Cell*. 2007 Aug 14;12(2):104–7.
25. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*. 2004 Apr;25(2):276–308.
26. Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, et al. Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. *Tumor Biol*. 2015 Feb;36(2):967–72.
27. Zalcmann N, Canello T, Ovadia H, Charbit H, Zelikovitch B, Mordechai A, et al. Androgen receptor: A potential therapeutic target for glioblastoma. *Oncotarget*. 2018 Apr 13;9(28):19980–93.
28. Bao D, Cheng C, Lan X, Xing R, Chen Z, Zhao H, et al. Regulation of p53wt glioma cell proliferation by androgen receptor-mediated inhibition of small VCP/p97-interacting protein expression. *Oncotarget*. 2017;8(14):23142–54.
29. Rodríguez-Lozano DC, Piña-Medina AG, Hansberg-Pastor V, Bello-Alvarez C,

- Camacho-Arroyo I. Testosterone promotes glioblastoma cell proliferation, migration, and invasion through androgen receptor activation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10.
30. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013 Oct 10;155(2):462.
 31. Bady P, Sciuscio D, Diserens AC, Bloch J, Van Den Bent MJ, Marosi C, et al. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol*. 2012 Oct;124(4):547–60.
 32. Bolton EC, So AY, Chaivorapol C, Haqq CM, Li H, Yamamoto KR. Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev*. 2007 Aug 15;21(16):2005–17.
 33. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015 Nov 5;163(4):1011–25.
 34. Kumar V, Yu J, Phan V, Tudor IC, Peterson A, Uppal H. Androgen Receptor Immunohistochemistry as a Companion Diagnostic Approach to Predict Clinical Response to Enzalutamide in Triple-Negative Breast Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2017 Nov 10;(1):1–19.
 35. Chintamani, Kulshreshtha P, Chakraborty A, Singh L, Mishra AK, Bhatnagar D, et al. Androgen receptor status predicts response to chemotherapy, not risk of breast cancer in Indian women. *World J Surg Oncol*. 2010 Aug 4;8:64.
 36. Cenciarini M, Valentino M, Belia S, Sforna L, Rosa P, Ronchetti S, et al. Dexamethasone in glioblastoma multiforme therapy: Mechanisms and controversies. Vol. 12, *Frontiers in Molecular Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2019.
 37. Khandwala HM, Vassilopoulou-Sellin R, Logethetis CJ, Friend KE. Corticosteroid-induced inhibition of adrenal androgen production in selected patients with prostate cancer. *Endocr Pract*. 2001 Jan;7(1):11–5.
 38. Pu W, Nassar ZD, Khabbazi S, Xie N, McMahan KA, Parton RG, et al. Correlation of the invasive potential of glioblastoma and expression of caveola-forming proteins caveolin-1 and CAVIN1. *J Neurooncol*. 2019 Jun 1;143(2):207–20.
 39. Fianco G, Mongiardi MP, Levi A, Luca T De, Desideri M, Trisciuglio D, et al. Caspase-8 contributes to angiogenesis and chemotherapy resistance in glioblastoma. *Elife*. 2017 Jun 8;6.
 40. Bajou K, Masson V, Gerard RD, Schmitt PM, Albert V, Praus M, et al. The plasminogen activator inhibitor PAI-1 controls in vivo tumor vascularization by interaction with proteases, not vitronectin: Implications for antiangiogenic strategies. *J Cell Biol*. 2001 Feb 19;152(4):777–84.
 41. Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J*

- Cell Biol. 2003 Mar 3;160(5):781–91.
42. Põlajeva J, Bergström T, Edqvist PH, Lundequist A, Sjösten A, Nilsson G, et al. Glioma-derived macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes mast cell recruitment in a STAT5-dependent manner. *Mol Oncol.* 2014;8(1):50–8.
 43. Goetz JG, Lajoie P, Wiseman SM, Nabi IR. Caveolin-1 in tumor progression: The good, the bad and the ugly. Vol. 27, *Cancer and Metastasis Reviews.* 2008. p. 715–35.
 44. Parat M-O, Riggins GJ. Caveolin-1, caveolae, and glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Jun;14(6):679–88.
 45. Stein S, Thomas EK, Herzog B, Westfall MD, Rocheleau J V., Jackson RS, et al. NDRG1 is necessary for p53-dependent apoptosis. *J Biol Chem.* 2004 Nov 19;279(47):48930–40.
 46. Ito H, Watari K, Shibata T, Miyamoto T, Murakami Y, Nakahara Y, et al. Bidirectional regulation between NDRG1 and GSK3 β controls tumor growth and is targeted by differentiation inducing factor-1 in glioblastoma. *Cancer Res.* 2020 Jan 15;80(2):234–48.
 47. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and modulation. Vol. 281, *Science.* American Association for the Advancement of Science; 1998. p. 1305–8.
 48. Zhang Y, Xia Q, Lin J. Identification of the potential oncogenes in glioblastoma based on bioinformatic analysis and elucidation of the underlying mechanisms. *Oncol Rep.* 2018 Aug 1;40(2):715–25.

11. ANEXOS

Figura suplementaria 1. Análisis jerárquico no supervisado de clústeres para identificar subgrupos moleculares en glioblastoma, según Verhaak et al., 2010.

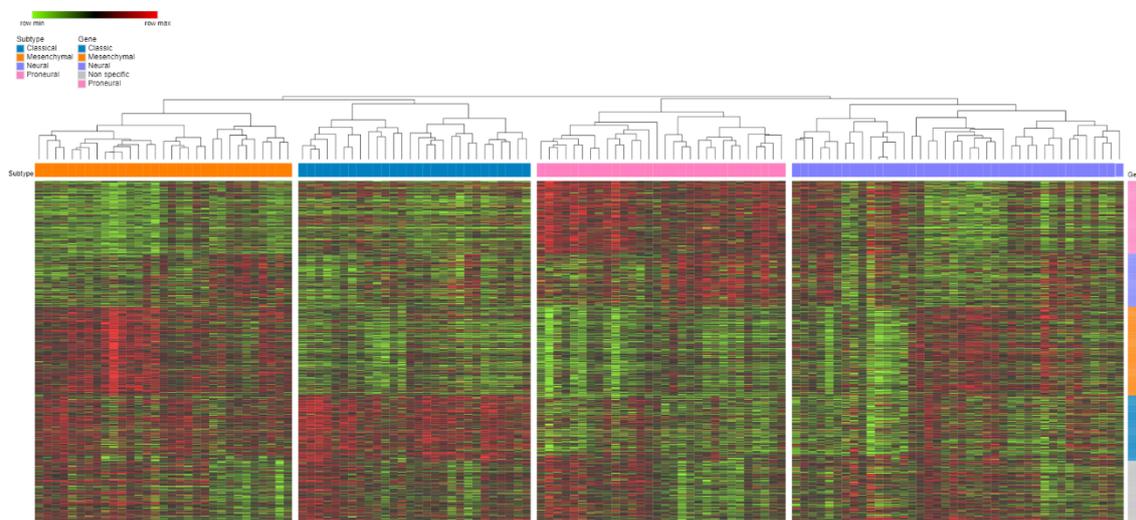


Tabla suplementaria 1. Correpressores AR

Correpressores AR	Descripción
Calreticulina	Inhibe la unión al DNA y la transcripción.
Ciclina D1	Reduce la transcripción y funciona como un coactivador de ER.
HBO1	Reduce la transcripción de AR en presencia de DHT.

Tabla suplementaria 2. Coactivadores AR

Coactivadores AR	Descripción
ANPK (PKY)	Mejora la estabilidad de la proteína AR.
ARA24 (Ran)	Interactúa con el dominio NH2-terminal que contiene la repetición de poliglutamina.
ARA54	Mejora la transcripción.
ARA55 (Hic5)	Mejora la transcripción.
ARA70 (RFG, ELE1)	Mejora la transcripción.
ARA160 (TMF)	Mejora la transcripción.
ARA267 (NSD1)	Contiene los dominios SET y PHD. Interactúa con RAR, RXR, ER y TR.

ARIP3 (PIASαx)	Facilita la interacción entre los terminales AR NH ₂ y COOH. Reprime la transcripción mediada por AR del promotor probasin en una proporción alta (1: 200 AR: coactivador).
BAG-1L	Funciona para regular hsp70.
B-CATENIN	Mejora la transcripción
BRCA1	Gen de susceptibilidad al cáncer de mama. Interactúa con el CBP. Mejora la transcripción AR sinérgicamente con ARA70 y ARA55. Las mutaciones asociadas a la enfermedad de BRCA1 reducen su capacidad para mejorar la transcripción de AR.
4CAVEOLIN-1	Proteína de membrana
CBP	Posee actividad acetiltransferasa. Coactiva múltiples factores de transcripción.
CYCLIN E	Mejora la actividad transcripcional de AR independientemente de la progresión del ciclo celular.
E6-AP	Contiene dominios de coactivación y ubiquitinligasa.
FHL2 (DRAL)	Expresado predominantemente en el corazón; Expresión también observada en los epitelios y estroma de la próstata.
GELSOLIN	Mejora la transcripción de AR en próstata y células musculares. También funciona como una proteína de corte de filamentos de actina y capping.
HMG-1/-2	Mejora la transactivación por PR y GR. Mejora la unión al DNA de AR, PR, ER y GR. Se encuentra como una proteína abundante asociada a la cromatina que no se une a una secuencia de reconocimiento de DNA específica.
HSP40 (DNAJ, YDJ1P)	Miembro del heterocomplejo chaperón. La mutación de hsp40 en levadura reduce la activación transcripcional AR.
PGC-1 (LEM6)	Coactivador general de receptores nucleares
PIAS1	Coactiva GR, pero funciona como un correpresor de PR.

RAF (IDE)	Mejora la unión del DNA AR y GR.
Rb	Supresor de tumor. Mejora la transcripción de wtAR y AR (T877S). Interactúa con el coactivador TR230 de TR para reprimir la transcripción de TR.
RIP140	Funciona como un coactivador en bajas relaciones receptor-coactivador, pero como un represor en una alta proporción. Influye en la actividad transcripcional de ER, PPAR γ y PPAR α .
SNURF (RNF4)	Puede reclutar el factor de remodelación de la cromatina HMGI (Y). También interactúa con ER y PR.
SRA	También mejora la transcripción por PR, GR y ER. Mejora la transactivación a través del dominio AF-1 de GR y PR. Funciona como una transcripción de RNA y se asocia con un complejo corregulador que contiene SRC-1
SRC-1 (NCoA-1)	Coactivador general de receptores nucleares. Posee actividad débil de acetiltransferasa.
SRC-3 (Rac3, ACTR, AIB1, p/CIP, TRAM1)	También mejora la transcripción por TR, PR y RAR. Interactúa con CBP / p300. Posee actividad acetiltransferasa.
Supervillin	Proteína de unión a la actina. También interactúa con GR.
TIF2 (GRIP1, NCoA-2, SRC-2)	Coactivador general de receptores nucleares. Las mutaciones de AR que interrumpen las interacciones del dominio NH ₂ / COOH también interrumpen las interacciones de AR con TIF2.
Tip60	Miembro de la familia MYST / SAS de histonas acetiltransferasas. También coactiva PR y ER.
Ubc9	Enlaza covalentemente la molécula de ubiquitina tipo SUMO-1 con proteínas objetivo. También interactúa con GR.
Zac-1	Puede funcionar como un coactivador de AR en HeLa cells pero como un represor en 1471.1 cells. También interactúa con ER α , TR, y GR. En las HeLa cells, la coactivación es sinérgica con TIF2.

Tabla suplementaria 3. Genes de respuesta de andrógenos validados (ARGs) que son inducidos por la activación del receptor de andrógenos (AR) en células HPr-1AR (línea celular de próstata normal) y LNCaP (línea celular de cáncer de próstata) (extraído de Bolton et al, 2007).

Tipo	ARGs	Proceso biológico	Expresión media
ARG primario	ATP1A1	Transporte de iones acoplado a la hidrólisis ATP, motilidad espermática	9.97 (SD=0.46)
ARG primario	MCEE	Metabolismo de L-metilmalonyl-CoA	6.35 (SD=0.41)
ARG primario	SSR3	Proteína cotranslacional dirigida a la membrana	7.71 (SD=0.44)
ARG primario	ELL2	Alargamiento/elongación de RNA a partir del promotor RNA polimerasa (pol) II	7.52 (SD=0.66)
ARG primario	SLC26A2	Osificación, transporte de sulfato	6.28 (SD=0.52)
ARG primario	FKBP5	Plegado de proteínas	8.52 (SD=0.85)
ARG primario	VEGFA	Proliferación celular, transducción de señales, morfogénesis	8.70 (SD=1.07)
ARG primario	Sgk	Respuesta al estrés, transporte de iones de sodio	9.35 (SD=0.70)
ARG primario	SLC22A3	Transporte de cationes orgánicos	4.97 (SD=0.54)
ARG primario	NDRG1	Desarrollo, respuesta a estímulos químicos	9.15 (SD=0.89)
ARG primario	NFKBIA	Cascada de señalización intracelular, apoptosis	8.69 (SD=0.53)
ARG primario	PYGB	Catabolismo de glucógeno	8.73 (SD=0.45)
ARG secundario	KLF4	Proliferación celular, desarrollo, regulación de la transcripción	6.27 (SD=0.40)

Tabla suplementaria 4. Top-10 genes mutados relacionados con el cáncer en toda la cohorte TCGA (290 muestras perfiladas).

	Número de mutaciones	Número de muestras con una o más mutaciones	Frecuencia	MutSig (Q-valor)
PTEN	93	90	31.0%	3.02E-12
TP53	101	84	29.0%	3.02E-12
EGFR	95	77	26.6%	3.02E-12
PIK3R1	34	33	11.4%	0
NF1	40	32	11.0%	1.40E-10
PIK3CA	35	32	11.0%	4.53E-12
PCLO	29	28	9.7%	
RB1	27	25	8.6%	4.53E-12
ATRX	17	17	5.9%	1.53E-02
KEL	15	15	5.2%	1.55E-06

Tabla suplementaria 5. 10 genes más comunes relacionados con el cáncer con alteraciones en el número de copias en toda la cohorte TCGA (577 muestras perfiladas).

	Citobanda	CNA	Número de muestras con una o más CNA	Frecuencia	Gistic (Q-valor)
CDKN2A	9p21.3	DEL	331	57.4%	0
CDKN2B	9p21.3	DEL	323	56.0%	0
MTAP	9p21.3	DEL	303	52.5%	0
GFR	7p11.2	AMP	253	43.8%	
CDK4	12q14.1	AMP	83	14.4%	0
MLLT3	9p21.3	DEL	77	13.3%	
FIP1L1	4q12	AMP	75	13.0%	0
PDGFRA	4q12	AMP	74	12.8%	0
CHIC2	4q12	AMP	69	12.0%	
PTEN	10q23.31	DEL	56	9.7%	0

Tabla suplementaria 6. Aberraciones de número de copias somática a nivel de brazo en grupos de expresión de AR bajo y alto.

		Expresión del Receptor de Andrógenos (RPPA)					
		Baja		Alta		<i>p</i> -valor	<i>FDR</i>
		<i>Recuento</i>	%	<i>Recuento</i>	%		
Estado 1p	No llamado	89	89.9%	96	91.4%	0.342	0.882
	Ganancia	7	7.1%	9	8.6%		
	Pérdida	2	2.0%	0	0.0%		
	Mezclado	1	1.0%	0	0.0%		
Estado 1q	No llamado	87	87.0%	95	90.5%	0.517	0.882
	Ganancia	11	11.0%	10	9.5%		
	Pérdida	1	1.0%	0	0.0%		
	Mezclado	1	1.0%	0	0.0%		
Estado 2p	No llamado	93	88.6%	103	94.5%	0.281	0.882
	Ganancia	7	6.7%	3	2.8%		
	Pérdida	5	4.8%	3	2.8%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 2q	No llamado	95	90.5%	105	94.6%	0.478	0.882
	Ganancia	6	5.7%	3	2.7%		
	Pérdida	4	3.8%	3	2.7%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 3p	No llamado	93	90.3%	99	93.4%	0.685	0.882
	Ganancia	5	4.9%	3	2.8%		
	Pérdida	5	4.9%	4	3.8%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 4q	No llamado	89	90.8%	99	94.3%	0.627	0.882
	Ganancia	4	4.1%	3	2.9%		
	Pérdida	5	5.1%	3	2.9%		

	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 4p	No llamado	95	92.2%	99	89.2%	0.409	0.882
	Ganancia	2	1.9%	6	5.4%		
	Pérdida	6	5.8%	6	5.4%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 4q	No llamado	95	91.3%	97	89.8%	0.386	0.882
	Ganancia	2	1.9%	6	5.6%		
	Pérdida	6	5.8%	5	4.6%		
	Mezclado	1	1.0%	0	0.0%		
Estado 5p	No llamado	115	97.5%	105	91.3%	0.098	0.882
	Ganancia	1	.8%	6	5.2%		
	Pérdida	2	1.7%	4	3.5%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 5q	No llamado	99	96.1%	101	92.7%	0.408	0.882
	Ganancia	1	1.0%	4	3.7%		
	Pérdida	3	2.9%	4	3.7%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 6p	No llamado	96	93.2%	89	81.7%	0.07	0.882
	Ganancia	2	1.9%	3	2.8%		
	Pérdida	5	4.9%	16	14.7%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 6q	No llamado	80	84.2%	80	76.9%	0.412	0.882
	Ganancia	2	2.1%	1	1.0%		
	Pérdida	12	12.6%	22	21.2%		
	Mezclado	1	1.1%	1	1.0%		
Estado 7p	No llamado	23	22.3%	21	20.2%	0.737	0.882
	Ganancia	80	77.7%	83	79.8%		
	Pérdida	0	0.0%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 7q	No llamado	18	17.5%	20	18.3%	1.000	1.000
	Ganancia	85	82.5%	89	81.7%		
	Pérdida	0	0.0%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 8p	No llamado	95	90.5%	94	87.9%	0.754	0.882
	Ganancia	3	2.9%	4	3.7%		
	Pérdida	7	6.7%	8	7.5%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 8q	No llamado	108	91.5%	107	93.0%	0.38	0.882
	Ganancia	4	3.4%	5	4.3%		
	Pérdida	6	5.1%	2	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 9p	No llamado	36	58.1%	38	55.1%	0.711	0.882
	Ganancia	2	3.2%	1	1.4%		
	Pérdida	24	38.7%	30	43.5%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		

Estado 9q	No llamado	91	88.3%	92	86.0%	0.749	0.882
	Ganancia	6	5.8%	6	5.6%		
	Pérdida	6	5.8%	8	7.5%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 10p	No llamado	11	11.1%	16	15.0%	0.498	0.882
	Ganancia	4	4.0%	2	1.9%		
	Pérdida	84	84.8%	88	82.2%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 10q	No llamado	12	11.5%	10	9.5%	0.549	0.882
	Ganancia	0	0.0%	0	0.0%		
	Pérdida	92	88.5%	94	89.5%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.0%		
Estado 11p	No llamado	91	89.2%	91	85.0%	0.680	0.882
	Ganancia	2	2.0%	3	2.8%		
	Pérdida	9	8.8%	12	11.2%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 11q	No llamado	94	91.3%	96	89.7%	0.796	0.887
	Ganancia	3	2.9%	3	2.8%		
	Pérdida	6	5.8%	7	6.5%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 12p	No llamado	85	85.9%	96	90.6%	0.462	0.882
	Ganancia	10	10.1%	6	5.7%		
	Pérdida	4	4.0%	3	2.8%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 12q	No llamado	86	86.0%	95	91.3%	0.612	0.882
	Ganancia	8	8.0%	4	3.8%		
	Pérdida	5	5.0%	4	3.8%		
	Mezclado	1	1.0%	1	1.0%		
Estado 13q	No llamado	71	77.2%	65	69.1%	0.317	0.882
	Ganancia	2	2.2%	1	1.1%		
	Pérdida	19	20.7%	28	29.8%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 14q	No llamado	72	74.2%	75	75.8%	0.560	0.882
	Ganancia	1	1.0%	0	0.0%		
	Pérdida	24	24.7%	23	23.2%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.0%		
Estado 15q	No llamado	86	86.0%	85	83.3%	0.509	0.882
	Ganancia	1	1.0%	2	2.0%		
	Pérdida	13	13.0%	13	12.7%		
	Mezclado	0	0.0%	2	2.0%		
Estado 16p	No llamado	88	90.7%	100	92.6%	0.154	0.882
	Ganancia	2	2.1%	5	4.6%		
	Pérdida	7	7.2%	2	1.9%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 16q	No llamado	85	83.3%	91	85.8%	0.092	0.882

	Ganancia	2	2.0%	7	6.6%		
	Pérdida	14	13.7%	6	5.7%		
	Mezclado	1	1.0%	2	1.9%		
Estado 17p	No llamado	91	90.1%	93	86.9%	0.691	0.882
	Ganancia	2	2.0%	4	3.7%		
	Pérdida	8	7.9%	10	9.3%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 17q	No llamado	93	94.9%	94	94.0%	0.912	0.882
	Ganancia	2	2.0%	3	3.0%		
	Pérdida	3	3.1%	3	3.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 18p	No llamado	107	90.7%	92	80.0%	0.101	0.961
	Ganancia	4	3.4%	8	7.0%		
	Pérdida	7	5.9%	13	11.3%		
	Mezclado	0	0.0%	2	1.7%		
Estado 18q	No llamado	86	87.8%	87	80.6%	0.471	0.882
	Ganancia	6	6.1%	10	9.3%		
	Pérdida	6	6.1%	10	9.3%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 19p	No llamado	66	63.5%	66	62.3%	0.356	0.882
	Ganancia	36	34.6%	34	32.1%		
	Pérdida	2	1.9%	3	2.8%		
	Mezclado	0	0.0%	3	2.8%		
Estado 19q	No llamado	59	68.6%	63	65.6%	0.422	0.882
	Ganancia	22	25.6%	28	29.2%		
	Pérdida	5	5.8%	3	3.1%		
	Mezclado	0	0.0%	2	2.1%		
Estado 20p	No llamado	73	68.2%	74	67.9%	0.91	0.882
	Ganancia	32	29.9%	32	29.4%		
	Pérdida	2	1.9%	3	2.8%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 20q	No llamado	70	66.7%	74	68.5%	0.769	0.961
	Ganancia	33	31.4%	31	28.7%		
	Pérdida	2	1.9%	2	1.9%		
	Mezclado	0	0.0%	1	.9%		
Estado 21q	No llamado	93	91.2%	96	90.6%	0.996	1.000
	Ganancia	5	4.9%	6	5.7%		
	Pérdida	3	2.9%	3	2.8%		
	Mezclado	1	1.0%	1	.9%		
Estado 22q	No llamado	69	66.3%	65	63.7%	0.728	0.882
	Ganancia	4	3.8%	3	2.9%		
	Pérdida	31	29.8%	33	32.4%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.0%		

Tabla suplementaria 7. Análisis GISTIC de las 10 amplificaciones focales y deleciones más comunes en genes relacionados con el cáncer en el glioblastoma para grupos de expresión de AR baja y alta.

		Expresión del receptor de andrógenos (RPPA)					
		Bajo		Alto		valor p	FDR
		Recuento	%	Recuento	%		
CDKN2A	Delección profunda	50	42.7%	55	47.8%	0.510	0.940
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	67	57.3%	60	52.2%		
CDKN2B	Delección profunda	50	42.7%	55	47.8%	0.510	0.940
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	67	57.3%	60	52.2%		
MTAP	Delección profunda	63	53.8%	70	60.9%	0.291	0.940
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	54	46.2%	45	39.1%		
EGFR	Delección profunda	72	61.5%	64	55.7%	0.424	0.940
	Amplificación	45	38.5%	51	44.3%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
Cdk4	Delección profunda	103	87.3%	97	84.3%	0.576	0.940
	Amplificación	15	12.7%	18	15.7%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
MLLT3	Delección profunda	105	89.0%	101	87.8%	0.840	0.940
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	13	11.0%	14	12.2%		
FIP1L1	Delección profunda	102	86.4%	101	87.8%	0.846	0.940
	Amplificación	16	13.6%	14	12.2%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
PDGFRA	Delección profunda	103	87.3%	101	87.8%	1	1
	Amplificación	15	12.7%	14	12.2%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
CHIC2	Delección profunda	103	87.3%	103	89.6%	0.684	0.940
	Amplificación	15	12.7%	12	10.4%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
PTEN	Delección profunda	106	90.6%	106	92.2%	0.816	0.940
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	11	9.4%	9	7.8%		

Tabla suplementaria 8. Firma mutacional de los 10 genes mutados más comunes relacionados con el cáncer en el glioblastoma para grupos de expresión de receptores de andrógenos bajos y altos.

		Expresión del receptor de andrógenos (RPPA)					
		Bajo		Alto		<i>p</i> -valor	FDR
		<i>Recuento</i>	%	<i>Recuento</i>	%		
PTEN	Missense Mutation (putative driver)	97	78.2%	84	70.0%	0.147	0.550
	Truncating Mutation (putative driver)	27	21.8%	36	30.0%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
TP53	Missense Mutation (putative driver)	101	81.5%	93	77.5%	0.526	0.623
	Truncating Mutation (putative driver)	23	18.5%	27	22.5%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
EGFR	Missense Mutation (putative driver)	107	86.3%	107	89.2%	0.561	0.623
	Truncating Mutation (putative driver)	17	13.7%	13	10.8%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PIK3R1	Missense Mutation (putative driver)	117	94.4%	107	89.2%	0.165	0.550
	Truncating Mutation (putative driver)	7	5.6%	13	10.8%		

	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
NF1	Missense Mutation (putative driver)	110	88.7%	111	92.5%	0.383	0.623
	Truncating Mutation (putative driver)	14	11.3%	9	7.5%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PIK3CA	Missense Mutation (putative driver)	119	96.0%	109	90.8%	0.125	0.550
	Truncating Mutation (putative driver)	5	4.0%	11	9.2%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PCLO	Missense Mutation (putative driver)	118	95.2%	111	92.5%	0.403	0.623
	Truncating Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	4	3.2%	8	6.7%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	2	1.6%	1	.8%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
RB1	Missense Mutation (putative driver)	114	91.9%	112	93.3%	0.808	0.808

	Truncating Mutation (putative driver)	10	8.1%	8	6.7%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
ATR _X	Missense Mutation (putative driver)	124	100.0%	118	98.3%	0.241	0.602
	Truncating Mutation (putative driver)	0	0.0%	2	1.7%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
KEL	Missense Mutation (putative driver)	119	96.0%	111	92.5%	0.505	0.623
	Truncating Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	4	3.2%	7	5.8%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	1	.8%	2	1.7%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		

Tabla suplementaria 9. Aberraciones en el número de copias somáticas a nivel de brazo en grupos de AR-score bajo y alto.

		AR-score (mRNA)				<i>p</i> -valor		<i>FDR</i>	
		Bajo		Alto					
		<i>Recuento</i>	%	<i>Recuento</i>	%				
Estado 1p	No llamado	49	87.5%	49	90.7%	0.380	0.674		
	Ganancia	5	8.9%	4	7.4%				
	Pérdida	2	3.6%	0	0.0%				
	Mezclado	0	0.0%	1	1.9%				

Estado 1q	No llamado	47	85.5%	51	89.5%	0.482	0.694
	Ganancia	7	12.7%	5	8.8%		
	Pérdida	1	1.8%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 2p	No llamado	48	85.7%	57	95.0%	0.092	0.592
	Ganancia	4	7.1%	3	5.0%		
	Pérdida	4	7.1%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 2q	No llamado	50	87.7%	57	95.0%	0.112	0.592
	Ganancia	3	5.3%	3	5.0%		
	Pérdida	4	7.0%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 3p	No llamado	49	90.7%	54	91.5%	0.429	0.694
	Ganancia	2	3.7%	4	6.8%		
	Pérdida	3	5.6%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 3q	No llamado	50	90.9%	51	92.7%	0.055	0.592
	Ganancia	1	1.8%	4	7.3%		
	Pérdida	4	7.3%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 4p	No llamado	52	89.7%	55	93.2%	0.154	0.592
	Ganancia	1	1.7%	3	5.1%		
	Pérdida	5	8.6%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 4q	No llamado	52	88.1%	55	93.2%	0.379	0.674
	Ganancia	3	5.1%	2	3.4%		
	Pérdida	4	6.8%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 5p	No llamado	59	92.2%	62	96.9%	0.215	0.592
	Ganancia	2	3.1%	2	3.1%		
	Pérdida	3	4.7%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 5q	No llamado	54	94.7%	56	94.9%	0.223	0.592
	Ganancia	0	0.0%	2	3.4%		
	Pérdida	3	5.3%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 6p	No llamado	54	93.1%	50	84.7%	0.022	0.592

	Ganancia	3	5.2%	0	0.0%		
	Pérdida	1	1.7%	8	13.6%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 6q	No llamado	46	88.5%	43	82.7%	0.178	0.592
	Ganancia	2	3.8%	0	0.0%		
	Pérdida	4	7.7%	7	13.5%		
	Mezclado	0	0.0%	2	3.8%		
Estado 7p	No llamado	14	25.5%	10	17.9%	0.364	0.674
	Ganancia	41	74.5%	46	82.1%		
	Pérdida	0	0.0%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 7q	No llamado	11	19.6%	12	20.7%	1	1
	Ganancia	45	80.4%	46	79.3%		
	Pérdida	0	0.0%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 8p	No llamado	49	87.5%	50	87.7%	0.187	0.592
	Ganancia	4	7.1%	1	1.8%		
	Pérdida	2	3.6%	6	10.5%		
	Mezclado	1	1.8%	0	0.0%		
Estado 8q	No llamado	55	85.9%	59	92.2%	0.146	0.592
	Ganancia	6	9.4%	1	1.6%		
	Pérdida	2	3.1%	4	6.3%		
	Mezclado	1	1.6%	0	0.0%		
Estado 9p	No llamado	27	64.3%	17	50.0%	0.35	0.674
	Ganancia	2	4.8%	1	2.9%		
	Pérdida	13	31.0%	16	47.1%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 9q	No llamado	49	86.0%	47	85.5%	0.765	0.843
	Ganancia	4	7.0%	3	5.5%		
	Pérdida	4	7.0%	4	7.3%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 10p	No llamado	12	20.7%	5	8.8%	0.095	0.592
	Ganancia	4	6.9%	1	1.8%		
	Pérdida	42	72.4%	50	87.7%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 10q	No llamado	10	18.2%	4	6.8%	0.119	0.592
	Ganancia	0	0.0%	0	0.0%		
	Pérdida	45	81.8%	54	91.5%		

	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 11p	No llamado	45	83.3%	50	86.2%	0.542	0.701
	Ganancia	1	1.9%	2	3.4%		
	Pérdida	8	14.8%	5	8.6%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 11q	No llamado	50	87.7%	51	86.4%	0.498	0.694
	Ganancia	3	5.3%	1	1.7%		
	Pérdida	4	7.0%	6	10.2%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 12p	No llamado	48	85.7%	52	92.9%	0.198	0.592
	Ganancia	5	8.9%	3	5.4%		
	Pérdida	3	5.4%	0	0.0%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 12q	No llamado	46	88.5%	53	89.8%	0.468	0.694
	Ganancia	4	7.7%	3	5.1%		
	Pérdida	2	3.8%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	2	3.4%		
Estado 13q	No llamado	34	70.8%	36	73.5%	0.352	0.674
	Ganancia	2	4.2%	0	0.0%		
	Pérdida	12	25.0%	13	26.5%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 14q	No llamado	43	82.7%	41	73.2%	0.316	0.674
	Ganancia	1	1.9%	0	0.0%		
	Pérdida	8	15.4%	14	25.0%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 15q	No llamado	46	82.1%	42	79.2%	0.487	0.694
	Ganancia	2	3.6%	1	1.9%		
	Pérdida	8	14.3%	8	15.1%		
	Mezclado	0	0.0%	2	3.8%		
Estado 16p	No llamado	51	91.1%	52	92.9%	0.111	0.592
	Ganancia	4	7.1%	0	0.0%		
	Pérdida	1	1.8%	3	5.4%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		
Estado 16q	No llamado	49	84.5%	48	87.3%	0.239	0.592
	Ganancia	5	8.6%	1	1.8%		
	Pérdida	2	3.4%	5	9.1%		
	Mezclado	2	3.4%	1	1.8%		

Estado 17p	No llamado	50	89.3%	51	86.4%	0.582	0.701
	Ganancia	2	3.6%	1	1.7%		
	Pérdida	4	7.1%	7	11.9%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 17q	No llamado	52	92.9%	52	94.5%	0.909	0.950
	Ganancia	1	1.8%	1	1.8%		
	Pérdida	3	5.4%	2	3.6%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 18p	No llamado	53	82.8%	55	85.9%	0.765	0.843
	Ganancia	6	9.4%	3	4.7%		
	Pérdida	4	6.3%	5	7.8%		
	Mezclado	1	1.6%	1	1.6%		
Estado 18q	No llamado	45	80.4%	49	84.5%	0.582	0.701
	Ganancia	7	12.5%	4	6.9%		
	Pérdida	4	7.1%	4	6.9%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
Estado 19p	No llamado	35	62.5%	35	59.3%	0.448	0.694
	Ganancia	18	32.1%	22	37.3%		
	Pérdida	2	3.6%	0	0.0%		
	Mezclado	1	1.8%	2	3.4%		
Estado 19q	No llamado	29	61.7%	32	61.5%	0.778	0.843
	Ganancia	13	27.7%	17	32.7%		
	Pérdida	4	8.5%	2	3.8%		
	Mezclado	1	2.1%	1	1.9%		
Estado 20p	No llamado	38	66.7%	42	70.0%	0.926	0.950
	Ganancia	17	29.8%	16	26.7%		
	Pérdida	2	3.5%	2	3.3%		
	Mezclado	0	0.0%	0	0.0%		
Estado 20q	No llamado	38	65.5%	43	72.9%	0.56	0.701
	Ganancia	19	32.8%	14	23.7%		
	Pérdida	1	1.7%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.7%		
21q Estado	No llamado	50	90.9%	52	88.1%	0.593	0.701
	Ganancia	4	7.3%	4	6.8%		
	Pérdida	1	1.8%	1	1.7%		
	Mezclado	0	0.0%	2	3.4%		
Estado 22q	No llamado	36	66.7%	38	66.7%	0.243	0.592

	Ganancia	5	9.3%	1	1.8%		
	Pérdida	13	24.1%	17	29.8%		
	Mezclado	0	0.0%	1	1.8%		

Tabla suplementaria 10. Análisis GISTIC de las 10 amplificaciones focales y deleciones más comunes en genes relacionados con el cáncer en el glioblastoma para grupos de bajo y alto AR-score.

		AR-score (mRNA)					
		Bajo		Alto		<i>p</i> -valor	<i>FDR</i>
		<i>Recuento</i>	%	<i>Recuento</i>	%		
CDKN2A	Delección profunda	39	60.9%	24	37.5%	0.013	0.065
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	25	39.1%	40	62.5%		
CDKN2B	Delección profunda	39	60.9%	24	37.5%	0.013	0.065
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	25	39.1%	40	62.5%		
MTAP	Delección profunda	42	65.6%	31	48.4%	0.074	0.247
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	22	34.4%	33	51.6%		
EGFR	Delección profunda	37	57.8%	34	53.1%	0.722	1
	Amplificación	27	42.2%	30	46.9%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
Cdk4	Delección profunda	55	85.9%	54	84.4%	1	1
	Amplificación	9	14.1%	10	15.6%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
MLLT3	Delección profunda	56	87.5%	59	92.2%	0.560	1
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	8	12.5%	5	7.8%		
FIP1L1	Delección profunda	55	85.9%	56	87.5%	1	1
	Amplificación	9	14.1%	8	12.5%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
PDGFRA	Delección profunda	56	87.5%	56	87.5%	1	1
	Amplificación	8	12.5%	8	12.5%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
CHIC2	Delección profunda	56	87.5%	56	87.5%	1	1
	Amplificación	8	12.5%	8	12.5%		
	Normal	0	0.0%	0	0.0%		
PTEN	Delección profunda	56	87.5%	58	90.6%	0.778	1
	Amplificación	0	0.0%	0	0.0%		
	Normal	8	12.5%	6	9.4%		

Tabla suplementaria 11. Firma mutacional del glioblastoma de los 10 genes mutados relacionados con el cáncer más comunes en los grupos con bajo y alto AR-score.

		AR-score (mRNA)					
		Bajo		Alto		<i>p</i> -valor	<i>FDR</i>
		<i>Recuento</i>	%	<i>Recuento</i>	%		
PTEN	Missense Mutation (putative driver)	44	67.7%	137	76.5%	0.186	0.465
	Truncating Mutation (putative driver)	21	32.3%	42	23.5%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
TP53	Missense Mutation (putative driver)	55	84.6%	139	77.7%	0.283	0.566
	Truncating Mutation (putative driver)	10	15.4%	40	22.3%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
EGFR	Missense Mutation (putative driver)	57	87.7%	157	87.7%	1.000	1.000
	Truncating Mutation (putative driver)	8	12.3%	22	12.3%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PIK3R1	Missense Mutation (putative driver)	63	96.9%	161	89.9%	0.111	0.465
	Truncating Mutation (putative driver)	2	3.1%	18	10.1%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		

	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
NF1	Missense Mutation (putative driver)	62	95.4%	159	88.8%	0.143	0.633
	Truncating Mutation (putative driver)	3	4.6%	20	11.2%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PIK3CA	Missense Mutation (putative driver)	62	95.4%	166	92.7%	0.570	0.633
	Truncating Mutation (putative driver)	3	4.6%	13	7.3%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
PCLO	Missense Mutation (putative driver)	62	95.4%	167	93.3%	0.569	0.633
	Truncating Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	3	4.6%	9	5.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	3	1.7%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
RB1	Missense Mutation (putative driver)	62	95.4%	164	91.6%	0.414	0.633
	Truncating Mutation (putative driver)	3	4.6%	15	8.4%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
ATRX	Missense Mutation (putative driver)	64	98.5%	178	99.4%	0.463	0.633

	Truncating Mutation (putative driver)	1	1.5%	1	.6%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		
KEL	Missense Mutation (putative driver)	59	90.8%	171	95.5%	0.061	0.465
	Truncating Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Inframe Mutation (putative driver)	0	0.0%	0	0.0%		
	Missense Mutation (putative passenger)	0	0.0%	0	0.0%		
	Truncating Mutation (putative passenger)	6	9.2%	5	2.8%		
	Inframe Mutation (putative passenger)	0	0.0%	3	1.7%		
	No Mutation	0	0.0%	0	0.0%		