

Biomarcadores ómicos y paneles genéticos: herramientas clave para la estratificación de pacientes y la predicción de respuesta a la terapia en cáncer de próstata

Omic biomarkers and genetic panels: key tools for patient stratification and predicting response to therapy in prostate cancer

Karen P. Sarango-González^{1,2*}  y Natalia C. Bailón-Moscoso² 

¹Análisis diagnóstico y biológico de laboratorio; ²Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica Particular de Loja, Loja, Ecuador

Cómo citar este artículo: Sarango-González K.P y Bailón-Moscoso N.C. Biomarcadores ómicos y paneles genéticos: herramientas clave para la estratificación de pacientes y la predicción de respuesta a la terapia en cáncer de próstata. Urol. Colomb. 2025;XX;1:1-20.

Resumen

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres, con alta incidencia y mortalidad mundial. La caracterización genómica avanzada mediante tecnologías OMIC, como la secuenciación de nueva generación, permite una comprensión más profunda de las alteraciones genéticas y epigenéticas asociadas al CaP, facilitando diagnósticos precisos, la clasificación de pacientes y la predicción de la respuesta terapéutica. Este artículo analiza los avances en el uso de las OMIC para identificar biomarcadores moleculares y paneles genéticos que permitan personalizar los tratamientos, reducir intervenciones invasivas y mejorar el pronóstico de la enfermedad, subrayando la importancia de la medicina de precisión en la atención oncológica actual.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Secuenciación de nueva generación. Paneles genéticos.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the second most diagnosed cancer in men, with a high incidence and mortality worldwide. Advanced genomic characterization using OMICs technologies, such as next-generation sequencing, allows a deeper understanding of the genetic and epigenetic alterations associated with PCa, facilitating accurate diagnoses, patient classification, and prediction of therapeutic response. This article analyzes advances in the use of OMICs to identify molecular biomarkers and genetic panels that allow personalized treatments, reduce invasive interventions, and improve disease prognosis, highlighting the importance of precision medicine in current oncology care.

Keywords: Prostate cancer. Next-generation sequencing. Genetic panels.

*Correspondencia:

Karen P. Sarango-González

E-mail: kpsarango1@utpl.edu.ec

0120-789X / © 2025 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-01-2025

Fecha de aceptación: 04-07-2025

DOI: 10.24875/RUC.25000001

Disponible en internet: 16-09-25

Urol. Colomb. (ahead of print)

www.urologiacolombiana.com

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres, seguido del cáncer de pulmón. Para el año 2022, GLOBOCAN informó que la incidencia de CaP fue del 14,2%, la mortalidad de 4,1% y la prevalencia de $126,7 \times 100.000$ hab, posicionándose como la cuarta causa de muerte por cáncer entre los hombres en todo el mundo¹.

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de CaP: entre ellos destaca la edad mayor a 65 años, un historial familiar de cáncer incrementa el riesgo 2,5 veces, se ha evidenciado que el origen étnico también influye (los hombres del sur y este de Asia tienen tasas más bajas de mortalidad², mientras que los hombres de raza negra tienen un riesgo mayor de progresión a la enfermedad metastásica³), un patrón dietético basado en un alto consumo de carne procesada y lácteos con alto contenido en ácidos grasos saturados y bajo consumo de verduras y frutas favorece mecanismos que estimulan la proliferación de células cancerosas y los procesos de angiogénesis⁴; adicionalmente el consumo de alcohol y de tabaco se asocian en el desarrollo de CaP.

La detección y estadificación clínica del CaP se basa en los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA), la puntuación de Gleason tras la biopsia y la estadificación TNM⁵; sin embargo, estos métodos no siempre son exactos, lo que lleva a diagnósticos y tratamientos subóptimos.

La creciente introducción a la tecnología molecular ha permitido la identificación de un amplio espectro de alteraciones genómicas, incluidas mutaciones, variaciones del número de copias (CNV), translocaciones y fusiones en múltiples genes, revolucionado el campo de la medicina de precisión⁶, al permitir estudios que identifiquen las modificaciones que suceden en el ADN, el ARN, las proteínas y otras moléculas biológicas, desempeñando un papel fundamental para la detección, cribado y clasificación de pacientes, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento de manera eficiente, en menor tiempo y con mayor precisión⁷.

En este artículo abordaremos la información disponible sobre los OMIC disponibles para el diagnóstico del CaP y las alteraciones genéticas que se presentan con mayor frecuencia.

Genética del cáncer de próstata

El desarrollo del CaP desde un punto de vista molecular es heterogéneo; esto en la medida que existen una diversidad de alteraciones moleculares inter-

intratumorales, y al proceso genómico dinámico y evolutivo que enfrenta⁸, la patogénesis y el desarrollo, las células cancerígenas se desarrollan a partir de mutaciones, que son alteraciones en la secuencia y/o estructura de los genes⁹. Se clasifican en mutaciones germinales y mutaciones somáticas: las germinales que se producen durante el intercambio genético entre el óvulo y el espermatozoide y tienen un 50% de probabilidad de ser transmitidas a la siguiente generación, mientras que las mutaciones somáticas se originan en un tejido en desarrollo, generan células idénticas, que tienen esta mutación pero no están presentes en todas las células del individuo y por lo tanto no se heredan, y pueden ser ocasionadas por factores ambientales o disrupciones durante el proceso de replicación del ADN¹⁰.

Es importante entender que la teoría para el desarrollo en la mayoría de los tumores sólidos se fundamenta en que su origen es una sola célula, la cual adquiere potencial de crecimiento mediante la acumulación de mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas hereditarias que modifican el sistema celular¹¹.

Aproximadamente el 50% de todos de los cánceres de próstata tanto primarios como avanzados presentan reordenamiento *TMPRSS2:ERG*, que es el lugar de la actividad promotora del crecimiento del oncogén *ERG* bajo el control de los elementos reguladores de *TMPRSS2* sensible a los andrógenos. Los CaP primarios con reordenamiento *ERG* presentan frecuentemente deleciones en los cromosomas 6q, 8p, 10q y 13q que incluyen genes como *NKX3-1*, *PTEN*, *BRCA2* y *RB1*¹². El otro 50% sin reordenamiento *ERG* se subclasifica según la sobreexpresión de *SPINK110*, mutaciones *SPOP* y aberraciones del número de copias somáticas seleccionadas, que a menudo son mutuamente excluyentes (Fig. 1A).

La supervivencia, el crecimiento y la actividad proliferativa de las células de CaP dependen en gran medida de los andrógenos que activan el receptor de andrógenos (*AR*) en las células tumorales, que provocan la proliferación celular y progresión tumoral¹³. La figura 1B representa los cambios que se ha identificado en el CaP avanzado y que contribuyen al alto grado de inestabilidad genética, debido al aumento de la accesibilidad del ADN a factores que inducen roturas del ADN, encontrándose alteraciones principalmente en la vía de señalización de los andrógenos, las vías de señalización de la fosfatidilinositol 3-cinasa (*PI3K*) y *AKT*, en los factores de transcripción y modificadores de la cromatina y heterogeneidad clonal de los oncogenes y genes supresores de tumores y en el ciclo celular¹⁴.

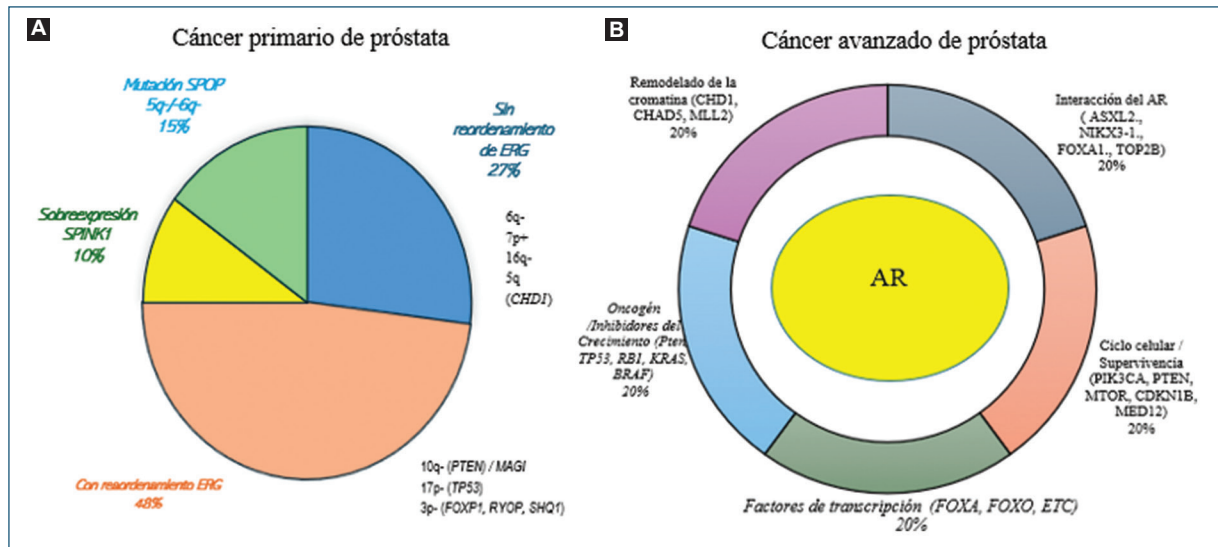


Figura 1. Distribución de las alteraciones genéticas en el cáncer de próstata inicial y avanzado. **A:** porcentajes de alteraciones genéticas existentes en cáncer primario de próstata con relación con el reordenamiento del gen *ERG*. **B:** porcentaje de alteraciones genéticas en cáncer de próstata avanzado relacionados con la expresión del oncogén *AR*, relacionado con las funciones celulares.

La regulación genética mediada por epigenética tiene un papel trascendental durante los procesos de desarrollo embrionario que frecuentemente se reactiva y opera durante el inicio y la progresión del cáncer. Los reguladores epigenéticos que incluyen la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, los ARN no codificantes y los remodeladores de la cromatina, los cuales están regulados de manera diferencial en los tejidos cancerosos en comparación con sus contrapartes normales, lo que contribuye al inicio y la progresión del cáncer¹⁵.

La secuenciación de nueva generación, una herramienta para el diagnóstico

El diagnóstico, estadificación y tratamiento del CaP se realiza considerando los niveles séricos del PSA, la puntuación de Gleason tras la biopsia y pruebas de imágenes complementarias⁵; sin embargo, estas herramientas no son exactas, por lo que los avances de la tecnología han permitido una evolución significativa enfocada en el diagnóstico molecular de precisión impulsada por la llegada de la tecnología ómica, que ha revolucionado el estudio del cáncer.

La evolución de las técnicas para el diagnóstico molecular (Fig. 2) incluyen la inmunohistoquímica (IHQ), la hibridación *in situ* (FISH, CISH, DISH), la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación de Sanger y la secuenciación de próxima generación, conocida como NGS (*next generation sequencing*)¹⁶, esta última ha permitido secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base¹⁷, de manera que para el CaP esta tecnología ha permitido la identificación de fusiones génicas, amplificaciones, deleciones hemi- y homocigotas y/o variantes puntuales en un solo procedimiento¹⁸.

Inmersos en la práctica clínica se han implementado principalmente cuatro tipos de NGS, los cuales se oferta por las distintas casas comerciales en virtud de la cantidad de datos, la duración de las lecturas, el tiempo para el desarrollo y la técnica implementada:

- Secuenciación de paneles de genes. Contienen cebadores o sondas para un grupo conocido de genes, esto permiten secuenciar mutaciones conocidas (*hot spots*), genes completos, detectar CNV y translocaciones. La ventaja de este método es que permite una secuenciación con gran cobertura y profundidad de lectura, permitiendo la detección de variantes de muy baja frecuencia¹⁷.
- Secuenciación del exoma (WES). Permite la amplificación de exones mediante PCR o su captura mediante sondas, permite identificar de genes en enfermedades mendelianas altamente penetrantes,

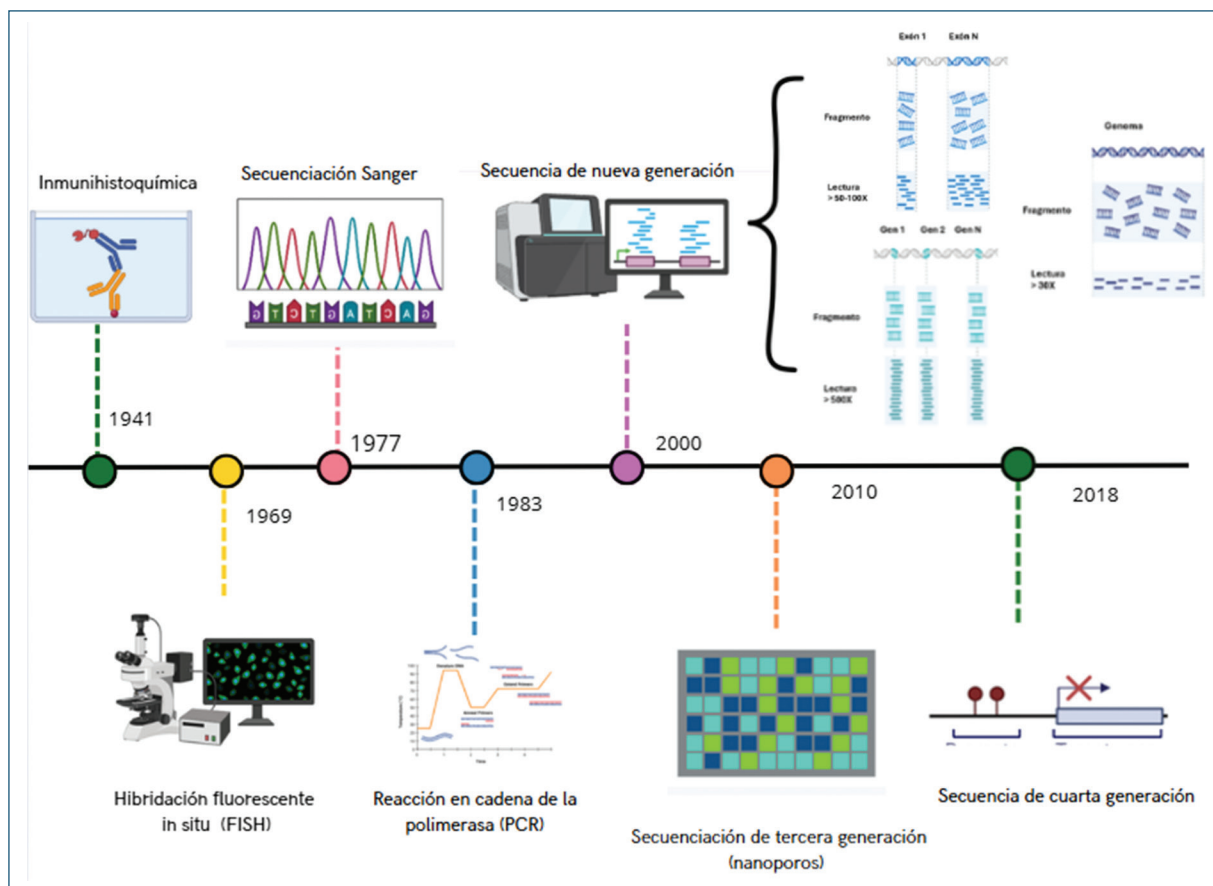


Figura 2. Evolución de las técnicas de diagnóstico molecular. Esta línea del tiempo describe las técnicas usadas en el diagnóstico de cáncer de próstata, desde la inmunohistoquímica hasta la era de las OMIC.

ya que se concentra en solo el 1% del genoma y está restringido a variantes codificantes y de sitios de empalme en genes anotados. Esto es de gran utilidad en pacientes que padecen enfermedades de gran heterogeneidad genética. Su principal desventaja es el costo elevado¹⁹.

- Secuenciación completa del genoma (WGS). Tiene la ventaja de una cobertura continua y la identificación de variantes a lo largo de todo el genoma, permitiendo detectar variantes no exónicas, mejorar la detección de las CNV y un mayor rendimiento sobre la WES. Sin embargo, la mayor limitación está determinada por la longitud de lectura de la secuencia, que al ser de alrededor de 200 pb puede llevar a que la alineación ocurra en una región del genoma que no corresponda²⁰.
- Secuenciación del transcriptoma (WTS). Permite capturar ARN codificante y no codificante y cuantificar la heterogeneidad de la expresión genética en células, tejidos y órganos y permite la detección de nuevas

estructuras de genes, isoformas alternativas de *splicing*, fusiones génicas, polimorfismos de varios nucleótidos, indeles y expresión específica de alelos²¹.

La enorme cantidad de datos generados, principalmente por las NGS, exige nuevos desarrollos de *software* y *hardware*, con el desarrollo y uso de herramientas matemáticas, inmersas en la estadística y bioinformática que involucran inteligencia artificial, aprendizaje automático y *hardware* de red neuronal dedicado, para analizar mejor los grandes datos²².

Paneles genéticos para el diagnóstico

La identificación de biomarcadores celulares, bioquímicos y moleculares se consideran instrumento de fácil aplicabilidad para el diagnóstico, monitoreo y tratamiento del cáncer²². Dentro de sus ventajas en el CaP se encuentran el bajo costo, la metodología no invasiva y el análisis de múltiples alteraciones en poco tiempo, que prevenir biopsias de próstata innecesarias, y que

genera informaciones relevantes en el pronóstico de la supervivencia y el monitoreo del tratamiento²³.

Los genes, dependiendo del tipo de variante adquirida, podrían estar relacionados con la afección desde su origen somática o germinal; existe recomendaciones sobre el uso de los paneles que contiene genes de la línea germinal para el CaP en hombres con CaP avanzado, para guiar las decisiones de tratamiento y manejo de la enfermedad, mientras que en hombres sin CaP con antecedentes familiares de cáncer permite establecer medidas de prevención para la detección precoz y la vigilancia activa una vez diagnosticado²⁴, mientras que el CaP metastásico resistente a la castración (mCRPC) presenta aberraciones en los genes de reparación del ADN (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2* y *HOXB13*) con una frecuencia del 20 al 30%²⁵.

En el año 2018, el Consenso sobre el Cáncer de Próstata de Filadelfia recomendó realizar paneles amplios (germinales y somáticos) en pacientes con CaP metastásico, utilizando la NGS para identificar mutaciones que puedan ser confirmadas como mutaciones germinales en pacientes con antecedentes familiares (padre o hermano menor de 60 años) y para pacientes con CaP no metastásico el uso de paneles genéticos se realizaría considerando situaciones específicas como ascendencia judía ashkenazí, enfermedad avanzada (T3a o superior), patología intraductal/ductal, y un Gleason igual o superior a 8²⁶. Para el año 2020, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) propone tres niveles de recomendaciones para el uso de NGS en los distintos tipos de cáncer, específicamente para el CaP: recomienda realizar NGS para evaluar el estado mutacional de, al menos, *BRCA1/2*, además de considerar el uso de paneles más grandes que engloben el gen *PTEN*, genes de reparación del ADN y la firma *MSI* en caso de CaP avanzado, evaluando el costo-efectividad de la intervención²⁷.

Considerando el rol en el diagnóstico del CaP, se realizó una búsqueda sobre los paneles genéticos disponibles por las distintas casas comerciales (Tabla 1), clasificándolos con base en la muestra biológica (saliva o sangre, tejidos y orina), el tiempo que se requiere para el procesamiento de la muestra y la utilidad clínica. Se identificó que los paneles genéticos que utilizan muestra de sangre y/o saliva analizan genes de la línea germinal, lo que orienta el diagnóstico de tumores con riesgo hereditario. Los paneles genéticos que emplean muestras de tejidos consideran mutaciones genéticas somáticas y/o germinales, lo que permite la estadificación de la afección y un enfoque terapéutico. Los paneles

genéticos con biomarcadores en orina permiten establecer la probabilidad de desarrollar la enfermedad, ya que permiten la identificación de mutaciones somáticas, con la finalidad de evitar exámenes invasivos, por ello se recomiendan tanto para guiar decisiones de tratamiento en cáncer metastásico como para evaluar el riesgo hereditario en hombres con antecedentes familiares o factores de riesgo específicos.

Los paneles de la búsqueda comparten varios biomarcadores específicos conocidos de CaP como el *PCA3*, *TMPRSS2*. En la figura 3 se evidencia la distribución por frecuencia de los principales biomarcadores asociados a la reparación del ADN vinculados con la proliferación, supervivencia, migración y metástasis (*BRIP1*, *CDK1*, *CCND1*, *PTEN*, *PALB2*, *CHEK2*, *SMAD4*, *TP53*, *NBN*, *KLK*) y los biomarcadores asociados a la detección de variantes patogénicas de líneas germinales (*BRCA1/2*, *ATM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *HOXB13*, *CDKN2A*).

Considerando la utilidad clínica de los paneles genéticos, se realizó una búsqueda y recopilación de 21 artículos (Tabla 2)²⁸⁻⁴⁸, que evidenciaron la implementación de distintos paneles genéticos en distintas poblaciones, permitiendo establecer la gravedad e implementar una terapia dirigida en el CaP. Esta búsqueda abarcó estudios observacionales, de casos y control, reporte de un caso y estudios de cohorte.

En los artículos analizados se encontró una alta prevalencia de mutaciones en los genes que reparan el ADN (*ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PMS2*, *RAD51C*, *TP53*), de la vía *PI3K* y de la vía de señalización *RAS/RAF/MAPK*, especialmente el gen *MUTYH*, que se asoció a gravedad, mientras que las mutaciones de la línea germinal en mayor frecuencia son *ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PMS2*, *RAD51C* y *TP53*, considerando que las poblaciones que han participado en estos estudios son principalmente américa-anglosajones y asiáticos, evidenciándose la poca o nula existencia de estudios que involucren población latina.

Es importante destacar que en poblaciones asiáticas se ha evidenciado mayor frecuencia de alteraciones en: *TP53*, *PIK3CA*, *TMPRSS2-ERG*, *SPOP*, *BRAF* y *AR*, esto le confiere un perfil genético de con mayor agresividad, mientras que en poblaciones negras predominan mutaciones en *BRCA1*, *BARD1*, *BRCA2* y *PMS2*, lo que le confiere una mayor heredabilidad, a diferencia de las poblaciones occidentales, donde las mutaciones se presentan con mayor frecuencia en los genes *TP53*, *AR*, *BRCA2* y *BRAF*, asociándose a una progresión más rápida de la enfermedad⁴⁹.

Tabla 1. Paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de CaP

Tipo de muestra	Plataforma	Tiempo	Objetivo de la prueba	Instrumentos	Genes	Link cobertura
Biomarcadores en orina	ExoDx Prostate IntelliScore	5 días	Establece la distinción entre la enfermedad prostática benigna y la enfermedad maligna de bajo grado	Exosome Diagnostics, Inc.	PCA3, ERG, SPDEF	https://www.exosomedx.com/
	My Prostate Score 2.0	5 a 7 días	Permite la predicción clara y altamente individualizada del riesgo de un paciente de tener CaP clínicamente significativo	LynxDx	T2ERG, SCHLAP1, OR51E2, APOC1, PCAT14, CAMKK2, PCA3, NKAIN1, B3GNT6, TFF3, SPON2, PCGEM1, TRGV9, TMSB15A, ERG, KLK3, KLK4, HOXC6.	https://www.lynxdx.com/about-us/
	ProgenSA PCA3	5 días	Establecer la probabilidad de desarrollar CaP	Hologic	PCA3, PSA	https://www.hologic.com/
	SelectMDx	7 días	Probabilidad de detectar CaP tras una biopsia, determinando la probabilidad de enfermedad de alto grado	MDxHealth	HOXC6, DLX1	https://ferrone.com/producto/selectmdx/
	TMPSR2: ERG	7 días	Establecer la probabilidad de desarrollar CaP	Oncore pro	TMPSR2, ERG	https://biocare.net/oncore-pro/
	CellSearch Circulation Tumor Cells	1 sem	Predictor sólido e independiente de la supervivencia general y libre de progresión en el cáncer de mama, próstata y colorrectal metastásico	Menarini Silicon Biosystems, Inc.	Células tumorales circulantes	https://www.cellsearchctc.com/clinical-applications/clinical-applications-overview
Biomarcadores en sangre y/o saliva	Hereditary Cancer Panel	2 sem	Asociación con el riesgo de tipos comunes de cáncer hereditario: cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de estómago y cáncer de próstata	Color	APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, MTF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLE, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53	https://www.color.com/individuals-genomics
	Hereditary Prostate Cancer Panel	2 sem	Establece el riesgo de cáncer de próstata a temprana edad, el CaP metastásico/agresivo con riesgo familiar	GeneDX	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51C, RAD51D, TP53	https://providers.genedx.com/tests/detail/hereditary-prostate-cancer-panel-875
	myRisk	2 sem	Establece el riesgo de desarrollar 8 cánceres hereditarios: próstata, mama, ovario, gástrico, colorrectal, páncreas, melanoma y endometrio	Myriad Genetics	APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, HOXB13, GALNT12, MLH1, MSH2, MSH3,	https://myriad.com/genetic-tests/myrisk-hereditary-cancer-risk-test/

(Continúa)

Tabla 1. Paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de CaP (*continuación*)

Tipo de muestra	Plataforma	Tiempo	Objetivo de la prueba	Instrumentos	Genes	Link cobertura
Biomarcadores en tejido					MSH6, MUTHYH, NBN, NTHL1, PALB2, PMS2, POLE, POLD1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RNF43, RPS20, SMAD4, STK11, TP53	
	Prostate Cancer Comprehensive Panel	2 a 3 sem	Identificar únicamente las variantes hereditarias de la línea germinal que generan riesgo de CaP	Fulgent	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2, TP53	https://www.preventiongenetics.com/testInfo?val= Prostate-Cancer- Panel
	Prostate Cancer Panel	2 a 3 sem	Detectar individuos con una variante patogénica de la línea germinal y no está validada para detectar mosaicismo por debajo del nivel del 20%	Invitae	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PMS2, TP53	https://www.fulgentgenetics.com/comprehensivecancer- prostate
	Prostate Cancer Panel	3 a 3 sem	Identificar únicamente las variantes hereditarias de la línea germinal que generan riesgo de CaP	Prevention Genetics	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51C, RAD51D, TP53	https://www.preventiongenetics.com/testInfo?val= Prostate-Cancer- Panel
	Prostate Next	4 a 3 sem	Ofrece más precisión para identificar y controlar el cáncer de próstata hereditario	Ambry Genetics	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51D, TP53	https://www.ambrygen.com/providers/genetic- testing/5/ oncology/prostatenext
	FoundationOneCDx	8 días	Permite definir terapias apropiadas con evidencia de resistencia, en función del perfil genómico individual del cáncer	Illumina HiSeq 4000	BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D y RAD54L	https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone- cdx
	Metamark Genetics	4 sem	Permite generar el pronóstico basándose en proteínas para la progresión del CaP, utiliza inmunofluorescencia múltiple y cuantifica los valores de 8 biomarcadores proteicos combinándolos con el <i>score</i> Gleason (3+) para definir la agresividad	ProMark	CUL2, DERL1, FUS, PDSS2, YBOX1, HSPA9, SMAD4, pS6	https://promarktest.com/ProMarkCTR/ AssayOverview
	Myriad genetics	2 a 4 sem	Proporciona información genómica personalizada sobre cómo se comporta el cáncer considera la	Prolaris prostate	ASPM, CDC2, CDCA8, CDKN3, DTL, FOXM1, KIAA0101, NUSAP1, PRC1, TK1	https://www.dlongwood.com/productos/prolaris/

(Continúa)

Tabla 1. Paneles genéticos disponibles para el diagnóstico de CaP (continuación)

Tipo de muestra	Plataforma	Tiempo	Objetivo de la prueba	Instrumentos	Genes	Link cobertura
			información de puntaje del <i>score</i> Gleason, el valor del PSA y la combina una puntuación molecular obtenida a partir del análisis de la expresión de 16 genes (10 genes relevantes para la actividad tumoral en el ciclo celular y 6 genes de control)			
	Oncotype Dx Prostate	6 sem	Analiza 12 genes relacionados con CaP y 5 genes constitutivos, en tejido obtenido por biopsia prostática por punción, y entrega un GPS que va de 0 a 100 para determinar el riesgo	Genomic Health, Redwood City, CA	<i>FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2, BGN, COL1A1, SFRP4, ARF, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, TPX2.</i>	https://southgenetics.com/oncotype-dx-gps/
	ProstaVysion	2 a 4 sem	Examina dos mecanismos de carcinogénesis de próstata: la fusión/translocación del gen <i>ERG</i> y la pérdida del gen supresor de tumores <i>PTEN</i> , para determinar tratamiento	Bostwick Laboratories, Glen Allen, VA	<i>ERG, PTEN.</i>	https://www.bu.edu/shipleyp/prostate-cancer-testing/available-tests/genetic-tests/prostavysion/
	UW OncoPlex Cancer Gene Panel	4 a 6 sem	Detectar la mayoría de las clases de mutaciones, incluidas variantes de un solo nucleótido, pequeñas inserciones y eliminaciones (indeles), amplificaciones de genes y fusiones de genes seleccionados. Permite orientar el tratamiento y la estadificación del cáncer de próstata	NGS	<i>ABL1, AKT1, APC, ARID1A, ARID1B, ATM, ATR, AURKA, BAP1, BCL2, BRCA1, CCND1, DDR2, EGFR, ERBB4, FLT3, FOXP3, GATA1, GNA11, GNAQ, HER-2, IDH1, IDH2, JAK1, KRAS, MSI, NRAS, PIK3CA, TMB, TP53, mTOR.</i>	https://testguide.labmed.uw.edu/view/OPX?tabs=no

CaP: cáncer de próstata; PSA: antígeno prostático específico; GPS: *genomic prostate score*; MSI: inestabilidad de microsatélites; TMB: carga total de mutaciones; CA: California; VA: Virginia; Inc: Sociedad Anónima.

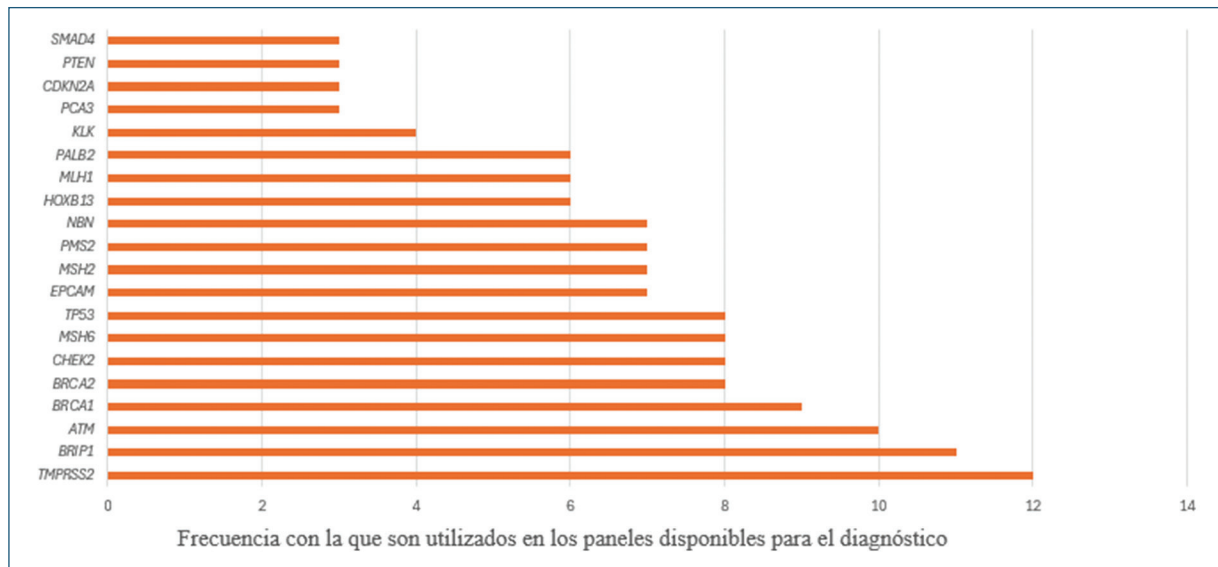


Figura 3. Genes identificados en los paneles genéticos, distribuidos de acuerdo con la frecuencia en la que son utilizados en los paneles disponibles para el diagnóstico.

La [figura 4](#) indica la distribución de los paneles con base en su aplicabilidad y el tipo de variante o mutación genética somática o de la línea germinal para su abordaje en el diagnóstico y tratamiento del CaP, encontrando que las variantes asociadas a los genes *APC*, *AR*, *CTNNB1*, *MTOR*, *DHRS2*, *NBN*, *PTEN*, *RB1*, *RAD50*, *PARK2*, *SPOP*, *SMAD4* y *TMPRSS2-ERG* permiten diagnóstico, estadificación y tratamiento, y se correlacionan en mayor medida con mutaciones somáticas, mientras que variantes asociadas a los genes *ATM*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PMS2*, *RAD51C* y *TP53* se asocian a susceptibilidad de herencia, distinguiéndose mutaciones de la línea germinal.

La proporción de casos de CaP atribuible al CaP hereditario es de alrededor de un 5-15%, de los cuales un 5% aproximadamente de un CaP localizado de alto riesgo tienen mutaciones germinales en genes de reparación del ADN como: *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1*, *HOXB13*, *RAD51*, *BRCA1* y *PALB2*⁵⁰.

Hallmarks en el cáncer de próstata

En el año 2000, Douglas Hanahan y Robert Weinberg publicaron el artículo *The hallmarks of cancer*. En él se conceptualizan seis reglas básicas para la transformación en múltiples pasos de las células normales en células tumorales, las cuales comprenden: mantener la señalización proliferativa, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad

replicativa, inducir o acceder a la vasculatura, activar la invasión y la metástasis, desregular el metabolismo celular y evitar la destrucción inmunitaria⁵¹.

El estudio molecular del cáncer ha permitido identificar tres factores principales que pueden explicar la consecución del estado de autosuficiencia en la señalización del crecimiento o el mantenimiento de la señalización proliferativa en el CaP: el funcionamiento aberrante del receptor de andrógenos, la modulación de la actividad del receptor del factor de crecimiento y la modulación de un circuito de señalización intracelular alternativo asociado con el crecimiento, la supervivencia y la proliferación celular⁵². Es por ello que, con base en la mayor frecuencia encontrada en los estudios analizados, se ha determinado los 10 genes con mutaciones somáticas y 10 genes de la línea germinal, profundizando las características y sus funciones considerando las bases de datos COSMIC (catálogo de mutaciones somáticas)⁵³, *The Gene CC* (define función y mecanismos genéticos)⁵⁴, COSMIC, *Hallmarks of Cancer* (rol del gen en el desarrollo del cáncer)⁵³ y OMIM (utilidad de los genes en una enfermedad)⁵⁵, que se visualizan en la [tabla 3](#).

Independientemente del tipo de mutación que se presente en el CaP se evidencia un patrón de herencia autosómica dominante, las mutaciones que se originan en genes de la línea germinal se asocian principalmente a cambios en la reparación del ADN, siendo las características promotoras más prevalentes la supresión del crecimiento y escapar de la muerte celular programada;

Tabla 2. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del CaP

Año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Edad y/o etnia o nacionalidad	Muestra/casa comercial/instrumento	Alteración genética	Aplicabilidad	Referencia
2014	Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease	Cohorte retrospectiva	Evaluar las mutaciones nocivas en los genes supresores de tumores en CaP familiar y estimar el riesgo.	Edad media: 58,5 años. Etnia: 131 europea-blanca, 2 africanos negra, 3 caribeña negra 1 asquenazí	191 muestras de sangre/ Illumina/Illumina Cbot y Hiseq 2000	ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CHEK2, MUTYH, PALB2, PMS2.	Estadificación de riesgo y heredabilidad	28
2015	Comprehensive serial molecular profiling of an "N of 1" exceptional non-responder with metastatic prostate cancer progressing to small cell carcinoma on treatment	Reporte de caso	Identificar genes causantes de un caso de CaP de inicio temprano que progresó rápidamente a NePC	Edad: 47 años. Nacionalidad: estadounidense	1 muestra de tejido prostático y de tejido hepático/Thermo Fisher Scientific/PCR (Ampliseq) utilizando ADN de 40 ng y el Panel Integral de Cáncer (CCP) Ion Torrent	TP53, SMAD4, KMT2D; MTRR JAK3, NOTCH4.	Estadificación supervivencia	29
2017	Molecular testing in patients with castration-resistant prostate cancer and its impact on clinical decision making	Cohorte	Abordaje terapéutico del CaP metastásico resistente a la castración (CRPC) utilizando pruebas mutacionales y de IHQ de PTEN	Edad media: 70 años. Edad: 49 a 87 años. Nacionalidad: estadounidense	46 muestras de tejidos/ Laboratorios de diagnóstico Knight/ Genetralis solid tumor panel	TP53, PTEN, TSC2, FGFR3, NOTCH1, RB1.CDK	Tratamiento	30
2018	Rare germline genetic variants and risk of aggressive prostate cancer	Cohorte	Identificar variantes hereditarias raras que distinga entre estos dos fenotipos extremos, mediante la secuenciación de exomas	Rango de edad: 54 a 71 años. Nacionalidad: estadounidense	280 muestras de ADN de la línea germinal de CaP/ Illumina/HiSeq 2500 instrument	ATM, BRCA2, CHEK2, NBN, PALB2, PMS2, PRSS1, RAD51D; XRCC2, PMS2, LUM	Diagnóstico	31
2019	Rare germline variants in DNA repair genes and the angiogenesis pathway predispose prostate cancer patients to develop metastatic disease	Cohorte	Identificar variantes hereditarias raras que distinga entre estos dos fenotipos extremos, mediante la secuenciación de exomas	Rango de edad: 54 a 71 años. Nacionalidad: estadounidense	280 muestras de ADN de la línea germinal de CaP/ Illumina/HiSeq 2500 instrument	ATM, BRCA2, CHEK2, NBN, PALB2, PMS2, PRSS1, RAD51D; XRCC2, PMS2, LUM	Diagnóstico	32

(Continúa)

Tabla 2. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del CaP (*continuación*)

Año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Edad y/o etnia o nacionalidad	Muestra/casa comercial/instrumento	Alteración genética	Aplicabilidad	Referencia
2019	Genomic analysis of Korean patients with advanced prostate cancer by use of a comprehensive next-generation sequencing panel and low-coverage, whole-genome sequencing	Retrospectivo/ banco de muestras	Analizar los perfiles de mutación en pacientes coreanos con CaP metastásico mediante un análisis de LC-WGS	Rango de edad 53 a 88 años. Etnia: Corea	14 muestras de tejido y 2 muestras de sangre periférica/ThermoFisher Scientific/la secuenciación del genoma completo de baja cobertura (LC-WGS)/El Panel Integral de Oncomine/NextSeq 500	TP53, SPOP, PTEN, APC, AR, CTNNB1, AKT1, KRAS, NRAS, STK11, RB1.	Tratamiento	33
2020	Genomic profiles of de novo high- and low-volume metastatic prostate cancer: results from a 2-stage feasibility and prevalence study in the STAMPEDE trial	Cohorte retrospectivo y prospectivo	Establecer las alteraciones genómicas iniciales en un estudio en 2 etapas, mediante tNGS en el CaP	Edad media 68 años. Etnia: anglosajones/americanos	1ª cohorte: 185 muestra de tejido prostático. 2ª cohorte: 93 muestras de tejido prostático y 89 muestras de saliva/Almac Diagnostics (Craigavon, Reino Unido)/panel TST-170, panel de 30 genes clínicamente acreditado (Color Genomics)	TP53, PTEN, APC, CTNNB1, SPOP, RB1, KMT2C/MLL3, CHEK, SPOP, CDK12, ETS, WNT	Estadificación supervivencia	34
2020	Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer	Cohorte prospectiva	Identificar mediante ctDNA las variaciones genéticas CaP metastásico progresivo	Edad media 66 años; rango 45-90. Nacionalidad: Estados Unidos y Australia	250 muestras de sangre periférica/Agilent Technologies/panel PredicinelDT/Bioanalyzer 2100	EGFR, MYC, CDK6, APC, KIT, APC, RB1, CDK12, ARID1A, NF1, PTEN y genes de reparación del ADN (ATM, BRCA1, BRCA2 y CHEK2) Genes en las 2 poblaciones TP53, AR, BRCA2 y BRAF.	Estadificación supervivencia	35
2020	High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer -Results from a prospective pilot study using a 37 gene panel	Cohorte	Identificar genes de puntos de control y reparación de daños en el ADN de 37 genes en condiciones de rutina mediante NGS	Edad media 56 años; rango 40-80 años. Nacionalidad: alemana	64 muestras de tejido/Thermo Fisher Scientific/Oncomine BRCA y un panel patentado (HRDv1) que se desarrolló para el presente estudio.	TP53, CHEK2, FANCL, FANCM, XRCC2, RECQL4, ERCC2, SLX4, ATM, FANCA, FANCG, BRCA2, ATM, ERCC4, MSH2, MSH6, RECQL4 y SLX4.	Diagnóstico	36

(Continúa)

Tabla 2. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del CaP (*continuación*)

Año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Edad y/o etnia o nacionalidad	Muestra/casa comercial/instrumento	Alteración genética	Aplicabilidad	Referencia
2020	Targeted next-generation sequencing for locally advanced prostate cancer in the Korean population	Casos	Evaluar la viabilidad del análisis de panel páncreas para el CaP localmente avanzado en la población coreana	Edad media 69 años; rango 55 a 83 años. Nacionalidad: coreana	20 muestras de tejido/ Illumina/Bioanalyzer 2100/Illumina HiSeq 2500	<i>SPOR, KMT2D, ATM, BRAF, FANCA, FANCD2, FANCG, MAP3K1, TSHR, ERG, TP53 y PTEN</i>	Diagnóstico y tratamiento	37
2021	Cell-free DNA variant sequencing using plasma and AR-V7 Testing of circulating tumor cells in prostate cancer patients	Cohorte	Asociación en el pronóstico de CaP mediante de ctDNA y CTC	Edad media 67 años; rango 48-89 años. Nacionalidad: alemana	39 muestras de sangre/ Illumina/NextSeq 500	<i>MUC16 (56 variantes); AR (32 variantes); TP53 (15 variantes)</i>	Estadificación supervivencia	38
2021	TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population	Casos	Establecer el papel de TP53 en el CaP primario sin tratamiento hormonal en poblaciones china y occidental	Edad media 68 años; rango 51 a 87 años. Nacionalidad: China	101 muestras de tejidos/ Illumina	<i>MAP2K4, NLRP1, RNF43, SYNE1, FANCG, ARID1A, NCOR2, BCOR2.</i>	Estadificación de riesgo y tratamiento	39
2021	Genomic mutation profiling using liquid biopsy in Korean patients with prostate cancer: circulating tumor DNA mutation predicts the development of castration resistance	Cohorte	Definir los perfiles de mutación de somática y de la línea germinal en pacientes coreanos con CaP mediante ctDNA	Rango de edad: 65 a 77 años. Nacionalidad: Corea	56 muestras de plasma y 18 muestras de tejidos/ Thermo Fisher Scientific/ Oncomine/Recover All (143 genes)	<i>TP53, PIK3CA, TMPRSS2-ERG, MYC, FGFR3, MET, IDH1, SMAD4, SF3B1, RAD50 y BRCA1</i>	Estadificación supervivencia	40
2022	TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population	Cohorte	Establecer la prevalencia de mutaciones de la línea germinal para CaP en población turca	Edad media: 64.7. Nacionalidad: turcos	21 muestras de sangre/ Illumina/MiSeq Reagent Nano Kit v2	<i>BRCA2, APC, AR, BRIP1, CHEK2, EHBPI, FANCA, FGFR4, ITGA6, MSH6, PLXNB1, POLE, POLD1.</i>	Estadificación riesgo y progresión	41
2022	Comprehensive genomic profiling of treatment resistant metastatic castrate sensitive prostate cancer reveals high	Cohorte	Explorar la viabilidad y utilidad potencial de ADT en mCSPC	Edad media 63 años; rango 47 a 83 años. Etnia: caucásica, afroamericana, asiática	24 muestras de tejido/ Illumina; Thermo Fisher Scientific/ Paneles: UHN Hi5 y OCAV3/NextSeq (UHN Hi5); 2. Ion Torrent S5 XL	<i>BRCA2; ATM; CDK12; ATR; SPOP; FOXP1; TP53, ARAT</i>	Estadificación supervivencia/ tratamiento	42

(Continúa)

Tabla 2. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del CaP (*continuación*)

Año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Edad y/o etnia o nacionalidad	Muestra/casa comercial/instrumento	Alteración genética	Aplicabilidad	Referencia
	frequency of potential therapeutic targets				(Oncomine Comprehensive Assay v3, OCAv3)			
2022	PIN-like ductal carcinoma of the prostate has frequent activating RAS/RAF mutations	Casos	Perfilar molecularmente los casos de carcinoma ductal tipo PIN en prostatectomía radical	Edad media 60 años; rango 45 a 72 años. Nacionalidad: estadounidense	5 muestras de tejidos/Illumina/HiSeq 2500 instrument	<i>BRAF, ARID1A, CREBBP, HRAS, MAP2K4, NCOR2, MAP3K6, EP300</i>	Diagnóstico	43
2023	Early plasma circulating tumor DNA as a potential biomarker of disease recurrence in non-metastatic prostate cancer	Estudio observacional	Evaluar la utilidad clínica del cfDNA para predecir la recurrencia del CaP	Edad media 66 años; rango 61,5 a 70,5 años. Nacionalidad: china	139 muestras de sangre periférica y 31 muestras de tejido protático/Illumina/Nextseq500 or Novoseq 6000	<i>NCOR2, BRCA2, ATR y CDK12, TP53 y PTEN</i>	Estadificación de recurrencias y supervivencia	44
2023	Investigation of clinically significant molecular aberrations in patients with prostate cancer: implications for personalized treatment, prognosis and genetic testing	Cohorte	Evaluar la prevalencia de variantes patogénicas de la línea germinal somáticas clínicamente relevantes en pacientes con CaP metastásico, localmente avanzado o de alto grado y evaluar su papel pronóstico y predictivo en esos pacientes	Edad media 69,6 años; rango 46,8 a 95 años. Nacionalidad: estadounidense	196 muestras de tejido y 5 muestras de sangre periférica/Medicago genetics/Ampliseq IAD207308_Z31./ Secuenciación de Sanger (ABI 3130xI)	<i>ATM, BRCA2, BRCA1, TMRSS2-ERG, CTNNB1, MSH2, PIK3CA, PTEN y TP53. I</i> Línea germinal: <i>RAD51C y ATM</i>	Diagnóstico, estadificación riesgo y supervivencia	45
2023	Multi-gene next-generation sequencing panel for analysis of BRCA1/BRCA2 and homologous recombination repair genes alterations metastatic	Cohorte	Establecer la eficacia del panel genético en la caracterización molecular del CaP	Edad media 63,8 años; rango 40 a 80 años. Nacionalidad: italiana	49 muestras de tejido/ Thermo Fisher Scientific/ Panel específico de tumores Oncomine personalizado	<i>BRCA2, ATM, BRCA1, ARID1A, BAP1, BARD1, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, FANCL, MLH1, PALB2, PIK3CA, PMS2, PPP2R2A</i>	Diagnóstico y tratamiento	46

(Continúa)

Tabla 2. Estudios que emplean plataformas masivas para la asociación diagnóstica, pronóstica y tratamiento del CaP (*continuación*)

Año	Título	Tipo de estudio	Objetivo	Edad y/o etnia o nacionalidad	Muestra/casa comercial/instrumento	Alteración genética	Aplicabilidad	Referencia
2023	castration-resistant prostate cancer							
2023	DKK3's protective role in prostate cancer is partly due to the modulation of immune-related pathways	Cohorte retrospectiva	Identificar mecanismos por medio de los cuales Dickkopf-3 (DKK3) produce su posible papel protector en el CaP utilizando NGS	Edad media 67 años; rango 56 a 94 años. Nacionalidad: 9 egipcios, 3 emiratíes, 1 palestino, 1 sudanes	14 muestras de tejido/1. Thermo Fisher Scientific/2. Zymo Research/Secuenciador Ion S5 XL Semiconductores utilizando el chip Ion 540	DKK3, IRAK1, R10K1	Estadificación supervivencia	47
2023	Implementation of a prostate cancer-specific targeted sequencing panel for credentialing of patient-derived cell lines and genomic characterization of patient samples	Cohorte	Validar la utilidad de un panel específico para identificar características genómicas del paciente y las líneas celulares derivadas en el CaP	Edad media 63 años; rango de edad 52 a 72 años. Nacionalidad: norteamericano	30 muestras de tumor fresco congelado; 2 muestras de ADN de CaP, 4 muestras de CTC de mPca; 2 muestras cfDNA y 8 líneas celulares de próstata	KRAS Q61R, TP53 R273G, CTNNB1, K335I, SPOP, FOXA1, Y177C; KDM6A, EGFR, CDKN1B NCOR1, ATM (APC SCN11A (PIK3CA) y CDKN1B (TMPRSS2-ERG, CHD1, PTEN, RB1 y BRCA2. MYC	Diagnóstico	48

ADT: terapia de privación de andrógenos; AR-V7: variante de empalme del receptor de andrógenos-7 la castración; CaP: cáncer de próstata; CGP: perfil genómico integral; CNA: número de copias; CTC: células tumorales circulantes; cfDNA: : ctDNA : DKK3; Dickkopf-3; JHO: inmunohistoquímica; LC-WGS: la secuenciación del genoma completo de baja cobertura; LoF: mutaciones por pérdida de función; mCRPC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; mCRPC: cáncer de próstata resistente a hormonas; mCSPC: cáncer de próstata metastásico sensible a la castración; mHSPC: cáncer de próstata sensible a hormonas; mPca: cáncer de próstata metastásico; NePC: carcinoma de células pequeñas/cáncer de próstata neuroendocrino; NGS: secuenciación de nueva generación; nmPca: cáncer de próstata no metastásico; PIN: metaplasia intraepitelial prostática; SG: supervivencia general; SNV: variación en la secuencia de ADN de 1 nucleótido; NGS: secuenciación de nueva generación; VUS: variantes de significado incierto.

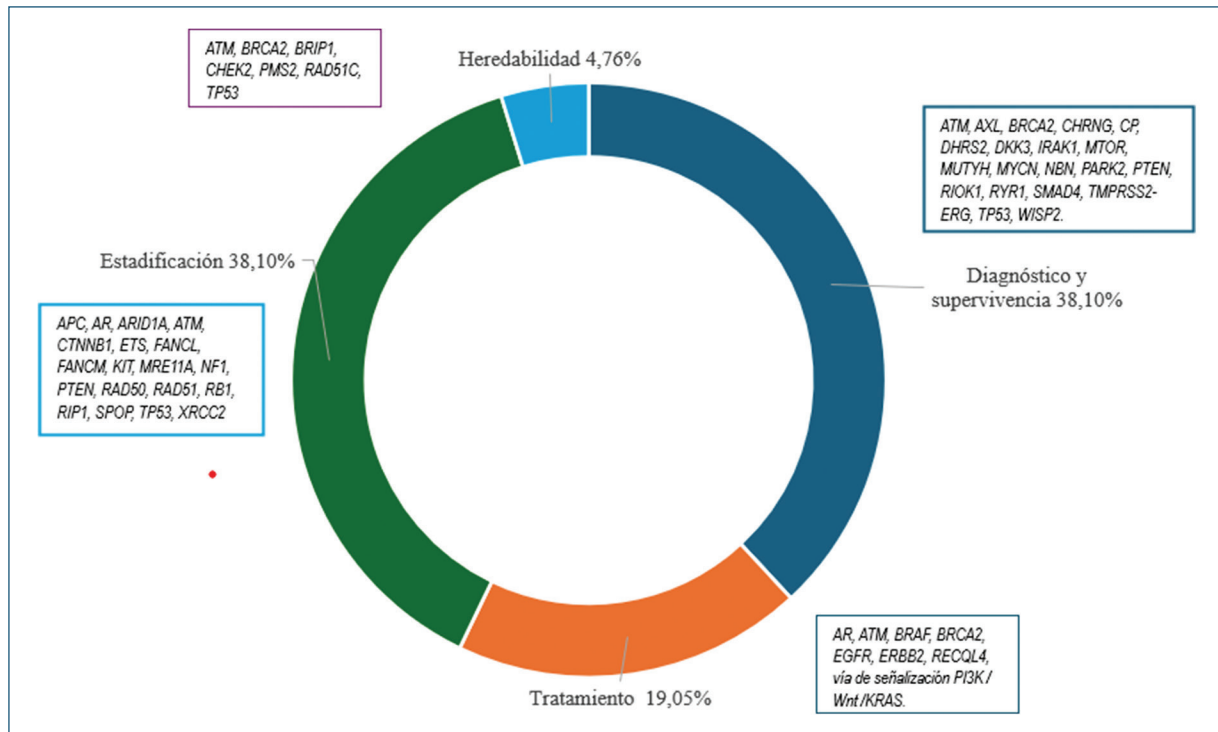


Figura 4. Porcentaje de recurrencia de genes en los que se han identificado variantes genéticas patogénicas con aplicabilidad en el cáncer de próstata. La figura muestra los genes de acuerdo con heredabilidad, diagnóstico y supervivencia, tratamiento y estadificación. El porcentaje está calculado con base en los artículos usados para el análisis que se detalla en la [tabla 1](#).

mientras que las características supresoras son la inestabilidad del genoma y mutaciones, así como escapar de la muerte celular programada; a diferencia de lo que sucede con las mutaciones somáticas, que se presentan en genes supresores y codificantes en las vías de señalización, donde las característica promotora establece mayor prevalencia en el cambio de energía celular y la supresión del crecimiento, mientras que las supresoras se enfocan en la invasión y metástasis en conjunto con la inestabilidad del genoma y mutaciones.

Con respecto a la relación entre el gen y la presencia de enfermedad, se ha corroborado únicamente con el gen *BRCA2*, y de manera moderada con el gen *MSH2*, mientras que los genes *ATM*, *MSH6* y *PMS2* tienen una relación limitada con el desarrollo de la enfermedad de acuerdo con los datos obtenidos en la base de datos *The Gene CC*.

Nuevas perspectivas de tratamiento para el cáncer de próstata

La identificación de biomarcadores del cáncer con orientación de mutaciones genéticas específicas ha

permitido mejorar las terapias de tratamiento en el cáncer, de manera que se brindan mayores oportunidades en casos avanzados de CaP. Se ha demostrado que la intensificación de la terapia de privación de andrógenos con agentes inhibidores de la vía de los andrógenos (abiraterona, apalutamida y enzalutamida) o quimioterapia (docetaxel) en pacientes con CaP metastásico sensible a la castración (mCSPC) retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga la supervivencia del paciente⁵⁶.

Adicionalmente, se están evaluando biomarcadores aplicados a tratamientos combinados, como la radioterapia junto a nuevas moléculas dirigidas, que permiten intensificar el tratamiento en subgrupos de pacientes con mayor riesgo de progresión, identificándose que las variantes patogénicas de *P53* y *ATM* y la pérdida de *PTEN* están asociadas con la radiosensibilidad del CaP⁵⁷.

Los tratamientos enfocados en terapia genética para el CaP permiten un manejo personalizado, enfocándose en el diagnóstico temprano, y mejoran las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 3. Genes asociados a mutaciones somáticas y germinales en el cáncer de próstata

Gen	Nombre completo ⁵³	Ubicación ⁵⁵	Hallmarks ⁵³		Clasificación Gen CC ⁵⁴		
			Función	P	S	Relación gen-enfermedad/ MIM fenotipo	Herencia
Germinales							
ATM	Gen mutado de ataxia telangiectasia	11q22.3	Fosforila la histona H2AX en respuesta a roturas de doble cadena del ADN, reparación de roturas de doble hebra del ADN, recluta y coopera con otras proteínas censoras	4, 5, 9	6, 8	Limitada	Autosómica dominante
BRCA1	Cáncer de mama 1 « <i>breast cancer 1</i> »	17q21.31	Reparación de daños en el ADN y proteína nuclear de control del ciclo celular, maquinaria transcripcional	6, 1	7, 8, 9	n/a	n/a
BRCA2	Cáncer de mama 2 « <i>breast cancer 2</i> »	13q13.1	Proteína reparadora de daños en el ADN	-	8, 9	Definitivo (176807)	Autosómica dominante
CHEK2	Homólogo del punto de control CHK2 « <i>checkpoint kinase 2</i> »	22q12.1	Tras el daño del ADN, CHK2 es fosforilada por ATM o ADN-PKcs y se activa en la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular, la señalización de p53 y la apoptosis	-	8, 9	n/a	
HOXB13	« <i>Homeobox 13</i> »	17q21.32	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
EPCAM	Molécula de adhesión celular epitelial « <i>epithelial cell adhesion molecule</i> »	2p21	n/a	n/a	n/a	n/a	Autosómica dominante
MLH1	Mutaciones en genes reparadores MMR « <i>mutL Homology 1</i> »	3p22.2	Participan en el reconocimiento y reparación de desajustes de pares de bases y pequeños indels que surgen durante la replicación del ADN	2	6, 8, 9	Relación discutible (120436)	Autosómica dominante
MSH2	Mutaciones en genes reparadores MMR « <i>mutL Homology 2</i> »	2p21-p16.3	Componente de los complejos MutS-alfa y -beta que participan en el reconocimiento posterior a la replicación y en la reparación de desajustes de bases y bucles de inserción/eliminación	2, 4, 5, 9	3, 8, 9	Moderado (609309)	Autosómica dominante
MSH6	Mutaciones en genes reparadores MMR « <i>mutL Homology 6</i> »	2p16.3	Forma un heterodímero con MSH2 en el complejo MutS-alfa, Participa en el reconocimiento y reparación tras la replicación de desajustes de bases y bucles de inserción/delección	1, 2, 6, 9	3, 8	Limitada (600678)	Autosómica dominante
TP53	Proteína tumoral P53 « <i>Tumor protein p53</i> »	17p13.1	Factor de transcripción que coordina la respuesta celular al estrés causado por una variedad de	2, 4, 9, 10	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	n/a	n/a

(Continúa)

Tabla 3. Genes asociados a mutaciones somáticas y germinales en el cáncer de próstata (continuación)

Gen	Nombre completo ⁵³	Ubicación ⁵⁵	Hallmarks ⁵³	Clasificación Gen CC ⁵⁴				
			Función	P	S	Relación gen-enfermedad/ MIM fenotipo	Herencia	
Germinales								
			señales que incluyen daño al ADN, señalización aberrante del crecimiento, hipoxia y una amplia gama de fármacos quimioterapéuticos, luz ultravioleta e inhibidores de la proteína cinasa					
PMS2	Segregación posmeiótica aumentada 2 «Post-Meiotic Segregation Increased 2»	7p22.1	Proteína reparadora de desajustes de ADN	2	6, 8, 9	Limitada (600259)	Autosómica dominante	
Genes mutaciones somáticas								
NBN	Síndrome de rotura de Nijmegen «Nijmegen breakage syndrome»	8q213	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	
RAPGEF4	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina rap 4 «Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor 4»	2q31.1	n/a	n/a	n/a	Limitado (606058)	Autosómica dominante	
RNASEH2B	Ribonuclease H2 de la subunit b del RNASEH2B «Ribonuclease h2, subunit b»	13q14.3	n/a	n/a	n/a	limitada (610326)	Autosómica dominante	
PTEN	Proteína homóloga de la fosfatasa y tensina «Phosphatase and tensin homolog»	10q23.31	Cataliza la desfosforilación del fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato, una molécula clave implicada en la señalización del crecimiento celular, específicamente en la posición 3 del anillo de inositol; puede desfosforilar sustratos proteicos en residuos de serina/treonina y tirosina; regula los niveles y la actividad de la proteína p53 por medio de mecanismos dependientes e independientes de la fosfatasa	2, 10	3, 4, 6, 8, 9	n/a	n/a	
CDK4	Cinasa 4 dependiente de ciclina «Cyclin-dependent kinase 4»	12q14.1	Cinasa dependiente de ciclina, regula la progresión mediante la fase G1, esencial para la proliferación de algunas células endocrinas y hematopoyéticas, fosforila: Cdt1, Marcks, p107, p130, pRb y Smad3	4	-	n/a	n/a	

(Continúa)

Tabla 3. Genes asociados a mutaciones somáticas y germinales en el cáncer de próstata (*continuación*)

Gen	Nombre completo ⁵³	Ubicación ⁵⁵	Hallmarks ⁵³		Clasificación Gen CC ⁵⁴		
			Función	P	S	Relación gen-enfermedad/ MIM fenotipo	Herencia
Genes mutaciones somáticas							
CDKN2A	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2a « <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2a</i> »	9p21.3	Codifica dos proteínas distintas, p16INK4a y p14ARF, las cuales demuestran actividad supresora de tumores en vías anticancerígenas genéticamente distintas: la vía Rb para <i>p16INK4a</i> y la vía p53 para <i>p14ARF</i>	2	6, 7, 9	n/a	n/a
MUTYH	« <i>MutY homolog (E. coli)</i> »	1p34.1	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
SMAD4	« <i>SMAD family member 4</i> »	18q21.2	Es un mediador central de las Vías de señalización canónicas de TGF-beta y BMP	2, 5, 6, 7	6, 7, 8	n/a	n/a
ULK4	« <i>Serina/treonina protein Kinase 4</i> »	3p22.1	n/a	n/a	n/a	Limitado (617010)	Autosómica dominante
XP07	« <i>Exportin 7</i> »	8p21.3	n/a	n/a	n/a	Limitado (606140)	Autosómica dominante

ADN-PKc: la subunidad catalítica de la proteína cinasa dependiente de ADN; BMP: proteína morfogénica ósea; MMR: sistema de reparación de errores de emparejamiento; p: brazo corto del cromosoma; P: promotores; q: brazo largo del cromosoma; S: supresores; TGF-beta: factor de crecimiento transformante beta.
Hallmarks: 1, señalización proliferativa; 2, supresión del crecimiento; 3, escapar de la respuesta inmunitaria al cáncer; 4, inmortalidad replicativa celular; 5, tumor que promueve la inflamación; 6, invasión y metástasis; 7, angiogénesis; 8, inestabilidad del genoma y mutaciones; 9, escapar de la muerte celular programada; 10, cambio de energía celular.

Conclusión

El uso de OMIC en el diagnóstico y tratamiento del CaP ha revolucionado el campo de la oncología al permitir una mejor comprensión de la heterogeneidad molecular de la enfermedad. Las tecnologías de secuenciación, en especial la NGS, han facilitado la identificación de alteraciones en genes de reparación de ADN y en vías de señalización claves, proporcionando herramientas para tratamientos personalizados que mejoran los resultados clínicos y la supervivencia de los pacientes.

El desarrollo de paneles genéticos ha mostrado beneficios en la predicción del riesgo hereditario y la selección de terapias dirigidas, sin embargo se requiere mayor investigación en poblaciones diversas especialmente a nivel de Latinoamérica, para optimizar la aplicabilidad de estas herramientas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Técnica Particular de Loja, por brindar al asesoramiento metodológico necesario para la elaboración del presente artículo.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France; 2024.
2. Stern N, Ly TL, Welk B, Chin J, Ballucci D, Haan M, et al. Association of race and ethnicity with prostate cancer-specific mortality in Canada. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):2021-4.
3. Nyame Y, Cooperberg MR, Cumberbatch MG, Eggen SE, Etzioni R, Gomez SL, et al. Deconstructing, addressing, and eliminating racial and ethnic inequities in prostate cancer care. *Eur Urol*. 2022;82(4):341-51.
4. Oczkowski M, Dziendzikowska K, Pasternak-Winiarska A, Włodarek D, Gromadzka-Ostrowska J. Dietary factors and prostate cancer development, progression, and reduction. *Nutrients*. 2021;13(2):1-29.
5. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, Hu J, Vanhuysse M, Cury F, et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: a systematic review. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1340-51.
6. Malone ER, Oliva M, Sabatini PJB, Stockley TL, Siu LL. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med*. 2020;12(1):1-19.
7. Gholami N, Haghighparast A, Alipourfard I, Nazari M. Prostate cancer in omics era. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):274.
8. Castro-Mujica MC. Clinical implications of the molecular biology of prostate cancer: Review Article. *Rev Fac Med Hum [Internet]*. 2022 Jul [cited 2025 Aug 1];22(3):597-613. Available from: http://www.scielo.org/pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312022000300597. doi:10.25176/rfmh.v22i3.5043.
9. Massouh S, Aliaga A, Reyes D, Román J, Vega A, Walton-Díaz, et al. Genomic biomarkers in prostate cancer: which, when and what for? *Rev Chil Urol*. 2021;86(2):10-7.
10. Leukemia & Lymphoma Society [sede web]. Leukemia & Lymphoma Society; 2020. Disponible en: www.LLS.org/Community
11. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, Ally A, Amin S, Andry CD, et al. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*. 2015;163(4):1011-25.
12. Schoenborn JR, Nelson P, Fang M. Genomic profiling defines subtypes of prostate cancer with the potential for therapeutic stratification. *Clin Cancer Res*. 2019;19(15):4058-66.
13. Fujita K, Nonomura N. Role of androgen receptor in prostate cancer: a review. *World J Mens Health*. 2019 Sep;37(3):288-95. doi:10.5534/wjmh.180040. PMID: 30209899; PMCID: PMC6704300.
14. Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget*. 2018;9(18):14723-37.
15. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17-18):1105-40.
16. Marcelain K, Selman-Bravo C, García-Bló B, Bustamante E, Fernández J, Gaete F, et al. Avances y desafíos locales en el diagnóstico molecular de tumores sólidos: una mirada sanitaria hacia la oncología de precisión en Chile. *Rev Med Chile*. 2023;151:1344-60.
17. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*. 2020;61(2).
18. Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagnóstico Prenatal*. 2012;23(2):56-66.
19. Bolano-Romero M. Potencial de la secuenciación del exoma completo en genética médica. *Archivos de Medicina*. 2022;18(11).
20. Martínez de la Piscina I, Pérez de las Nancías Leal G. Nuevas tecnologías aplicadas en la detección de alteraciones genéticas. *Rev Esp Pediatr*. 2018;9:40-6.
21. Secuenciación masiva (NGS) [Internet]. *nimgenetics*; 2024. Disponible en: <https://www.nimgenetics.com/estudios-geneticos/paneles-secuenciacion-ngs>
22. Dorado G, Gálvez S, Rosales TE, Vásquez VF, Hernández P. Analyzing modern biomolecules: the revolution of nucleic-acid sequencing-review. *Biomolecules*. 2021;11(8):1111.
23. Camacho-Sánchez M, Leandro-Vargas LA, Mendoza-Salas M, Meza-Gutiérrez N, Montero-Zúñiga F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Tecnología en Marcha*. 2023;36(2):109-17.
24. Darst BF, Saunders E, Dadaev T, Sheng X, Wan P, Pooler L, et al. Germline sequencing analysis to inform clinical gene panel testing for aggressive prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9(11):1514-24.
25. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med*. 2020;382(22):2091-102.
26. Giri VN, Knudsen K, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2798-811.
27. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-505.
28. White JA, Kaninjing ET, Adeniji KA, Jibrin P, Obafunwa JO, Ogo CN, et al. Whole-exome Sequencing of Nigerian Prostate Tumors from the Prostate Cancer Transatlantic Consortium (CaPTC) Reveals DNA Repair Genes Associated with African Ancestry. *Cancer Res Commun*. 2022;2(9):1005-16.
29. Sanjuán Capellán A. Estudio de la asociación genotipo-fenotipo en familias con historia de cáncer de próstata [trabajo de fin de máster en internet]. Universidad de Valladolid; junio de 2023.
30. Hanahan D, Monje M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. Cell Press. 2023;41:573-80.
31. Datta D, Aftabuddin M, Gupta DK, Raha S, Sen P. Human prostate cancer hallmarks map. *Sci Rep*. 2016;6(1):30691.
32. Sanger Institute. COSMIC (Catalogue of somatic mutations in cancer) [sede web en internet]. COSMIC; 2023 [citado 14 oct 2023]. Disponible en: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
33. The Gene Curation Coalition (GenCC) [sede web en internet]. The Gene Curation Coalition; 2023 [citado 14 nov 2024]. Disponible en: <https://thegencc.org>
34. OMIM-An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders Online [sede web]. OMIM; 2023 [citado 14 nov 2024]. Disponible en: <https://omim.org>
35. Riaz I Bin, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al. First-line systemic treatment options for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2023;9(5):635-45.
36. Saxby H, Boussios S, Mikropoulos C. Androgen receptor gene pathway upregulation and radiation resistance in oligometastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4786.

37. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1663-72.
38. Kadakia KC, Tomlins SA, Sanghvi SK, Cani AK, Omata K, Hovelson DH, et al. Comprehensive serial molecular profiling of an "N of 1" exceptional non-responder with metastatic prostate cancer progressing to small cell carcinoma on treatment. *J Hematol Oncol*. 2015;8(1).
39. Tao DL, Bailey S, Beer TM, Foss E, Beckett B, Fung A, et al. Molecular testing in patients with castration-resistant prostate cancer and its impact on clinical decision making. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:PO.16.00067.
40. Nguyen-Dumont T, MacInnis RJ, Steen JA, Theys D, Tsimiklis H, Hammet F, et al. Rare germline genetic variants and risk of aggressive prostate cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2142-9.
41. Mijuskovic M, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Wakerell S, Whitmore I, Dadaev T, et al. Rare germline variants in DNA repair genes and the angiogenesis pathway predispose prostate cancer patients to develop metastatic disease. *Br J Cancer*. 2018;119(1):96-104.
42. Kang M, Cho E, Jang J, Lee J, Jeon Y, Jeong BC, et al. Genomic analysis of Korean patients with advanced prostate cancer by use of a comprehensive next-generation sequencing panel and low-coverage, whole-genome sequencing. *Investig Clin Urol*. 2019;60(4):227-34.
43. Simmons A, Loehr A, Parry-Jones A, Eeles R, Kote-Jarai Z, James ND, et al. Genomic profiles of de novo high- and low-volume metastatic prostate cancer results from a 2-stage feasibility and prevalence study in the STAMPEDE trial. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:882-97.
44. Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, et al. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *EBioMedicine*. 2020;54:102728.
45. Nientiedt C, Endris V, Jenzer M, Mansour J, Sedehi NTP, Pecqueux C, et al. High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer-Results from a prospective pilot study using a 37 gene panel. *Urol Oncol*. 2020;38(7):637.e17-637.e27.
46. Suh J, Jeong CW, Choi S, Ku JH, Kim HH, Kim KS, et al. Targeted next-generation sequencing for locally advanced prostate cancer in the Korean population. *Investig Clin Urol*. 2020;61(2):127-35.
47. Lieb V, Abdulrahman A, Weigelt K, Hauch S, Gombert M, Guzman J, et al. Cell-free DNA variant sequencing using plasma and ar-v7 testing of circulating tumor cells in prostate cancer patients. *Cells*. 2021;10(11):3223.
48. Liu Z, Guo H, Zhu Y, Xia Y, Cui J, Shi K, et al. TP53 alterations of hormone-naïve prostate cancer in the Chinese population. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(2):482-91.
49. Yu J, Cho E, Choi J, Lim JE, Lee J, Kang M, et al. Genomic mutation profiling using liquid biopsy in Korean patients with prostate cancer: circulating tumor DNA mutation predicts the development of castration resistance. *Investig Clin Urol*. 2021;62(1):1-9.
50. Çakir AY, Hekimler Öztürk K, Özorak A. Germline variant screening with targeted next generation sequencing in prostate cancer: phenotype-genotype correlation. *Turk J Med Sci*. 2022;52(1):131-43.
51. Kappel C, Jiang DM, Wong B, Zhang T, Selvarajah S, Warner E, et al. Comprehensive genomic profiling of treatment resistant metastatic castrate sensitive prostate cancer reveals high frequency of potential therapeutic targets. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(3):278-84.
52. Kaur HB, Salles DC, Paulk A, Epstein JI, Eshleman JR, Lotan TL. PIN-like ductal carcinoma of the prostate has frequent activating RAS/RAF mutations. *Histopathology*. 2021;78(2):327-33.
53. Fei X, Du X, Gong Y, Liu J, Fan L, Wang J, et al. Early plasma circulating tumor DNA as a potential biomarker of disease recurrence in non-metastatic prostate cancer. *Cancer Res Treat*. 2023;55(3):969-77.
54. Fountzilas E, Kouspou M, Eliades A, Papadopoulou K, Bournakis E, Goussia A, et al. Investigation of clinically significant molecular aberrations in patients with prostate cancer: implications for personalized treatment, prognosis and genetic testing. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11834.
55. Maloberti T, De Leo A, Coluccelli S, Sanza V, Gruppioni E, Altissimi A, et al. Multi-gene next-generation sequencing panel for analysis of BRCA1/BRCA2 and homologous recombination repair genes alterations metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8940.
56. Shareef Z Al, Hachim MY, Talaat IM, Bhamidimarri PM, Ershaid MNA, Ilce BY, et al. DKK3's protective role in prostate cancer is partly due to the modulation of immune-related pathways. *Front Immunol*. 2023;14:978236.
57. Stover EH, Oh C, Keskula P, Choudhury AD, Tseng YY, Adalsteinsson VA, et al. Implementation of a prostate cancer-specific targeted sequencing panel for credentialing of patient-derived cell lines and genomic characterization of patient samples. *Prostate*. 2022;82(5):584-97.