



IMPLICANCIAS CLÍNICAS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: ARTÍCULO DE REVISIÓN

CLINICAL IMPLICATIONS OF THE MOLECULAR BIOLOGY OF PROSTATE CANCER: REVIEW ARTICLE

María del Carmen Castro-Mujica^{1,a}

RESUMEN

Para entender el término de heterogeneidad genómica en cáncer de próstata debemos comprender la evolución genómica clonal del cáncer, así como saber que es un fenómeno dinámico y evolutivo. Conocer el genoma del cáncer de próstata no solo nos permite tener una visión en el tiempo de las alteraciones genómicas que se producen durante sus diferentes estadios, sino también conocer sobre los mecanismos de la metástasis. Además, conocer el componente hereditario del cáncer de próstata permite la evaluación de los pacientes y poder identificar si estamos frente a una familia en riesgo.

Palabras claves: Neoplasias de la Próstata; Heterogeneidad Genética; Mutación de Línea Germinal. (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

To understand the term genomic heterogeneity in prostate cancer, we must understand the clonal genomic evolution of cancer, as well as knowing that it is a dynamic and evolutionary phenomenon. Knowing the genome of prostate cancer not only allows us to have a vision over time of the genomic alterations that occur during its different stages, but also to learn about the mechanisms of metastasis. In addition, knowing the hereditary component of prostate cancer allows the evaluation of patients and to be able to identify if we are dealing with a family at risk.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Genetic Heterogeneity; Germ-Line Mutation. (Source: MeSH - NLM)

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

^a Médico genetista.

Citar como: Castro-Mujica M. Implicancias clínicas de la biología molecular del cáncer de próstata: Artículo de revisión. Rev Fac Med Hum. 2022; 22(3):597-613. doi:10.25176/RFMH.v22i3.5043

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es, desde el punto de vista molecular, biológicamente heterogéneo debido a la diversidad de alteraciones moleculares inter e intratumorales, debido a que es parte de un proceso genómico dinámico y evolutivo. Con el desarrollo de nuevas técnicas moleculares, como la secuenciación génica, micromatrices, estudios epigenéticos, entre otros, se ha podido caracterizar molecularmente al cáncer de próstata, encontrándose diferencias incluso entre los diferentes estadios de la enfermedad.

Además de las alteraciones moleculares a nivel somático en las células tumorales prostáticas, existen además variantes a nivel de línea germinal, es decir que están presentes en todas las células de su organismo desde su concepción, confiriéndoles un mayor riesgo a desarrollar cáncer de próstata a lo largo de la vida y a una edad más temprana. Los varones que posean antecedentes familiares con cáncer de próstata, principalmente de primer grado, tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad ya que podría tratarse de un síndrome hereditario.

El objetivo de este artículo de revisión es presentar las alteraciones moleculares a nivel somático en el cáncer de próstata, su clasificación molecular, heterogeneidad genómica, evolución clonal, biomarcadores, así como los síndromes de predisposición genética al cáncer de próstata.

ALTERACIONES MOLECULARES A NIVEL SOMÁTICO

Las principales alteraciones moleculares descritas en el cáncer de próstata incluyen a la fusión génica TMPRSS2-ETS, variantes en el número de copias de los genes TP53, AR, RB1, PTEN/PIK3CA, BRCA2 y ATM, entre otras.

Fusión génica TMPRSS2-ETS

TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) es una serina proteasa regulada por andrógenos. ETS (erythroblastosis virus E26 oncogene homolog) es una de las familias más grandes de factores de transcripción que incluye al ERG y ETV1, los cuáles se fusionan con el gen TMPRSS2 en aproximadamente el 50-79% de los casos de cáncer de próstata⁽¹⁾. Esta fusión se debe a la delección de una región entre ambos genes y se asocia a un peor pronóstico en los casos localizados⁽²⁾.

Vía PTEN/PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PTEN/PI3K/AKT juega un rol primordial en la regulación del crecimiento y muerte celular, mientras que la vía PI3K/AKT/mTOR juega un rol fundamental en la metástasis tumoral⁽³⁾. Las variantes en los genes PTEN y PI3K son mutuamente excluyentes ya que el gen PTEN es un regulador negativo de la vía PI3K/AKT por lo que la pérdida de PTEN se asocia a un peor pronóstico⁽¹⁾. El 2-14% de los casos de cáncer de

próstata poseen variantes en el gen PTEN y el 12-41% de casos poseen pérdida en el número de copias⁽⁴⁾. Por otro lado, en el 3 a 4% de casos de cáncer de próstata se han descrito variantes en el gen PI3K y su amplificación se ha reportado en cuatro a 10% de casos y además se han descrito casos de variantes combinadas de PTEN y TP53, los cuáles son muy agresivos⁽⁴⁾.

TP53

El gen TP53 es un supresor tumoral que juega un rol muy importante en el mantenimiento de la estabilidad genómica y previniendo la carcinogénesis. Aproximadamente el 3 a 47% de los casos de cáncer de próstata poseen variantes en el gen TP53 y entre dos a 15% pérdida del gen⁽⁴⁾. Variantes en el gen TP53 se han asociado a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad⁽¹⁾.

AR

Alrededor del 2 a 18% de los casos de cáncer de próstata poseen variantes en el gen del receptor de andrógenos AR (androgen receptor gene) o una amplificación génica (cinco a 52% de casos), siendo muy frecuente en los casos refractarios a terapia hormonal⁽⁴⁾. Los receptores de andrógenos pertenecen al grupo de receptores nucleares de hormonas esteroideas y actúa como un factor de transcripción ligando-dependiente que controla la expresión de genes específicos⁽¹⁾.

RB

La proteína RB es producto del gen RB1 (retinoblastoma 1), un supresor tumoral el cual está mutado en aproximadamente el 1 a 4% de casos de cáncer de próstata, mientras que en el 3 a 23% se ha demostrado pérdida del gen RB1. Una alteración en el gen RB1 conlleva a una falla en la función de la proteína estimulando la salida del receptor de andrógenos y conferiendo resistencia a la castración⁽¹⁾. El gen RB1 está frecuentemente delecionado o metilado en el cáncer de próstata resistente a castración⁽¹⁾.

APC

El gen APC es un supresor tumoral que codifica una proteína que actúa de forma antagónica a la vía de señalización Wnt⁽¹⁾. La hipermetilación del promotor del gen APC es un predictor de mal pronóstico en cáncer de próstata. Aproximadamente el 3 a 10% de los casos de cáncer de próstata poseen variantes en el gen APC⁽⁴⁾.

MYC

El protooncogen MYC codifica a una proteína que juega un rol importante en la progresión del ciclo celular, apoptosis y transformación⁽¹⁾. La activación de este protooncogen lo transforma en un oncogen que se expresa mediante amplificación génica, lo que estimula el desarrollo del cáncer, que se encuentra en aproximadamente el 2 a 20% de casos de cáncer de próstata⁽⁴⁾.

BRCA2

BRCA2 es un gen supresor de tumores, que se encarga



BRCA2 es un gen supresor de tumores, que se encarga de mantener la estabilidad genómica principalmente en la vía de la reparación del ADN de doble cadena por recombinación homóloga⁽¹⁾. Aproximadamente el 9% de los casos de cáncer de próstata presentan variantes en BRCA2, de los cuales el dos a 6% son debido a variantes germinales, las cuales son un factor pronóstico de sobrevida en todos los estadios del cáncer de próstata incluyendo los casos localizados⁽⁵⁾.

Cuando las variantes son germinales, los familiares del paciente poseen una mayor probabilidad de haber heredado el gen mutado, confiriéndoles un riesgo a desarrollar alguna neoplasia relacionada al síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario en los portadores.

ATM

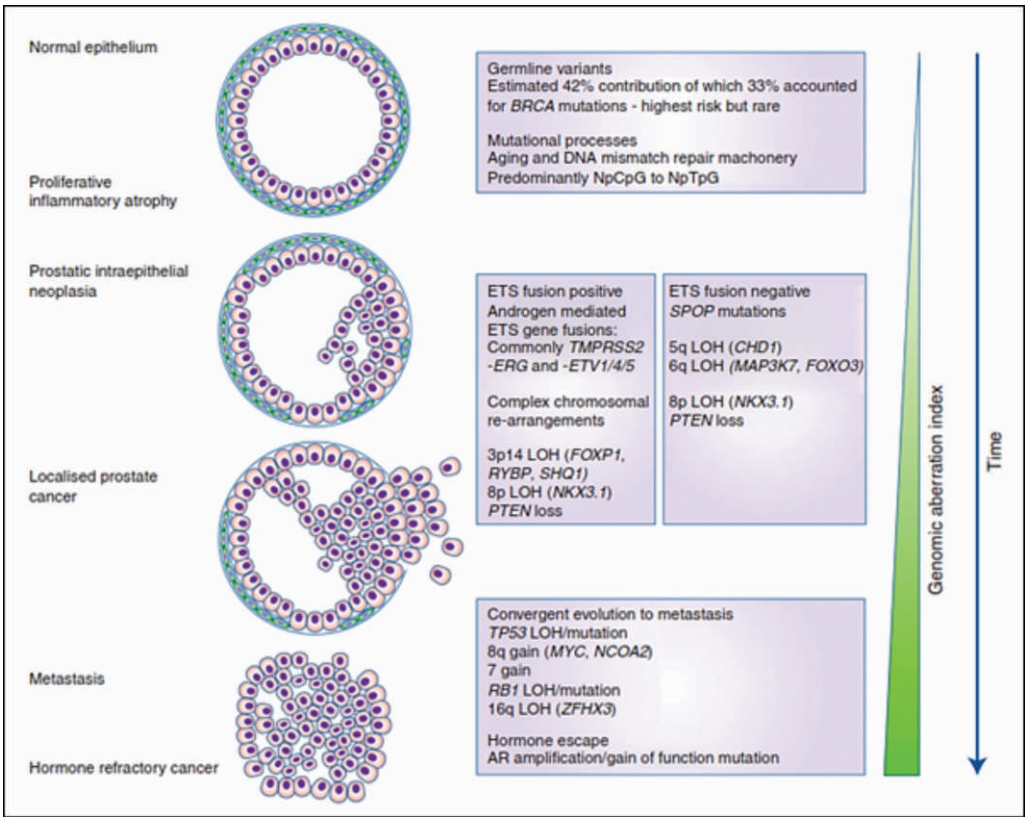
ATM es un gen reparador del ADN que actúa a nivel del ciclo celular como un controlador necesario para la

la respuesta celular al daño del ADN y para mantener la estabilidad genómica⁽¹⁾. (Aproximadamente el 5% de los casos de cáncer de próstata presentan variantes somáticas en ATM, incluyendo 1% de variantes germinales⁽⁵⁾).

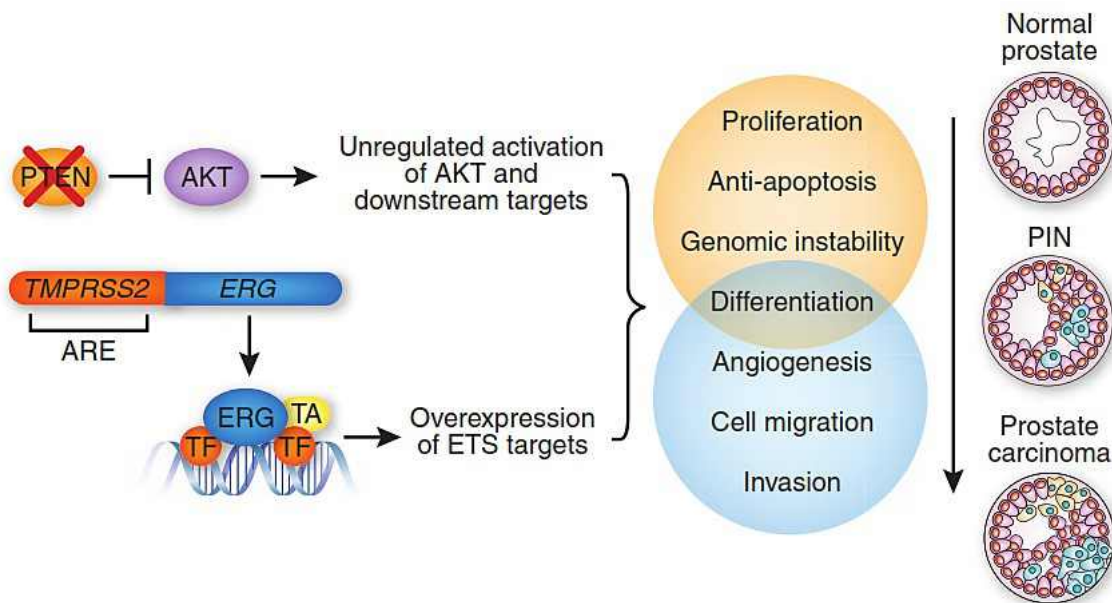
FUSIÓN GÉNICA TMPRSS2-ETS

En el años 2005, Scott Tomlins y colaboradores identificaron un rearrreglo recurrente en más de la mitad de los casos de cáncer de próstata analizados, el cual conllevaba a la fusión génica del gen TMPRSS2 (21q22) con miembros de la familia de factores de transcripción ETS (ERG, ETV1 y ETV4 localizados en los locus 21q22, 7p21 y 17q21, respectivamente)⁽⁶⁻⁸⁾.

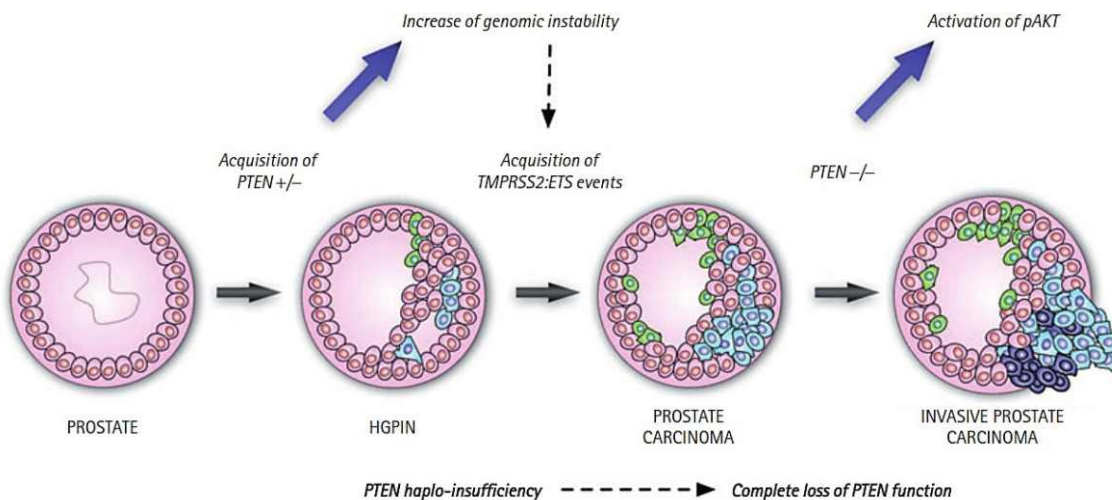
Evaluar la presencia de la fusión génica TMPRSS2-ETS en las muestras de cáncer de próstata sirve como marcador pronóstico de la enfermedad. La determinación de la sobreexpresión de ERG por inmunohistoquímica ha sido altamente correlacionada con el estatus de la fusión génica con un 86% de sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾.



La evolución genómica del cáncer de próstata desde el epitelio normal hasta metástasis y el cáncer de próstata resistente a castración. Los estadios patológicos del cáncer de próstata están representados en el lado izquierdo con la correspondiente mutación genómica en el lado derecho. Tomado de "The genomic evolution of human prostate cancer"⁽⁷⁾.



Progresión del cáncer de próstata. La pérdida de PTEN conlleva a la activación de AKT, la cuál actúa en junto con la proteína quimérica TMPRSS2-ERG para promover la progresión del cáncer de próstata, desde un estadio pre-maligno como la neoplasia prostática intraepitelial (PIN). ARE: androgen response elements; TA: transcriptional activator; TF: transcription factor. Tomado de "TMPRSS2-ERG and PTEN loss in prostate cancer" ⁽⁸⁾.



Modelo de la secuencia de eventos genómicos en la progresión del cáncer de próstata. La adquisición de la haploinsuficiencia de PTEN en precursores del cáncer de próstata puede ser un evento temprano en la carcinogénesis. La disminución de los niveles de la proteína PTEN puede facilitar la inestabilidad genómica llevando a la adquisición de rearrreglos como TMPRSS2-ETS, actuando ambos de forma sinérgica en la progresión del cáncer de próstata. La continua inestabilidad conlleva a una heterogeneidad tumoral debido a la presencia de subclonas. La pérdida completa de la función de PTEN (homocigota) favorece a la progresión tumoral tras activar la vía de AKT ⁽⁹⁾.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Actualmente existe una clasificación molecular del cáncer de próstata primario. Los siete subtipos moleculares del cáncer de próstata primario, considerados conductores tempranos de la carcinogénesis, están definidos por las fusiones ERG

(46%), fusiones o sobreexpresión de ETV1/ETV4/FLI1 (8%, 4%, 1%, respectivamente), o por variantes en los genes SPOP (11 %), FOXA1 (3%) e IDH1 (1%) ⁽⁹⁻¹¹⁾, mientras que un 26% que está compuesto por otras variantes. Así mismo, se ha determinado que el perfil molecular en el cáncer de próstata primario y metastásico son diferentes.

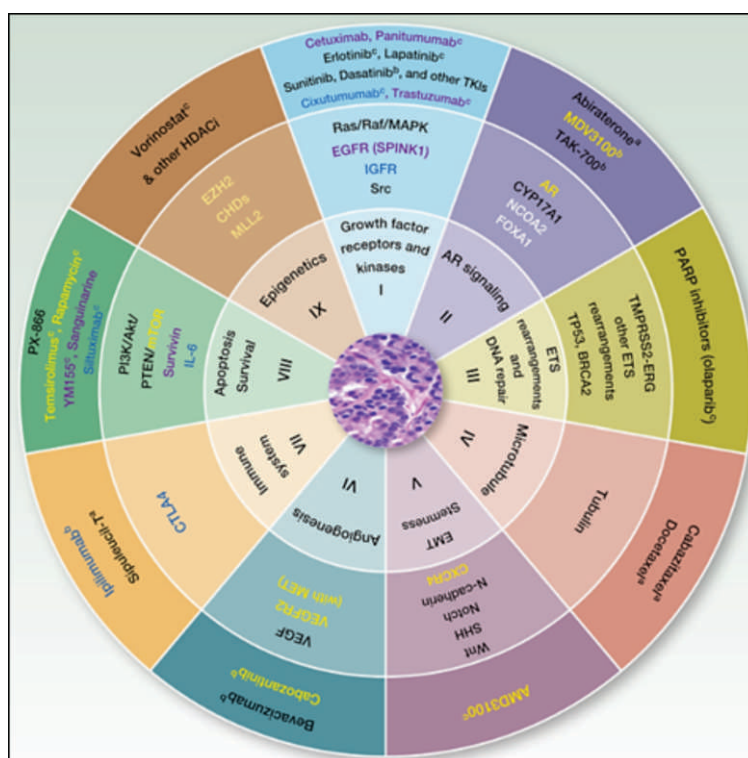
HETEROGENEIDAD GENÓMICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

La heterogeneidad puede ser intratumoral e intertumoral, así como en los diferentes estadios del cáncer de próstata, es por eso que actualmente hablamos subtipos moleculares en cáncer de próstata

(12).

Estudios moleculares como la secuenciación génica de próxima generación, así como estudios de células tumorales circulantes, estudios epigenéticos, micromatrices, entre otros, nos proporcionan la

evidencia de una expansión clonal del cáncer de próstata con los diferentes eventos mutacionales que se producen en su genoma a nivel somático en diversas etapas de la progresión de la enfermedad. Existen investigaciones de la composición genómica de múltiples sitios de metástasis en un mismo paciente o han seguido la evolución clonal longitudinalmente en los tejidos. Para comprender el origen del cáncer de próstata, su comportamiento en el tiempo y los riesgos de progresión de enfermedad es necesario conocer sobre la evolución genómica espacial y temporal del cáncer de próstata.



Terapia blanco basada en las vías moleculares alteradas en cáncer de próstata. Tomado de "Genomic Profiling Defines Subtypes of Prostate Cancer with the Potential for Therapeutic Stratification"⁽¹²⁾.

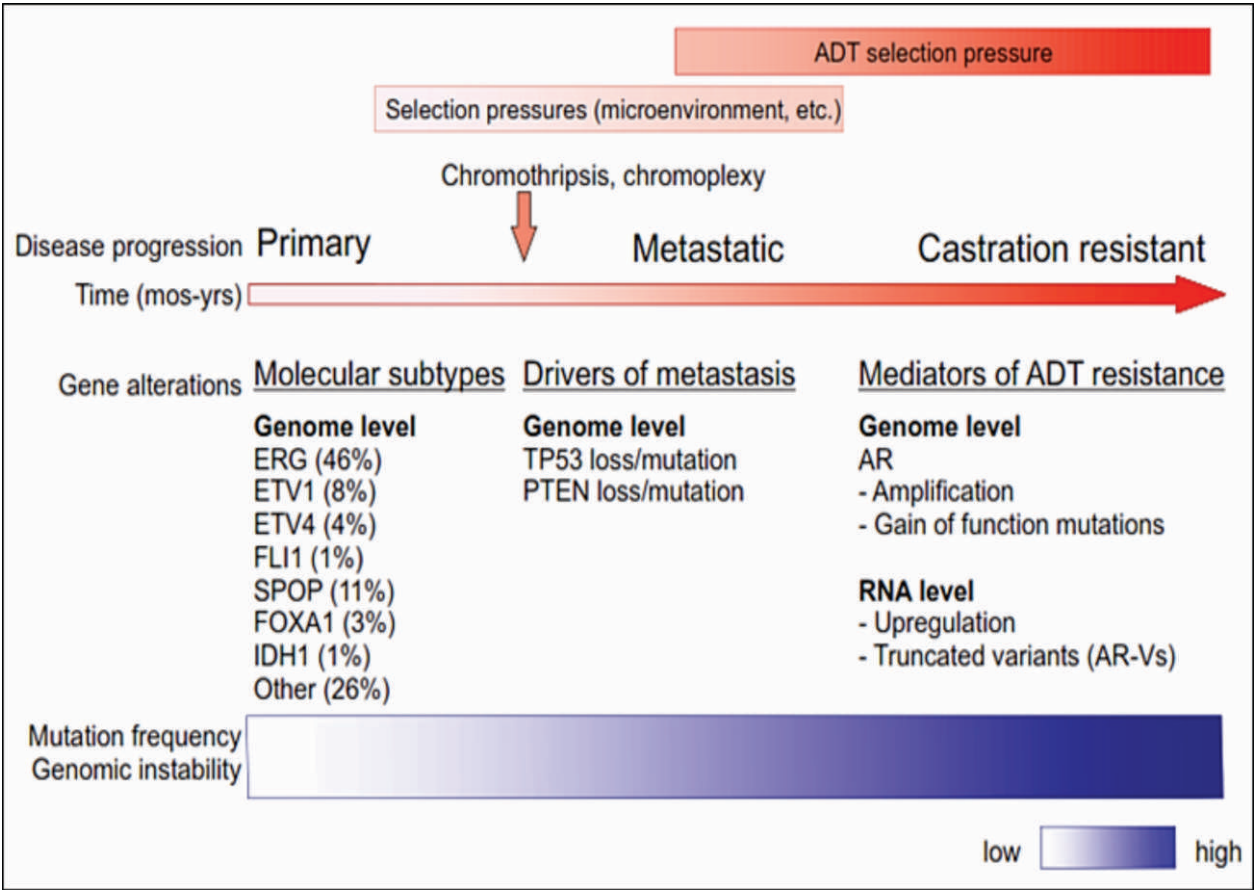
La arquitectura clonal de los tumores primarios y metastásicos nos permiten conocer la evolución clonal durante la progresión de la enfermedad⁽¹³⁾. Diversas variantes así como vías moleculares alteradas tanto en el tumor primario como en la metástasis han sido identificadas, confirmando la heterogeneidad intratumoral y evidenciando así que la metástasis y la resistencia al tratamiento por privación de andrógenos ocurren debido a diferentes alteraciones moleculares adquiridas en el tiempo⁽¹³⁾.

Estudios revelan que la pérdida o variante del gen TP53 así como la pérdida de PTEN ocurren antes o al principio de la metástasis, lo que indica que son conductores de la diseminación metastásica⁽¹³⁾. Además de los siete subtipos moleculares ya mencionados (fusiones ETS, variantes en FOXA1, FLI1, SPOP e IDH1) puede existir una adquisición de nuevas variantes que conducen a las metástasis, las cuáles podrían no presentarse preferentemente en alguno de estos subtipos⁽¹³⁾.



Otros hallazgos importantes como el del receptor de andrógenos (AR) el cuál se encuentra alterado en más del 60% de casos de cáncer de próstata metastásico y el cual es también un mediador para la resistencia a la terapia por privación de andrógenos (ADT) puede adquirir nuevas variantes luego de producida la metástasis ⁽¹⁴⁾. Lo que aun no se conoce con claridad es que si estas subclonas raras originadas en el tumor primario o tempranamente en las metástasis, poseen alteraciones en AR que posteriormente promueven la resistencia a la ADT o si es que surgen estas alteraciones después de la metástasis y el tratamiento inicial con ADT ⁽¹³⁾.

El estudio del genoma del cáncer de próstata no solo nos permite tener una visión en el tiempo de las alteraciones genómicas que se producen durante los diferentes estadíos del cáncer de próstata, sino también conocer sobre los mecanismos de la metástasis. La diseminación metastásica puede ocurrir a través de la siembre monoclonal o policlonal entre metástasis o en ondas que se originan del tumor primario ⁽¹⁴⁾. Se ha demostrado además que la propagación clonal no es sólo unidireccional, por ejemplo, cuando las subclonas metastásicas llegan al lecho quirúrgico del tumor primario resecado. (Figura 1 y 2)



Genes y vías moleculares alterados en diferentes estadíos del cáncer de próstata. Los factores ambientales imparten presiones de selección sobre las poblaciones clonales para conducir a la metástasis y en última instancia a la resistencia a la terapia de privación androgénica. La inactivación de TP53 y de PTEN se observan con más frecuencia en el cáncer de próstata resistente a castración (CRPC) metastásico en comparación con el cáncer de próstata primario, probablemente desempeñando un papel conductor de la metástasis. Los mediadores de la resistencia a la ADT se observan luego de la diseminación metastásica. Tomado de "Clonal origin and spread of metastatic prostate cancer" ⁽¹³⁾.



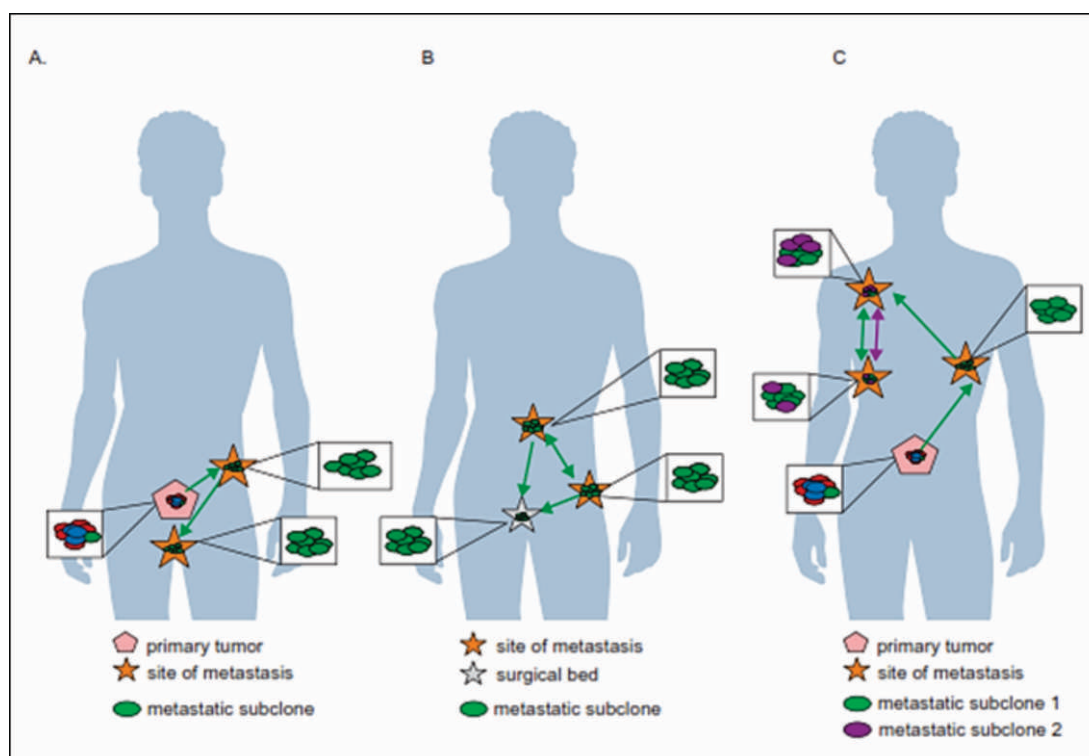


Figura 1. Evolución clonal del cáncer de próstata. A. Una clona rara en el tumor primario (verde) adquiere un potencial metastásico y se siembra en distintos sitios anatómicos en el tiempo (flechas verdes). B. Las subclonas metastásicas (verde) que hicieron la siembra en distintos lugares, incluso de forma bidireccional entre sitios de metastásis (flechas verdes) también pueden sembrarse en el lecho quirúrgico nuevamente. C. Las poblaciones clonales de los diferentes sitios metastásicos, se siembran en distintos sitios anatómicos pero de forma policlonal, como por ejemplo la subclona metastásica 1 (verde) se siembra en costilla izquierda y hombro derecho (flechas verdes), pero una nueva subclona surge en el hombro derecho (morada) (subclona metastásica 2), y ambas siembran la costilla derecha. Tomado de "Clonal origin and spread of metastatic prostate cancer"⁽¹³⁾.

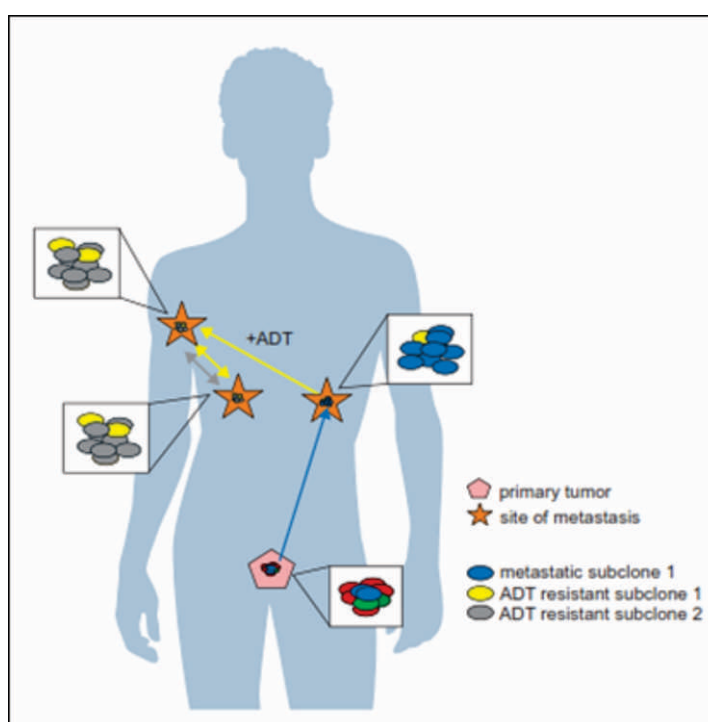
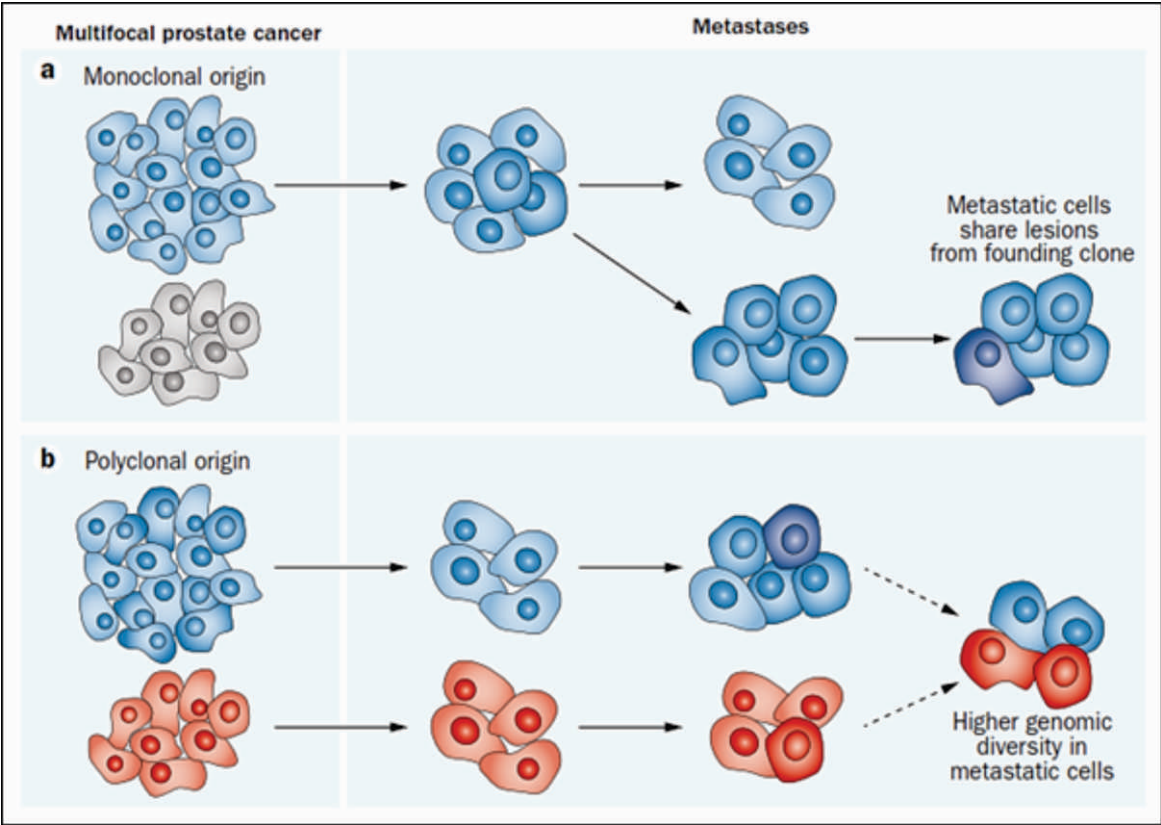


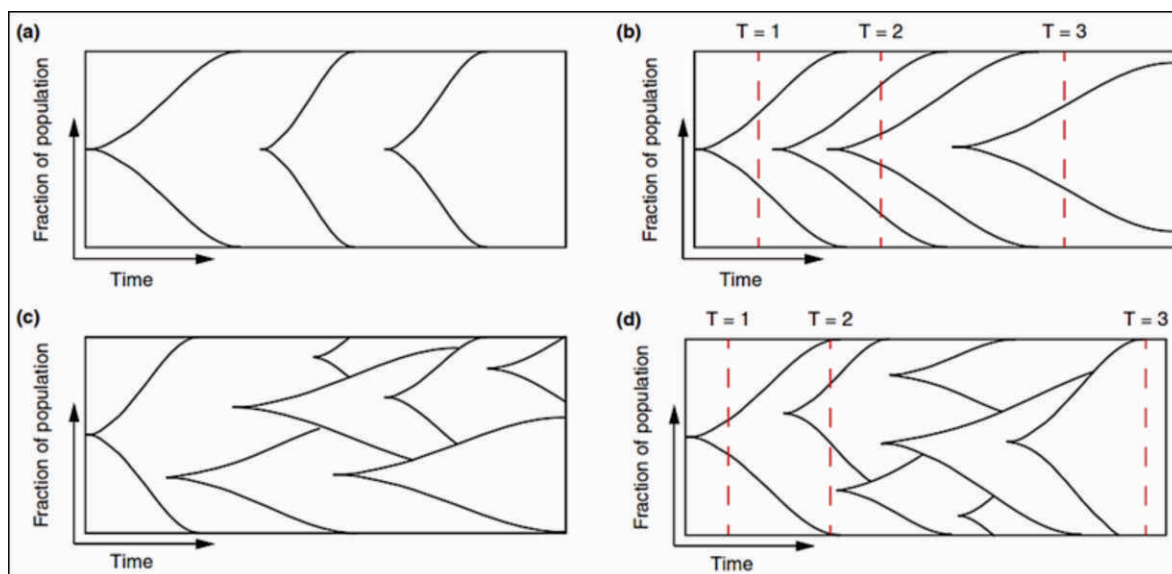
Figura 2. Una clona rara en el tumor primario (azul) adquiere potencial metastásico (subclona metastásica 1) y se siembra en otro sitio (flecha azul) donde las poblaciones subclonales adquieren nuevas variantes. Tras el tratamiento de deprivación androgénica (+ADT), una población subclonal (amarilla) que posee variantes de resistencia a este tratamiento (subclona resistente a ADT 1) sufre una expansión clonal y se extiende (flechas amarillas) a un sitio lejano. La adquisición de nuevas variantes puede generar una nueva población de subclonas resistentes a ADT 2 (gris). La mezcla de siembra de clonas resistentes a la terapia siembran otros sitios de una forma policlonal, incluso de forma bidireccional (flechas amarillas y grises). Tomado de "Clonal origin and spread of metastatic prostate cancer"⁽¹³⁾.

Existe evidencia que tras la prostatectomía radical, las piezas tumorales poseen múltiples focos de cáncer intraprostáticos los cuales están separados y pueden ser biológicamente variables en su potencial de agresividad y progresión de enfermedad ⁽¹⁵⁾. La heterogeneidad puede ser de dos tipos, intratumoral (diferentes alteraciones moleculares en los múltiples focos de cáncer en la pieza tumoral de un mismo paciente) así como intertumoral (como por ejemplo, diferentes alteraciones moleculares en pacientes con mismo score de Gleason) ⁽¹⁵⁾. Mediante la secuenciación génica de próxima generación, se han podido identificar una diversidad de alteraciones moleculares en el cáncer de próstata como fusiones génicas, amplificaciones, deleciones hemigotas y homocigotas y/o variantes puntuales, lo que muestra que existe una heterogeneidad genómica.

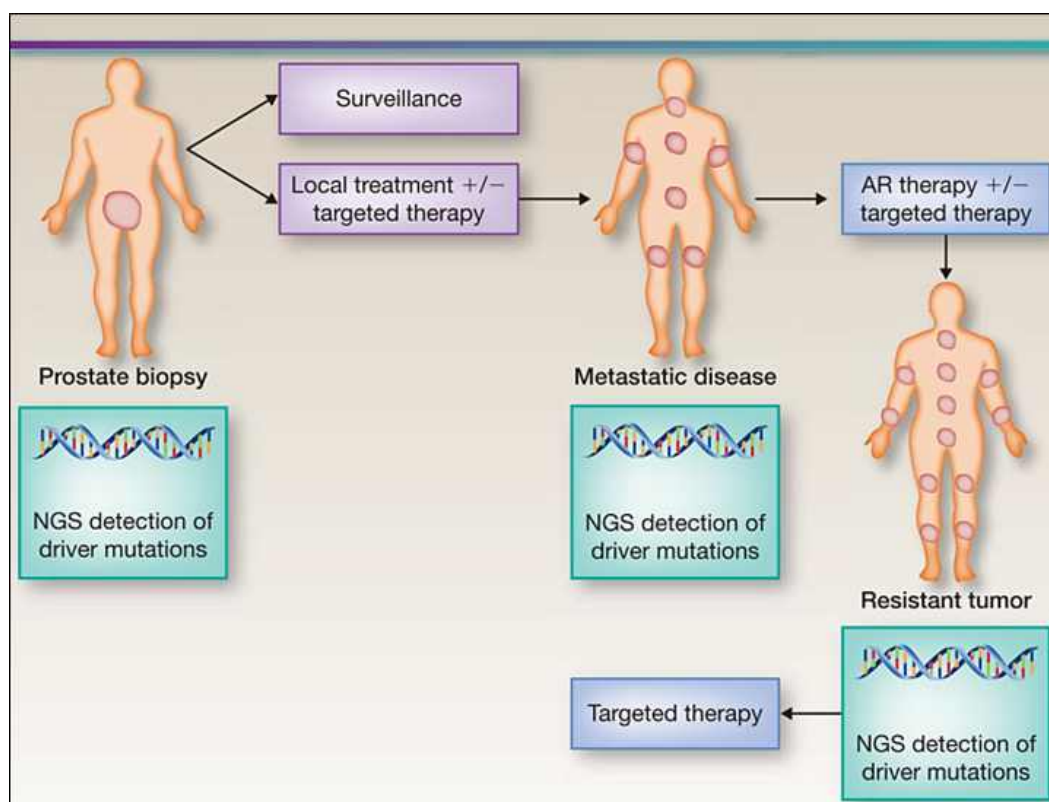
El cáncer de próstata, al originarse mediante un proceso evolutivo clonal debido a un acumulo secuencial de variantes hasta el punto en que estas variantes promueven el desarrollo de un fenotipo neoplásico (estas variantes son llamadas “drivers” o conductoras) ⁽¹⁶⁾ difiere en su composición molecular en cada estadio de la enfermedad. Algunas de estas variantes conductoras aceleran la adquisición de nuevas variantes al obstaculizar la actividad de algunos mecanismos celulares para detectar o reparar el daño del ADN, o para responder con muerte celular programada. El aumento de la tasa de variantes lleva a la adquisición de variantes que no tienen relevancia funcional inmediata para la célula (variantes pasajeras) pero que más adelante tendrán relevancia o incluso ser vulnerables como blancos terapéuticos ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.



Modelos monoclonales y policlonales de metástasis de un cáncer de próstata primario multifocal. (a) En el modelo monoclonal, todas las lesiones metastásicas derivan de una célula antecesora en uno de los focos del cáncer de próstata primario multifocal. (b) En el modelo policlonal, múltiples focos genómicamente distintos en el cáncer primario de próstata pueden, independiente, progresar y hacer metástasis portando múltiples alteraciones clonales distintas a las originadas en el tumor primario. En ambos modelos, la adquisición subsecuente de mutaciones (azul y rojo oscuro) conlleva a una diversidad genómica. Tomado de "Intrapatient heterogeneity in prostate cancer" ⁽¹⁸⁾.



Trayectoria de la evolución del cáncer: lineal y ramificado. (a) Evolución lineal con extensiones clonales sucesivas, eliminando cada clon anterior. (b) Evolución lineal con extensiones clonales incompletas, donde se observa que en los puntos de tiempo $T=2$ y $T=3$ habría una heterogeneidad subclonal. (c) Evolución ramificada, donde surgen clonas hermanas de forma independiente y se expanden en paralelo creando una extensa heterogeneidad subclonal. En este tipo de evolución, las clonas hermanas compiten incluso por recursos como nutrientes y oxígenos, además de competir por el espacio (ambiente tumoral). (d) Pueden existir extensiones clonales en la evolución ramificada, lo que conlleva a la extinción de las ramas del árbol evolutivo que no eran ancestrales al clon recién dominante. Tomado de "The evolution of the unstable cancer genome"⁽¹⁹⁾.



Tomado de "New Strategies in Prostate Cancer: Translating Genomics into the Clinic"⁽¹⁷⁾.

Para realizar una medicina de precisión en pacientes con cáncer de próstata es necesario que al momento de realizar el diagnóstico mediante una biopsia, se solicite el análisis molecular para la detección de variantes conductoras en el tumor y en base al perfil molecular que posea, determinar el seguimiento y tratamiento. Posteriormente, si la enfermedad progresa o si existe resistencia al tratamiento es necesario también realizar un análisis molecular, debido a que el perfil molecular es variable en cada estadio de la enfermedad.

BIOMARCADORES EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Los biomarcadores son muy utilizados para el tamizaje, detección y pronóstico del cáncer de próstata, revolucionando el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. A pesar de diversos estudios en cáncer de próstata, no existe un biomarcador molecular con potencial aplicación clínica para el diagnóstico y la estratificación en todos los estadios de la enfermedad, desde la localizada hasta la metastásica. Usualmente se utiliza el antígeno prostático específico (PSA) de forma rutinaria como un marcador, sin embargo tiene un bajo valor predictivo positivo en el cáncer de próstata localizado y no permite diferenciar el estadio de la enfermedad⁽²⁰⁻²¹⁾.

El PCA3 (9q21–22) es un mRNA no codificante altamente expresado en tumores prostáticos, el cual puede ser detectado en orina y en fluido prostático en pacientes con cáncer de próstata, además de ser aprobado por la FDA y estar disponible en diversos laboratorios en el mundo. El punto de corte aprobado por la FDA es de 25, ya que es en ese punto donde existe un equilibrio entre la sensibilidad y especificidad de la prueba⁽²²⁾. Existen varios estudios que también utilizan el punto de corte 35⁽²²⁾. Un valor de PCA3 > 35 en orina tiene una sensibilidad de 66% y especificidad de 76% para el diagnóstico de cáncer de próstata comparado con el PSA en suero (especificidad 47% y sensibilidad 65%)⁽²³⁾. El estudio de PCA3 en orina obtenido luego de un masaje prostático es superior al dosaje de PSA en suero en predecir el resultado de la biopsia con una sensibilidad y especificidad de 70% y 80% respectivamente, además posee un valor predictivo negativo de 90%⁽²³⁾. El examen en orina puede predecir la presencia del cáncer de próstata en una biopsia, siendo los niveles de PCA3 independientes al

volumen prostático y al PSA en suero⁽²³⁾. Incluso se ha demostrado elevados niveles de PCA3 en pacientes con PSA elevado y con biopsias negativas, lo que podría ayudar a reducir el número de biopsias innecesarias⁽²³⁾.

Además de ser un rearrreglo prevalente en el cáncer de próstata, la fusión génica TMPRSS2-ERG sirve como un biomarcador molecular en cáncer de próstata con una especificidad de 90% y un valor predictivo positivo del 94%⁽²⁴⁾. Con la detección de esta fusión génica, la probabilidad de encontrar cáncer en la biopsia aumenta de un 15% a un 90%, e incluso si se detecta la fusión génica en orina y tras la biopsia no se detecta cáncer, es necesario repetir la biopsia debido a la alta especificidad de este biomarcador⁽²⁴⁾. Además, esta fusión génica se asocia a un mal pronóstico en los pacientes que la porten en el tumor⁽²³⁾. La combinación de la detección de TMPRSS2-ERG y PCA3 en orina, mejora el rendimiento de sólo el uso del PSA para la detección del cáncer de próstata y la predicción clínicamente significativa del cáncer⁽²⁵⁾.

Las alteraciones genéticas a nivel germinal son biomarcadores moleculares que permiten el cálculo de riesgo en pacientes con cáncer de próstata, debido a que se ha demostrado que influye en la agresividad del cáncer de próstata y en la sobrevida de los pacientes⁽²³⁾. Además, la presencia de variantes en algunos de estos genes, se asocia a la presentación más temprana del cáncer así como antecedentes familiares con cáncer de próstata.

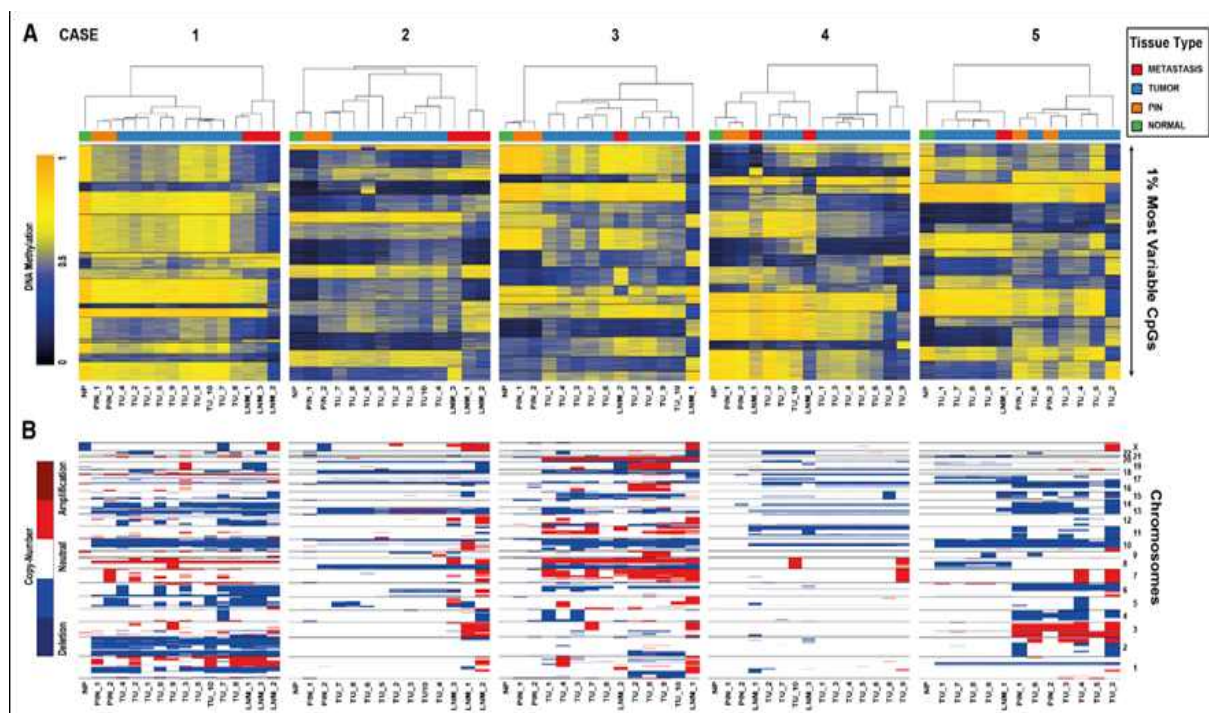
Otros biomarcadores prometedores en cáncer de próstata son los cambios en la metilación del ADN, acetilación de histonas o los microRNAs, los cuales pueden llevar al silenciamiento génico resultando en una alteración en la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN⁽²³⁾. La hipermetilación del gen glutatión S-transferasa P1 (GSTP1), es uno de los prevalentes (90%), y puede ser detectada tanto en suero como orina de pacientes, sin embargo no es específica del cáncer de próstata ya que se ha visto en aproximadamente el 70% de casos de neoplasia intraepitelial de alto grado⁽²³⁾.

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS Y ESTUDIOS DE METILACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Los cambios en la metilación del ADN junto con el silenciamiento epigenético de algunos genes son los

cambios somáticos más tempranos identificados en el desarrollo del cáncer de próstata ⁽²⁶⁾. El gen GSTP1 codifica una enzima responsable de proteger a la célula de los daños en el genoma ⁽⁶⁾. La pérdida de expresión de GSTP1 es un evento temprano en el inicio de la carcinogénesis, ya que se ha demostrado metilación del

gen GSTP1 en 5-10% de los casos de atrofia proliferativa inflamatoria y en más del 70% de las neoplasias prostáticas intraepiteliales de alto grado ⁽⁶⁾. La metilación del promotor GSTP1 se asocia a un riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de próstata, lo cual lo convierte en un marcador de recurrencia ⁽⁶⁾.



Poblaciones celulares subclonales difieren en sus perfiles genómicos y epigenómicos a nivel intratumoral mostrando la heterogeneidad en un mismo caso (casos del 1-5 de izquierda a derecha). (A) Tipo de tejido por cada caso está definido por colores: verde: tejido normal; naranja: lesión pre-maligna PIN; azul: tumor primario; rojo: metástasis ganglionar LNM. El nivel de metilación se presenta en rango, donde el color azul representa un bajo nivel de metilación y el color amarillo representa el mayor nivel de metilación (de 0% a 100%). (B) Alteraciones en el número de copias en diferentes regiones de un mismo tumor, donde las deleciones se representan en color azul y las amplificaciones en color rojo, las cuales se presentan de acuerdo a los cromosomas del 1 al X.

Tomado de "Intratumor DNA Methylation Heterogeneity Reflects Clonal Evolution in Aggressive Prostate Cancer"⁽²⁶⁾.

CÉLULAS CIRCULANTES TUMORALES EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Entre los nuevos biomarcadores moleculares utilizados en el cáncer de próstata, se encuentra la detección de células tumorales circulantes (CTC) en la sangre periférica y es utilizada como una herramienta de pronóstico ya que se ha propuesto que la propagación de las CTC en la sangre es un mecanismo esencial de las metástasis. La detección de CTCs está aprobada por la FDA para el seguimiento del tratamiento del cáncer de próstata metastásico. En el cáncer de próstata metastásico, el umbral de CTC por 7,5 ml de sangre

venosa se ha determinado como marcador pronóstico de sobrevida global de forma significativa.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata posee un componente hereditario, el cual se caracteriza por la presencia de cáncer a temprana edad, poseer antecedentes familiares de cáncer de próstata y otros tumores, debido a variantes germinales en genes BRCA1/2, MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), HOXB13, entre otros.

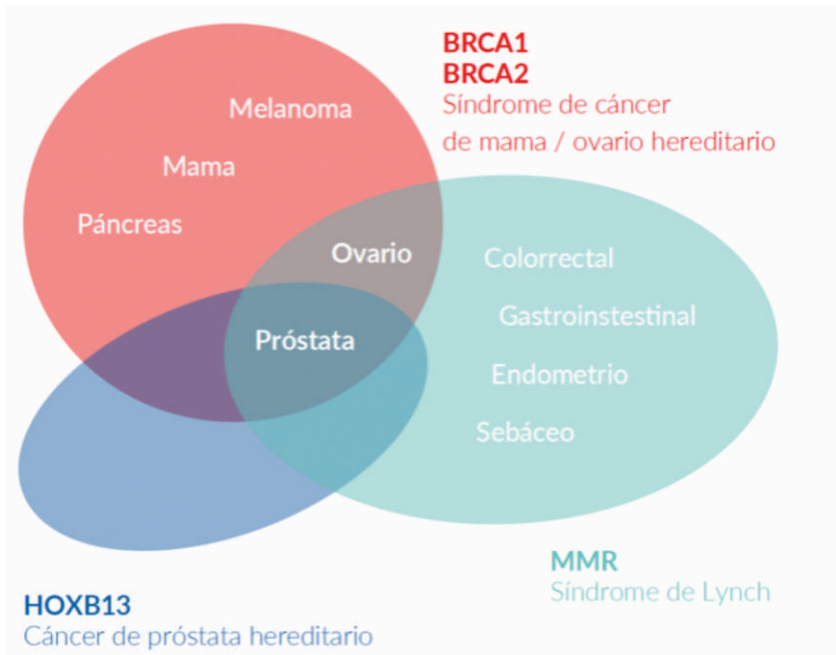


Figura 3. Genes y fenotipos de síndromes genéticos con predisposición al cáncer de próstata.

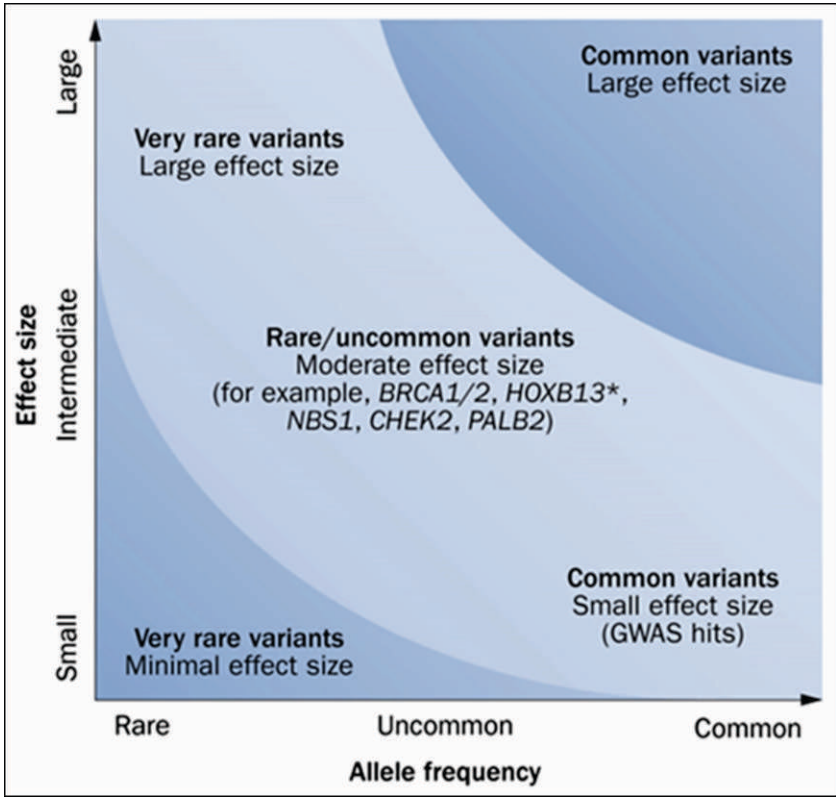


Figura 4. Modelo de variantes genéticas frecuentes y raras con diferente efecto en el riesgo genético a desarrollar cáncer de próstata. Tomado de “Molecular Updates of Prostate Cancer”⁽⁶⁾

Criterios de referencia para evaluación de genética de pacientes con cáncer de próstata⁽²⁷⁾ :

- Edad menor o igual de 65 años.
- Gleason > siete e historia familiar de neoplasias relacionadas al Síndrome cáncer mama/ovario hereditario.
- Historia familiar de algún cáncer relacionado a Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, Cáncer de próstata hereditario o Síndrome de Lynch, principalmente en familiar de primer o segundo grado.

Para la evaluación de pacientes con sospecha de predisposición genética al cáncer de próstata, es necesario realizar un árbol genealógico para poder

identificar si estamos frente a una familia en riesgo. Según los tipos de neoplasias, edad de presentación y patrón de herencia, podremos definir el síndrome genético y así dirigir el estudio molecular a fin de identificar variantes germinales en el paciente y en sus familiares.

El gen HOXB13 ha sido identificado como un gen de susceptibilidad a cáncer de próstata⁽²⁸⁾. Las variantes germinales en el gen HOXB13 se han asociado a un incremento del riesgo en dos a ocho veces, siendo estos casos los correspondientes al Cáncer de próstata hereditario⁽²⁷⁾. Una variante germinal en HOXB13, la cuál es recurrente, G84E, p.(Gly84Glu), c.251G>A, ha sido reportada frecuentemente en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata a edad temprana (2.2%) e historia familiar (3.1%)⁽²⁸⁾.

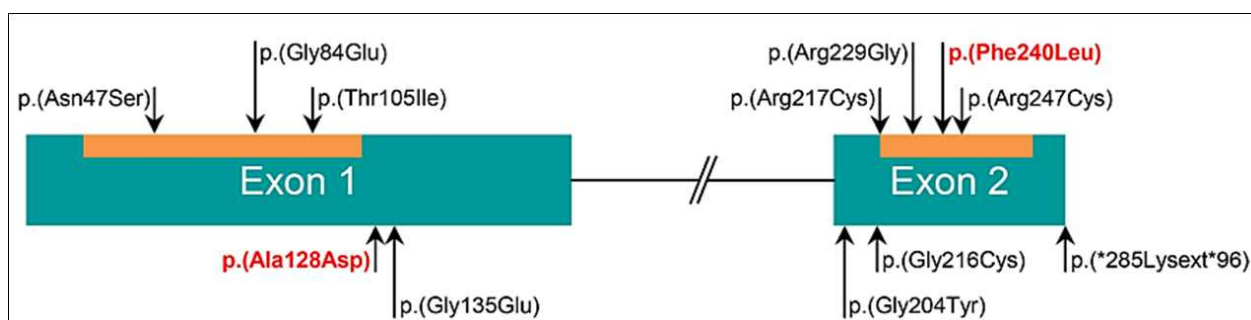


Figura 5. Estructura del gen HOXB13 y la distribución de variantes patogénicas identificadas por secuenciación génica reportadas en pacientes con cáncer de próstata. Tomado de "Identification of Two Novel HOXB13 Germline Mutations in Portuguese Prostate Cancer Patients"⁽²⁸⁾

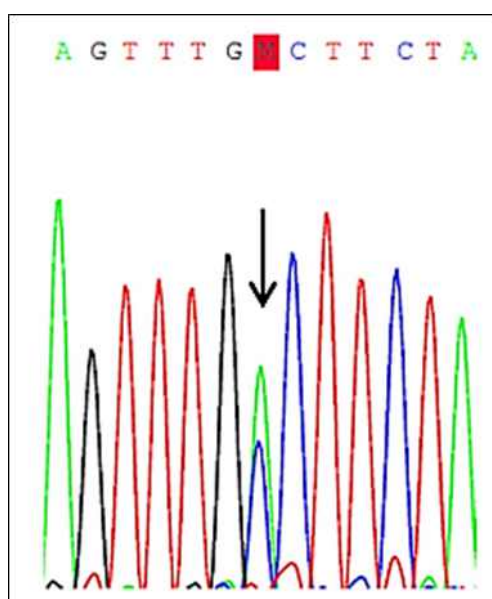


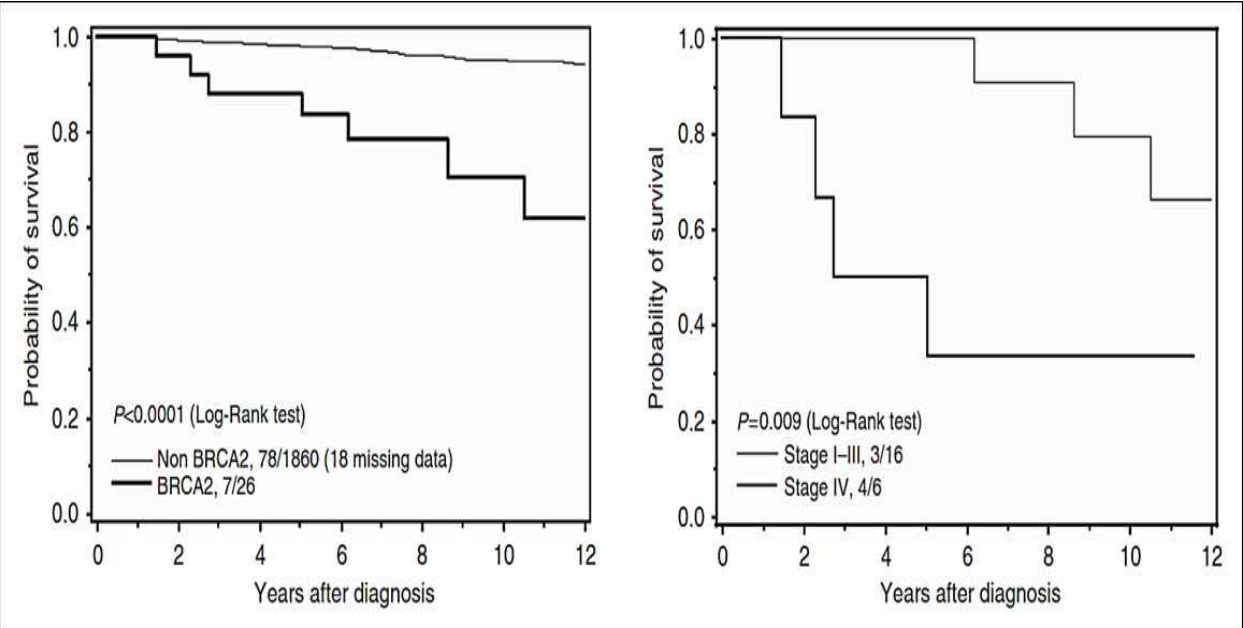
Figura 6. Electroferograma de secuenciación sanger donde se evidencia la variante HOXB13 c.383C>A, p.(Ala128Asp) en heterocigosidad a nivel germinal. Tomado de "Identification of Two Novel HOXB13 Germline Mutations in Portuguese Prostate Cancer Patients"⁽²⁸⁾



Las variantes germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 corresponden a los casos de Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario, donde además del riesgo de cáncer de mama/ovario, melanoma, páncreas, existe un riesgo en los varones a desarrollar cáncer de próstata⁽²⁷⁾.

Las variantes germinales en el gen BRCA2 se han visto asociadas a un fenotipo más agresivo de la enfermedad

⁽²⁹⁾. Así mismo, las variantes germinales en el gen BRCA2 confieren un 7.3-8.6 veces más riesgo a desarrollar cáncer de próstata antes de los 65 años, comparado con los no portadores de mutación⁽²⁸⁾. En pacientes jóvenes la prevalencia de variantes germinales en el gen BRCA2 es de 2.9% confiriéndole 23 veces más riesgo a desarrollar cáncer de próstata hasta los 56 años⁽²⁸⁾.



A la izquierda, se presenta la probabilidad de supervivencia en cáncer de próstata según si el paciente posee o no mutaciones germinales en el gen BRCA2 ($p<0.0001$). A la derecha, se presenta la probabilidad de supervivencia en cáncer de próstata en pacientes portadores de mutación en el gen BRCA2 según estadio de la enfermedad. Tomado de "The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer"⁽²⁹⁾.

Las variantes germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 corresponden a los casos de Síndrome de cáncer de mama ovario hereditario, donde además del riesgo de cáncer de mama/ovario, melanoma, páncreas, existe un riesgo en los varones a desarrollar cáncer de próstata⁽²⁷⁾.

Las variantes germinales en el gen BRCA2 se han visto asociadas a un fenotipo más agresivo de la enfermedad⁽²⁹⁾. Así mismo, las variantes germinales en el gen BRCA2 confieren un 7.3-8.6 veces más riesgo a desarrollar cáncer de próstata antes de los 65 años, comparado con los no portadores de variantes⁽²⁸⁾.

En pacientes jóvenes la prevalencia de variantes germinales en el gen BRCA2 es de 2.9% confiriéndole 23 veces más riesgo a desarrollar cáncer de próstata hasta los 56 años⁽²⁸⁾.

En los casos asociados al síndrome de Lynch, debido a variantes en los genes MMR involucrados en la reparación de los errores de la replicación del ADN, el riesgo de cáncer de próstata es tres veces mayor comparado con la población en general⁽²⁷⁾. Además se han reportado variantes germinales en otros genes reparadores del ADN como ATM, CHEK2, PALB2, RAD51D, RAD51C entre otros⁽³⁰⁾.



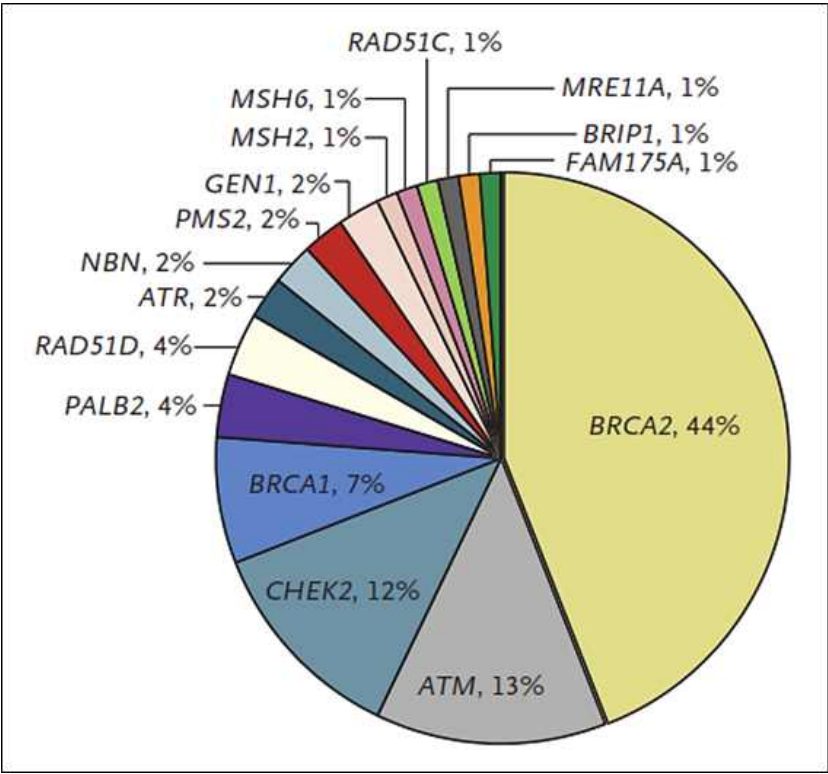


Figura 7. Distribución de 16 genes reparadores del ADN identificados con variante patogénica a nivel germinal. Tomado de “Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer”⁽³⁰⁾

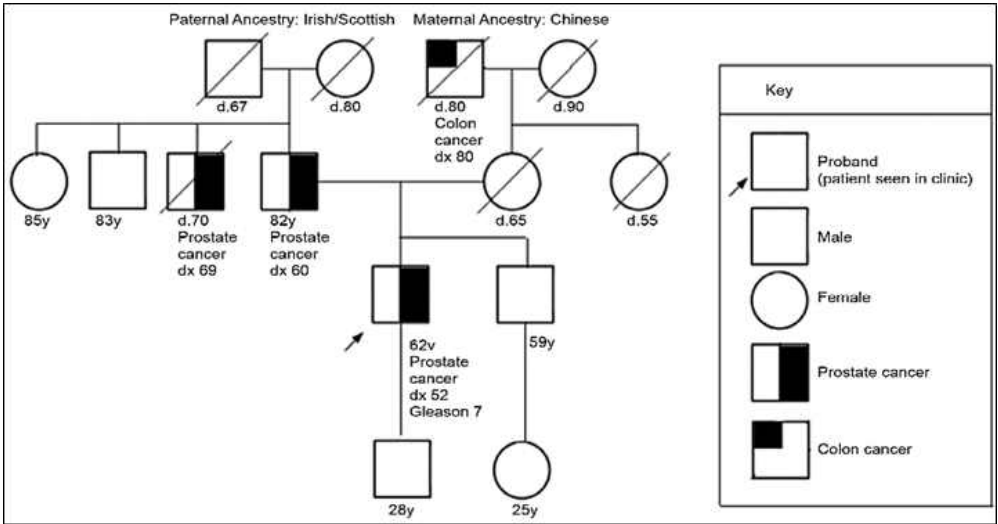


Figura 8. Árbol genealógico de una familia con cáncer de próstata hereditario. El probando (flecha) y dos familiares (primer y segundo grado) poseen diagnóstico de cáncer de próstata. Tomado de “How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer”⁽²⁷⁾

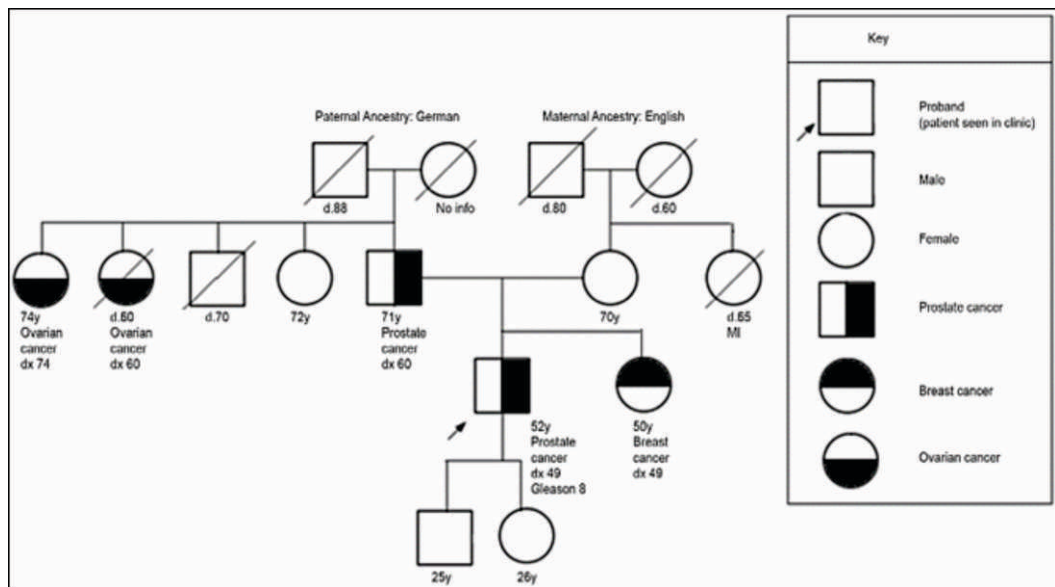


Figura 9. Árbol genealógico de una familia con síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario. El probando (flecha) con cáncer de próstata y dos familiares de primer grado (padre y hermana) con diagnóstico de cáncer de próstata y cáncer de mama, respectivamente. Además posee dos familiares de segundo grado (tías paternas) con cáncer de ovario. Tomado de "How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer"⁽²⁷⁾

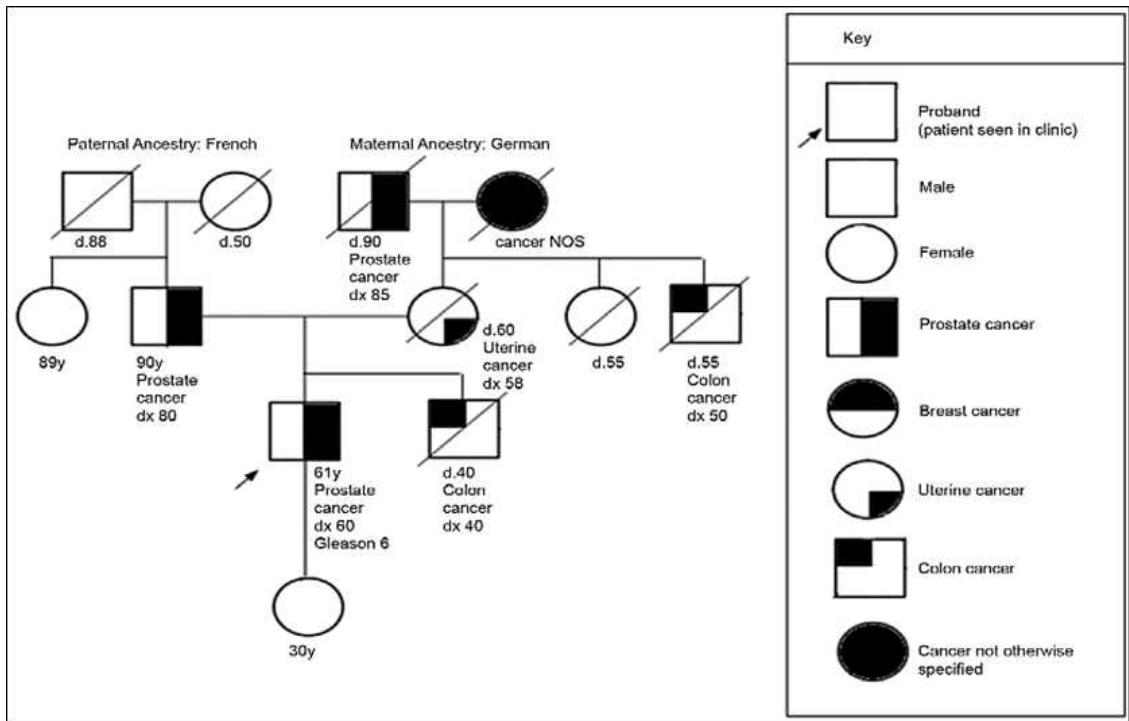


Figura 10. Árbol genealógico de una familia con síndrome de Lynch. El probando (flecha) con cáncer de próstata y familiares de primer y segundo con neoplasias relacionadas al síndrome de Lynch (cáncer de colon, endometrio y próstata). Tomado de "How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer"⁽²⁷⁾

CONCLUSIÓN:

Conocer las alteraciones moleculares del cáncer de próstata, así como su clasificación molecular, heterogeneidad genómica y su evolución clonal, permite un manejo adecuado de los pacientes. Además, la recopilación de los datos de la historia

familiar del paciente permite sospechar en una predisposición genética al cáncer de próstata y así referirlo para una asesoría genética oportuna y poder brindarle las opciones de seguimiento y terapéuticas.

Contribuciones de autoría: La autora participó en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: La autora declaran no presentar conflicto de intereses en la publicación de este artículo.

Recibido: 15 de mayo, 2020

Aprobado: 06 de julio, 2022

Correspondencia: María del Carmen Castro Mujica.

Dirección: Av. Alfredo Benavides 5440, Santiago de Surco, Lima-Perú.

Teléfono: 987597107

Email: mc.castro.mujica@gmail.com

REFERENCIAS

1. Khemlina G, Ikeda S, Kurzrock R. Molecular landscape of prostate cancer: implications for current clinical trials. *Cancer Treat Rev*. noviembre de 2015;41(9):761-6. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.07.001>
2. Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SR, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 5 de julio de 2007;26(31):4596-9. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210237>
3. Sun X, Huang J, Homma T, Kita D, Klocker H, Schafer G, et al. Genetic alterations in the PI3K pathway in prostate cancer. *Anticancer Res*. mayo de 2009;29(5):1739-43. <https://ar.iajournals.org/content/29/5/1739.long>
4. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*. 13 de julio de 2010;18(1):11-22. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.026>
5. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 21 de mayo de 2015;161(5):1215-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
6. Netto GJ. Molecular Updates in Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin*. diciembre de 2015;8(4):561-80. <https://doi.org/10.1016/j.path.2015.08.003>
7. Mitchell T, Neal DE. The genomic evolution of human prostate cancer. *Br J Cancer*. 14 de julio de 2015;113(2):193-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.234>
8. Squire JA. TMPRSS2-ERG and PTEN loss in prostate cancer. *Nat Genet*. mayo de 2009;41(5):509-10. <https://doi.org/10.1038/ng0509-509>
9. Bismar TA, Yoshimoto M, Vollmer RT, Duan Q, Firszt M, Corcos J, et al. PTEN genomic deletion is an early event associated with ERG gene rearrangements in prostate cancer: ERG REARRANGEMENTS AND PTEN DELETIONS IN PROSTATE CANCER. *BJU Int*. febrero de 2011;107(3):477-85. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09470.x>
10. Julia L Williams, Maisa Yoshimoto, Alexander H Boag, Jeremy A Squire, Paul C Park. TMPRSS2:ETS gene fusions in prostate cancer. <http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/TMPRSS2ERGINCancerID20091.htm.2010>.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 5 de noviembre de 2015;163(4):1011-25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>
12. Schoenborn JR, Nelson P, Fang M. Genomic profiling defines subtypes of prostate cancer with the potential for therapeutic stratification. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de agosto de 2013;19(15):4058-66. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3606>
13. Van Etten JL, Dehm SM. Clonal origin and spread of metastatic prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. abril de 2016;23(4):R207-217. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0049>
14. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. diciembre de 2015;15(12):701-11. <https://doi.org/10.1038/nrc4016>
15. Wei L, Wang J, Lampert E, Schlanger S, DePriest AD, Hu Q, et al. Intratumoral and Intertumoral Genomic Heterogeneity of Multifocal Localized Prostate Cancer Impacts Molecular Classifications and Genomic Prognosticators. *Eur Urol*. 20 de julio de 2016; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.008>
16. Boutros PC, Fraser M, van der Kwast T, Bristow RG. Clonality of localized and metastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol*. mayo de 2016;26(3):219-24. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000279>
17. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol*. mayo de 2013;63(5):920-6. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.053>
18. Beltran H, Demichelis F. Prostate cancer: Inpatient heterogeneity in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. agosto de 2015;12(8):430-1. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.182>
19. Burrell RA, Swanton C. The evolution of the unstable cancer genome. *Curr Opin Genet Dev*. febrero de 2014;24:61-7. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.11.011>
20. Crea F, Nur Saidy NR, Collins CC, Wang Y. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol Med*. abril de 2015;21(4):206-11. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.005>
21. Thalgott M, Rack B, Maurer T, Souvatzoglou M, Eiber M, Kreß V, et al. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. mayo de 2013;139(5):755-63. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1377-5>
22. Merdan S, Tomlins SA, Barnett CL, Morgan TM, Montie JE, Wei JT, et al. Assessment of long-term outcomes associated with urinary prostate cancer antigen 3 and TMPRSS2:ERG gene fusion at repeat biopsy. *Cancer*. 15 de noviembre de 2015;121(22):4071-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.29611>
23. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol*. diciembre de 2013;5(6):318-29. <https://doi.org/10.1177/1756287213495915>
24. Biomarcadores en el cáncer de próstata. Implicación en la práctica clínica [Internet]. [citado 2 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol33_4_14/ibi1414.htm
25. Lin DW, Newcomb LF, Brown EC, Brooks JD, Carroll PR, Feng Z, et al. Urinary TMPRSS2:ERG and PCA3 in an active surveillance cohort: results from a baseline analysis in the Canary Prostate Active Surveillance Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de mayo de 2013;19(9):2442-50. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3283>
26. Brocks D, Assenov Y, Minner S, Bogatyrova O, Simon R, Koop C, et al. Intratumor DNA methylation heterogeneity reflects clonal evolution in aggressive prostate cancer. *Cell Rep*. 7 de agosto de 2014;8(3):798-806. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.053>
27. Giri VN, Gross L, Gomella LG, Hyatt C. How I Do It: Genetic counseling and genetic testing for inherited prostate cancer. *Can J Urol*. abril de 2016;23(2):8247-53. <https://www.canjurol.com/abstract.php?ArticleID=8&version=1.0&PMID=27085833>
28. Maia S, Cardoso M, Pinto P, Pinheiro M, Santos C, Peixoto A, et al. Identification of Two Novel HOXB13 Germline Mutations in Portuguese Prostate Cancer Patients. *PloS One*. 2015;10(7):e0132728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132728>
29. Akbari MR, Wallis CJD, Toi A, Trachtenberg J, Sun P, Narod SA, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer*. 9 de septiembre de 2014;111(6):1238-40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.428>
30. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 6 de julio de 2016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>