



The transcriptome in prostate cancer, a molecular diagnostic tool

El transcriptoma en cáncer de próstata, una herramienta molecular de diagnóstico

Elizabeth Vargas-Castellanos,^{1*} Andrés Rincón-Riveros.²

Abstract

Prostate cancer is a significant cause of cancer-related deaths in men. Early detection is crucial to combat the disease. RNA sequencing is a technique that has revolutionized our understanding of human transcriptome and is now a useful tool for identifying biomarkers that help in diagnosis, prognosis, and monitoring of cancer treatment. This article explores how the transcriptome has become a promising tool for guiding clinical decisions, especially in active surveillance and adjuvant treatments in prostate cancer.

Keywords:

Prostate cancer,
Diagnosis,
Transcriptome.

Citación: Vargas-Castellanos E. & Rincón-Riveros A. *El transcriptoma en cáncer de próstata, una herramienta molecular de diagnóstico*. Rev Mex Urol. 2024;85(4)1-17

*Autor de correspondencia:

Elizabeth Vargas-Castellanos, Calle 24 No.29-45, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico:
elizabeth.vargas@mederi.com.co

¹ Hospital Universitario Mayor-Méderi, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

² Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Fundación Universitaria San Martín. Bogotá, Colombia

Recepción: 1 de noviembre de 2024.

Aceptación: 22 de septiembre de 2025.



Resumen

El cáncer de próstata es una causa importante de muerte relacionada con el cáncer en hombres. La detección temprana es crucial para combatir la enfermedad. La secuenciación del ARN es una técnica que ha revolucionado nuestra comprensión del transcriptoma humano y ahora es una herramienta útil para identificar biomarcadores que ayudan en el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento del tratamiento del cáncer. Este artículo tiene como objetivo explorar cómo el transcriptoma se ha convertido en una herramienta prometedora para guiar las decisiones clínicas, especialmente en la vigilancia activa y el uso de tratamientos adyuvantes en el cáncer de próstata.

Palabras clave:

Cáncer de próstata,
Diagnóstico,
Transcriptoma
poliomavirus

Introducción

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres, después del cáncer de pulmón y la quinta causa de mortalidad por cáncer en hombres a nivel mundial. Según el informe de GLOBOCAN del 2022, en el mundo la incidencia anual del CP es de 1.5 millones y la mortalidad es de 397 430 casos anuales.⁽¹⁾ Durante los últimos años en América Latina, las tasas de incidencia mostraron una tendencia descendente, con una reducción aproximada del 1,0 % anual en Argentina, Colombia y Puerto Rico, mientras que permanecieron estables en Chile, Costa Rica y Ecuador. En contraste, las tasas de mortalidad se incrementan entre un 1,0 % y un 8,0 % anual en países como Venezuela, Paraguay, Cuba y Guatemala, en tanto que se mantuvieron estables en México y Nicaragua.⁽²⁾

La prevención del CP es un desafío dado que los principales factores de riesgo, como la edad, la ancestría genética, los antecedentes familiares

y las variantes genéticas, son factores no modificables.⁽³⁾

Actualmente existen diversas herramientas para clasificar el riesgo en los pacientes con CP en etapas tempranas y determinar su pronóstico. Entre estas herramientas se encuentran el sistema de clasificación D'Amico, el sistema de clasificación del cáncer mediante la puntuación de evaluación del riesgo de próstata, y la Clasificación de Grupos de Riesgo de la Red Integral del Cáncer (NCCN).⁽⁴⁾ Sin embargo, estas clasificaciones se basan en las características clínico-patológicas como el estadio del tumor, los niveles del antígeno prostático específico (PSA) y la puntuación de Gleason (GS) las cuales han guiado las decisiones de tratamiento y se han usado para establecer el pronóstico. Sin embargo, estas herramientas aún no son suficientes para la identificación de tumores potencialmente letales.⁽⁵⁾ Actualmente, se han

incorporado pruebas de diagnóstico que utilizan los perfiles moleculares y genéticos para identificar el subtipo de CP y guiar la selección de intervenciones terapéuticas dirigidas con mayor precisión.⁽⁶⁾

Aunque inicialmente la mayoría de los estudios a nivel molecular en CP se centraron en la identificación de variantes en el ADN, el interés en las investigaciones actualmente ha incluido también el estudio del ARN mensajero (ARNm), permitiendo capturar información biológica relevante. Esto se debe a que la molécula de ARN;

- (i) refleja diferentes fenotipos celulares (malignos),
- (ii) existe en cientos a miles de copias por célula y, por lo tanto, permite una detección temprana y el desarrollo de ensayos de diagnóstico con una alta sensibilidad, y
- (iii) revela de manera sensible y completa, posibles antígenos candidatos para la detección de anticuerpos monoclonales, vacunas e inmunoterapias adoptivas.^(7,8)

La eficacia del uso de ARNm para estos fines depende del grado de expresión específica del tumor.⁽⁹⁾

Desde la década de 1990, los microarreglos se han posicionado como una de las herramientas fundamentales para el análisis de la expresión génica. Esta tecnología permite evaluar de manera simultánea la transcripción de miles de genes, lo que ha contribuido de manera significativa a la investigación oncológica, particularmente en la identificación de biomarcadores asociados con el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta terapéutica.⁽¹⁰⁾ En su aplicación inicial, los perfiles de expresión de cada muestra se generaban en

chips individuales mediante la utilización de un único fluoróforo, estas señales eran posteriormente eran comparadas a partir de las imágenes obtenidas. Con el fin de optimizar este proceso, se introdujo posteriormente el enfoque de hibridación bicolor, en el cual dos muestras de ARN se marcan de manera independiente con fluorocromos distintos, permitiendo la evaluación comparativa directa de ambas muestras en un mismo chip y aumentando la sensibilidad del análisis diferencial de expresión.⁽¹¹⁾

La eficacia de los microarreglos está determinada por la calidad de la información bioinformática disponible sobre el genoma y el transcriptoma del organismo en estudio. En contraste, la secuenciación de ARN (ARN-seq) no se limita a la detección de transcripciones previamente descritas, adicionalmente permite identificar nuevos transcritos y variantes de empalme.⁽¹²⁾ En términos generales, la ARN-seq ha transformado de manera revolucionaria la identificación de perfiles transcriptómicos de manera más sólida y completa.

La identificación de moléculas en el tumor, con el grado de heterogeneidad inter e intratumoral que lo caracterizan, permitirá el diagnóstico, pronóstico y el diseño de estrategias terapéuticas, lo cual a su vez es un objetivo principal y un desafío en diversas áreas de la oncología.^(7,13,14) La heterogeneidad intratumoral es una causa principal de la falla de tratamiento y de la resistencia a los medicamentos en el CP y otros tipos de cáncer, convirtiéndose el CP en uno de los tipos de tumores más heterogéneos, heterogeneidad que puede reflejar la evolución del cáncer.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Esta revisión tiene como objetivo examinará el rol del transcriptoma en la detección temprana, el pronóstico y el seguimiento terapéutico en el CP, destacando su valor para la

identificación de biomarcadores que pueden guiar decisiones clínicas, especialmente en el contexto de la vigilancia activa y la aplicación de tratamientos adyuvantes.

Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura en *Pubmed*, *Google Scholar* y *Connected Papers* con los términos *Transcriptome cancer*, *prostate cancer*, *prostate transcriptome*. En *Pubmed* se aplicó los filtros de tipo de artículos review, systematic review, *Meta-analysis* y un segundo filtro con el año de publicación cinco años antes (2018 -2023), con el término *transcriptome cancer* arrojó 2857 artículos, con el término *prostate cancer* arrojó 8537 resultados y con el término *prostate transcriptome* arrojó 111 resultados. De todas las búsquedas se consideraron los artículos más relevantes para ser utilizados en esta revisión.

Revisión de tema

Caracterización molecular en el cáncer de próstata: avances y desafíos

La transcriptómica es el estudio de la expresión genética, basada en la medición de moléculas de ARN, es uno de los métodos más poderosos y mejor establecidos para evaluar y monitorear la biología de las células.⁽¹⁸⁾ En el caso de las células tumorales, el análisis de la expresión génica resulta fundamental para caracterizar los mecanismos que sustentan su biología. Este enfoque permite identificar tanto la activación o sobreexpresión de genes que promueven su

proliferación y supervivencia, como el silenciamiento de genes cuya función podría resultar desfavorable para su mantenimiento o progresión tumoral.⁽¹⁹⁾ La aparición de las tecnologías de secuenciación de próxima generación, con su alta precisión y sensibilidad, se convirtió en una herramienta importante para las mediciones de la expresión génica.⁽²⁰⁾

El transcriptoma se ha convertido en una herramienta importante en el cáncer de próstata, el cual ha permitido:

- la identificación de biomarcadores,
- la subtipificación del cáncer,
- el desarrollo de terapias personalizadas,
- el pronóstico y la predicción de respuesta del tratamiento, entre otras ventajas.^(4,21)

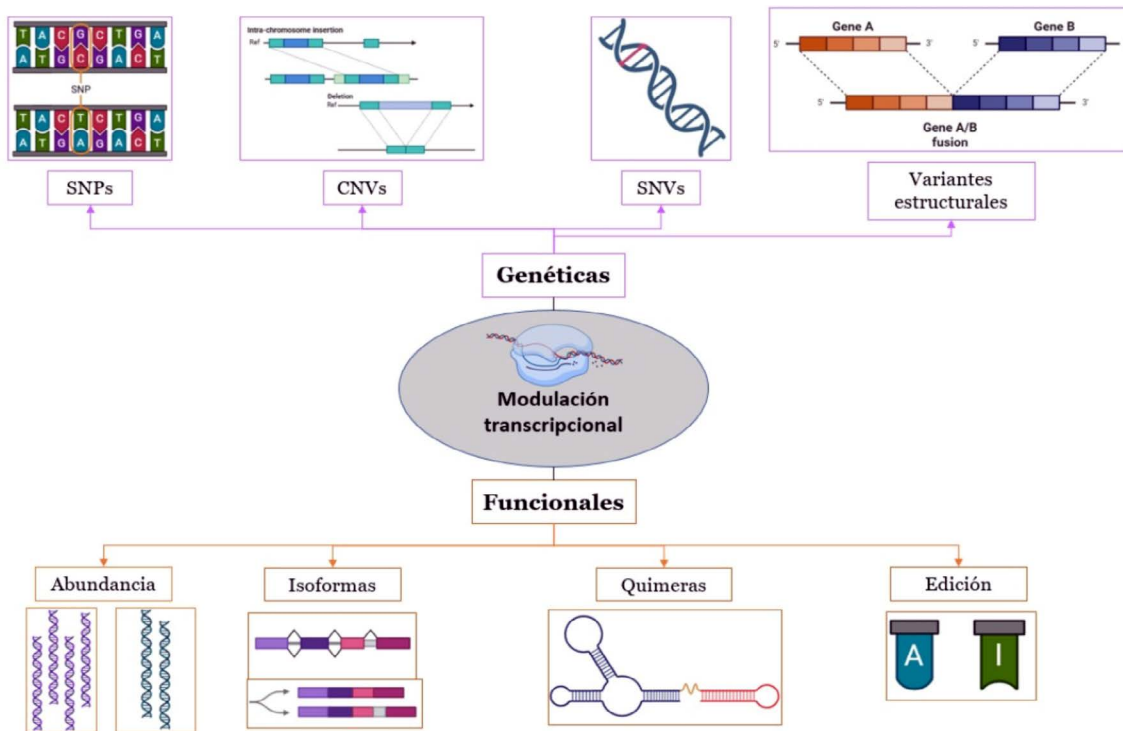
En los últimos años, la caracterización molecular del tumor se ha integrado progresivamente en el tratamiento clínico de pacientes con CP localizado y CP metastático.⁽²²⁾

Actualmente la identificación de posibles biomarcadores en la caracterización del cáncer se debe a los avances tecnológicos en los perfiles transcriptómicos de la enfermedad.⁽²³⁾ El análisis diferencial de la expresión genética es una de las aplicaciones más comunes de la secuenciación de ARN (ARN-seq), en el cual se pueden utilizar muestras de diferentes orígenes (diferentes especies, tejidos y períodos), permitiendo la identificación de genes expresados diferencialmente, revelando su función y posibles mecanismos moleculares.⁽²⁴⁻²⁶⁾

El perfil transcriptómico constituye una herramienta esencial para detectar alteraciones en la actividad y regulación génica, al permitir la captura de patrones de expresión cuantitativos con un alto nivel de resolución.^(15,18) Esta aproximación posibilita la caracterización de

los fenotipos subyacentes y la identificación de diversos eventos genéticos y epigenéticos, los cuales pueden observarse de manera directa o indirectamente a partir de los datos transcriptómicos.^(20,27) En el ámbito del cáncer, las principales aplicaciones de la transcriptómica pueden agruparse en dos categorías: genéticas, relacionadas con la detección de variantes y alteraciones moleculares, y funcionales, vinculadas a la comprensión de los procesos biológicos y de señalización que sustentan la progresión tumoral (Figura 1).

Figura 1. Perfil transcriptómico en el cáncer



El perfil transcriptómico permite identificar las causas genéticas y funcionales en el cáncer. Los genotipos que pueden ser descritos mediante secuenciación de ARN incluyen variantes estructurales (fusiones de genes), variantes de número de copias (CNV); mutaciones somáticas, variantes de un solo nucleótido (SNV); variantes de línea germinal, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Los fenotipos funcionales que se pueden evaluar incluyen estimaciones cuantitativas de los niveles de expresión, identificación de isoformas de transcripción, ARN quiméricos y sitios de edición de ARN.

El desarrollo continuo de la ARN-seq ha dado paso al análisis del transcriptoma a una nueva era, con mayor eficiencia y menor costo.⁽¹²⁾ Esta tecnología, ha permitido la identificación de los cambios en todo el genoma, incluyendo la expresión génica desregulada, el empalme alternati-

vo, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y el ARN no codificante (ARNnc).⁽²⁸⁾ La RNA-Seq se ha consolidado como una herramienta importante en el estudio del cáncer, al comprender el origen patológico del tumor, la identificación de genes de fusión, la detección de nuevos biomarcadores con potencial diagnóstico, así como la identificación de mecanismos asociados a la resistencia a fármacos, contribuyendo al desarrollo de estrategias más personalizadas en el abordaje clínico del CP.^(20,29,30) Sin embargo, la variedad de los diferentes tipos de ARN y su alta heterogeneidad de expresión, presentan un desafío para su detección, pero nuevas metodologías experimentales, junto con avances bioinformáticos para catalogar y difundir los resultados, han llevado a varios descubrimientos fundamentales en la biología del cáncer. Detrás de ese progreso se encuentra el impulso constante para aumentar la cobertura, profundidad o fidelidad de la medición del ARN celular.

Inicialmente para el CP, se diseñaron diferentes algoritmos de estratificación del riesgo previo al tratamiento, basados en las características clínicas y patológicas.^(5,31) Sin embargo, el conocimiento de las bases biológicas de la heterogeneidad clínica del tumor representa uno de los principales desafíos para el manejo y tratamiento de pacientes con esta enfermedad. Rubin *et al.*, reportó un aumento significativo en la frecuencia de amplificaciones genómicas, deleciones ($p: 0,013$), y mutaciones puntuales no sinónimas ($p: 0,008$) conforme aumentaba la puntuación de Gleason en 426 pacientes con CP.⁽³²⁾ En contraste, Lapointe *et al.*, mediante el análisis de 26000 genes por microarrays, identificó tres subtipos moleculares distintos

de CP.⁽³³⁾ Recientemente, los investigadores de la Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer identificaron siete subtipos moleculares diferentes, destacando aún más la heterogeneidad del CP, proponiendo una taxonomía molecular en la cual el 74 % de los casos de CP se clasificaron en uno de los siete subtipos definidos por fusiones *ERG* (46 %), fusiones *ETV1/ETV4/FLI1* o sobreexpresión (8 %, 4 %, 1 %, respectivamente), o por *SPOP* (11 %), mutaciones *FOXA1* (3 %), e *IDH1* (1 %).⁽⁶⁾ Todos estos avances aportan una base para mejorar el pronóstico y la estratificación del tratamiento en los pacientes con CP.

Transcriptómica en el cáncer de próstata

El CP se ha estudiado ampliamente a nivel molecular y se han reportado estudios genómicos que han permitido identificar varias características moleculares prevalentes en el tejido tumoral prostático, principalmente en población caucásica, norteamericana y asiática.⁽⁶⁾ El CP difiere de otros tipos de cáncer, por la frecuente presencia de transcripciones de ARN quimérico, dichas transcripciones de fusión pueden formar proteínas híbridas que contienen dominios de ambas proteínas originales, o influyendo en la regulación de la expresión del gen.⁽³⁴⁾

Las técnicas moleculares han permitido identificar fusiones génicas que actúan como nuevos biomarcadores en el CP. Entre ellas, la fusión *TMPRSS2:ERG*, presente en el ~50 % de los casos, induciendo la sobreexpresión de la proteína ERG, un factor de transcripción con actividad oncogénica. Esta alteración se ha

asociado con un fenotipo más agresivo, mayor invasión tumoral y un pronóstico desfavorable en algunos pacientes.⁽³⁵⁾

La identificación de las primeras fusiones génicas recurrentes del gen *ETS* en tejido somático, permitió establecer dos grupos moleculares dentro del CP, cada uno con un comportamiento evolutivo claramente diferencial. Esto ha convertido a los genes de fusión en potenciales dianas terapéuticas.^(36,37) La fusión más frecuente es *TMPRSS2-ERG*, que induce la sobreexpresión de una proteína ERG truncada en respuesta a andrógenos. Este efecto se debe a que el gen *TMPRSS2* es regulado por andrógenos en su región promotora, se encuentra en el proteoma del fluido seminal y presenta una alta expresión en tejido prostático.⁽³⁸⁾ No obstante, la detección de estas fusiones en tejido tumoral puede resultar cada vez más difícil, debido a la heterogeneidad intratumoral, la evolución clonal y las limitaciones técnicas asociadas a la calidad de las muestrereceptoras y a la sensibilidad de los métodos disponibles.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ En la mayoría de los casos, las biopsias prostáticas contienen una baja proporción de células tumorales, lo que dificulta aún más su identificación.⁽⁴¹⁾ Por tal motivo, la aplicación de técnicas transcriptómicas, que permiten analizar globalmente la expresión génica, se ha convertido en una alternativa valiosa para mejorar la detección y caracterización de estas alteraciones moleculares.

Actualmente, existen diversas pruebas moleculares que complementan la estratificación clínica y patológica del CP. Entre estos paneles, está el test de Prolaris®, el cual se basa en la medición del puntaje de progresión del ciclo celular (*CCP score*) mediante la expresión de 31 genes, lo que permite estimar la agresividad tumoral y predecir a 10 años. De igual forma, el test Oncotype DX® Genomic Prostate Score, evalúa la expresión de 17 genes implicados en vías biológicas clave del cáncer de próstata, aportando información pronóstica.^(42,43)

En este mismo contexto, la detección de variantes de transcripción del receptor de andrógenos (RA) ha cobrado relevancia clínica. Particularmente, la variante de empalme AR-V7, identificada en células tumorales circulantes, se asocia con resistencia a terapias hormonales de nueva generación y predice una mejor respuesta en el tratamiento con taxanos.^(43,44) El RA desempeña un papel crucial en el desarrollo normal de la próstata; se ha descrito variantes de transcripción de AR que codifican proteínas truncadas que carecen del dominio de unión al ligando y, por lo tanto, son capaces de activar genes diana de RA en ausencia de andrógenos. La cuantificación de la expresión de estas variantes de transcripción de RA, revelaron que varias variantes de empalme de RA, en particular AR-V7, pueden detectarse en niveles bajos en tumores primarios y, en algunos casos, en tejido prostático benigno adyacente.⁽⁴⁵⁾ De esta manera, tanto los paneles multigénicos como la caracterización de variantes del RA muestran cómo el análisis transcriptómico no solo han impulsado la comprensión de los mecanismos genéticos del CP, sino que también ha abierto el camino hacia una medicina personalizada oncológica (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los principales test moleculares utilizados en el CP

Test molecular	Fundamento	Matriz	Genes	Aprobado	Ref.
Decipher	Evalúa la expresión de 22 genes para calcular un puntaje genómico (GC score). Los genes incluidos participan en múltiples vías biológicas relevantes para la progresión tumoral —por ejemplo, señalización androgénica, proliferación, invasión y angiogénesis— y el ensayo está indicado para la estratificación del riesgo de pacientes con cáncer de próstata.	Tejido	22 genes en reserva por el fabricante	CLIA	(46)
Prolaris	Es un panel que evalúa la expresión de 31 genes relacionados con la progresión del ciclo celular. Su aplicación clínica permite estimar la agresividad tumoral y calcular el riesgo de progresión o desarrollo de metástasis a 10 años, complementando los parámetros clínico-patológicos tradicionales	Tejido	FOXM1, CDC20, CDKN3, CDC2, KIF11, KIAA0101, NUSAP1, CENPF, ASPM, BUB1B, RRM2, DLGAP5, BIRC5, KIF20A, PLK1, TOP2A, TK1, PBK, ASF1B, C18orf24, RAD54L, PTTG1, CDCA3, MCM10, PRC1, DTL, CEP55, RAD51, CENPM, CDCA8, ORC6L	bFDA	(47)
MyProstateScore2	Cuantifica la expresión de 18 genes en orina, incluyendo la detección de la fusión génica TMPRSS2:ERG, junto con otros biomarcadores relevantes en cáncer de próstata. Este ensayo contribuye a mejorar la estratificación del riesgo y a disminuir la realización de biopsias innecesarias.	Orina	TMPPRSS2-ERG, SCHLAP1, OR51E2, APOC1, PCAT14, CAMKK2, PCA3, NKAIN1, B3GNT6, TFF3, SPON2, PCGEM1, TRGV9, TMSBI5A, ERG, KLK4, HOXC6	CLIA	(48)
Oncotype DX	Evalúa un conjunto de genes implicados en vías de señalización clave en el CP, incluyendo reorganización celular, señalización androgénica y respuesta estromal. El panel permite estimar la agresividad tumoral y predecir desenlaces clínicos, facilitando la toma de decisiones terapéuticas personalizadas.	Tejido	SFRP4, BGN, COL1A1, KLK2, SRD5A2, FAM13C1, AZGP1, GSN, GSTM2, TPM2, FLNC, TPX2	CLIA	(49)
AR-V7	Corresponde a la detección de la variante de empalme 7 del receptor de andrógenos en células tumorales circulantes o exosomas. Su presencia se asocia con resistencia a terapias hormonales de segunda generación, como enzalutamida y abiraterona, en el contexto de cáncer de próstata resistente a la castración.	Células tumorales circulante y exosomas	AR-V7		(44)
ExoDX	Es una prueba de biopsia líquida basada en orina que analiza exosomas tumorales para detectar la expresión de genes asociados al CP. Su aplicación clínica se centra en identificar pacientes con riesgo de CP de alto grado, contribuyendo a mejorar la estratificación del riesgo y a reducir procedimientos invasivos innecesarios.	Exosomas de orina	ARN exosomal de PCA3, ERG, SPEDF	CLIA	(50)
Select MDx	Combina parámetros clínicos con la evaluación de la expresión de genes en orina. Este ensayo contribuye a estratificar el riesgo de CP clínicamente significativo y puede orientar la necesidad de realizar una biopsia.	Orina	HOXC6, TDRD1, DLX1	CLIA	(51)
Prognensa (PCA3)	Amplificación de los genes PCA3 y PSA, el cual ofrece una orientación para repetir la biopsia en pacientes mayores de 50 años con resultados previos negativos.	Orina	PCA3, PSA	FDA	(52)

a: CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*): certificación estadounidense para laboratorios clínicos.

b: FDA (*Food and Drug Administration*) agencia reguladora de medicamentos y dispositivos médicos en EE. UU.

c: AR-V7: variante de empalme 7 del receptor de andrógeno

La evolución del transcriptoma también ha permitido evaluar patrones de expresión génica en el tejido adyacente benigno en comparación con tejido tumoral en pacientes con CP, estudios recientes han descrito la expresión de genes en el tejido adyacente, similares a los cambios neoplásicos, pero sin expresión fenotípica evidente,^(53,54) Es por tal razón, que la observación patológica de neoplasias con múltiples grados de diferenciación, difusas o separadas geográficamente en la misma glándula, llevó a la “hipótesis del efecto de campo”, y por la que se especula que las alteraciones genéticas se producen incluso antes de que las células tengan defectos morfológicos.⁽⁵⁵⁾ El estudio en la transcriptómica ha permitido el avance del conocimiento en los mecanismos de interacción del ambiente-tumor en donde se ha descrito que los factores secretados por células tumorales influyen en el entorno y en el pronóstico de la enfermedad.

Actualmente el microambiente tumoral ha demostrado desempeñar un papel crucial en el inicio, la progresión y la evolución del tumor.⁽⁵⁶⁾ El microambiente conformado por células inmunes y endoteliales, son capaces de interactuar con las células cancerosas de forma dinámica. Sin embargo, los fibroblastos asociados al CP representan uno de los componentes más abundantes que pueden contribuir al fenotipo maligno.⁽¹⁷⁾ Diversos estudios describen a los fibroblastos como una población celular que contribuye a la progresión del cáncer a través de múltiples mecanismos como en la proliferación, invasión, metástasis y vascularización, representando más del 50 % de las células estromales tumorales.^(56–58)

Los fibroblastos juegan un papel muy esencial en el tumor; una de sus funciones es secretar factores de crecimiento como el factor

de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor derivado de células estromales (SDF) y el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF), factores que promueven la proliferación de células cancerosas.⁽¹⁷⁾ En los últimos años se ha visto un sorprendente crecimiento en la capacidad de generar datos moleculares en múltiples niveles complementarios de expresión genética, lo que permite la generación de perfiles moleculares con un detalle sin precedentes en una variedad de contextos de cáncer. Sin embargo, cada vez son más necesarias las investigaciones aplicadas a la práctica clínica con el objetivo de mejorar la comprensión y la aplicación de los transcriptomas (ARN largos no codificantes (ARNlnc), microRNA (miARN), ARN mensajero (ARNm)) en el tratamiento del CP y sobre todo en poblaciones hispanas.

Avances en miARN y ARNlnc

La baja especificidad de pruebas de tamizaje para el CP como la prueba de PSA, del examen rectal digital y las complicaciones en las biopsias; crean una necesidad clínica urgente de mejorar la estratificación del riesgo.⁽⁵⁹⁾ Además, de la heterogeneidad genómica que caracteriza el cáncer de próstata, se puede complicar los resultados de los test de pronóstico basados en el tejido tumoral.^(60,61) Actualmente se ha utilizado la identificación del ADN tumoral (ADNtc) libre en plasma como una de las herramientas que apoyan al diagnóstico como consecuencia del aumento de células tumorales circulantes, el cual se encuentra asociado a pacientes con una peor supervivencia.⁽⁶²⁾ Aunque estas pruebas proporcionan información sobre la detección y progresión del cáncer, su

cuantificación y procesamiento siguen siendo una técnica desafiante. Por lo tanto, un enfoque alternativo y un avance en la transcriptómica es la identificación de los: miARN urinarios. Estos pequeños ARN participan en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata, influyen en la respuesta al tratamiento, son estables en condiciones adversas (pH alto y bajo) y son detectables en la orina.^(60,63)

Los miARN son moléculas de ARN pequeñas (~ 20 a 22 nucleótidos), no codificantes y bien conservadas entre diferentes especies de organismos. Estos desempeñan múltiples funciones en diferentes procesos biológicos y pueden interactuar con el ARNm de su gen diana, regulando la expresión génica al inhibir el proceso de traducción, efecto que logra uniéndose a la secuencia 3'UTR del ARNm, promoviendo su degradación o inhibiendo el proceso de traducción.⁽⁶⁴⁾ La activación de la transcripción es un mecanismo no canónico de acción de miARN que se describió recientemente.⁽⁶⁵⁾

Un análisis reciente realizado con la herramienta CytoHubba en pacientes con CP, identificó que tres miARN se encontraban regulados negativamente (hsa-miR-3065-3p, hsa-miR-676-3p y hsa-miR-488-3p), mientras que otros tres estaban regulados positivamente (hsamiR-150-5p, hsa-miR-142-5p y hsa-miR-146b-3p). Aunque se desconoce el papel de hsa-miR-3065-3p y hsa-miR-676-3p en el CaP, pero se observa una expresión reducida de estos genes en tumores.⁽²⁷⁾

Estudios recientes han demostrado que los perfiles de expresión de miARN se encuentran asociados con el tipo de tumor, el grado tumoral y los resultados del tratamiento clínico; los miARN podrían ser candidatos potenciales para biomarcadores de diagnóstico, biomarcadores

de pronóstico, dianas o herramientas terapéuticas. Sin embargo, aún es indispensable más estudios que se enfocan en detectar candidatos de biomarcadores de miARN en pacientes con CP.^(66,67)

No obstante, investigaciones recientes se centran en la identificación de miARN en los exosomas secretados de las muestras clínicas. Debido a su buena estabilidad, mayor especificidad y sensibilidad, los miARN exosomales podrían ser biomarcadores potenciales para aplicaciones clínicas, los biomarcadores de miARN exosomales aún se encuentran en la etapa inicial de descubrimiento/ desarrollo y su valor potencial en el diagnóstico clínico espera ser explorado por completo.⁽⁶⁴⁾ Es necesario cada vez más investigaciones que permitan identificar nuevos miARN, sus funciones biológicas y sus genes diana.

Los ARNlnc se caracterizan como transcripciones de ARN >200 nucleótidos que no codifican para proteínas, ellos mismos son unidades funcionales, y su localización subcelular se vuelve crucial para su correcto desempeño. Los hallazgos de numerosos ARNlnc, los involucra en prácticamente todas las actividades celulares.⁽⁶⁸⁾ En este contexto, la compresión completa de su localización subcelular es muy importante para comprender completamente su biología.⁽⁶⁹⁾

En el CP, los ARNlnc han emergido como actores clave en la progresión tumoral. Algunos ARNlnc están implicados en la proliferación, la invasión y la resistencia a la terapia, lo que los convierte en biomarcadores prometedores para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la respuesta terapéutica. Entre estos tenemos el antígeno 3 del cáncer de próstata (PCA3) es un ARNlnc específicamente prostático, el cual se encuentra sobreexpresado en el CP.⁽⁷⁰⁾

Se ha reportado que el PCA3 modula la supervivencia de las células de CP, mediante la modulación de la señalización del RA, además de controlar la expresión de varios genes sensibles a los andrógenos y relacionados con el cáncer, incluyendo marcadores de transición epitelial-mesenquimal (EMT) y aquellos que regulan la expresión génica y la señalización celular.^(71,72) Por otra parte, el ARNlnc SchLAP1 (segundo locus cromosómico asociado con próstata-1; también llamado LINC00913), se encuentra sobreexpresado en un subgrupo de pacientes con CP. Los niveles de SchLAP1 predicen de forma independiente un pronóstico desfavorable, caracterizado por presentar metástasis y mortalidad específica por CP. Estudios de ganancia y pérdida de función *in vitro* han evidenciado que SchLAP1 desempeña un papel esencial en la capacidad de invasión y metástasis de las células tumorales.⁽⁷³⁾

Estudios recientes han explorado similitudes y divergencias a través del análisis de redes de coexpresión en ARNlnc y ARNm en pacientes con CP en población con ascendencia africana y ascendencia europea. Estas investigaciones revelaron la identificación de 27 ARNlnc y 36 ARNm que se expresan significativamente en niveles elevados en pacientes con CP de ascendencia africana en comparación con su contraparte de ascendencia caucásica.⁽⁷⁴⁾ En el contexto del CP, la transcriptómica ha permitido identificar candidatos de ARNlnc como posibles biomarcadores, ya que desempeñan roles significativos tanto en la carcinogénesis como en la progresión tumoral.

Nuevas metodologías experimentales, junto con avances en bioinformática y esfuerzos para tipificar y difundir los resultados, han llevado a varios descubrimientos fundamentales en la biología del cáncer. Detrás de ese

progreso estaba el impulso constante para aumentar la amplitud, profundidad o fidelidad de la medición del ARN celular.⁽³⁰⁾ Una de las tecnologías que revolucionó el mundo de la oncología de precisión es la secuenciación de célula única (single-cell) de ARN, la cual supera significativamente a las tecnologías de secuenciación anteriores en término de entendimiento de la biología humana, debido que puede cubrir varios campos a la vez, investigar la heterogeneidad tumoral unicelularmente, revolucionando la capacidad de interrogar lo transcripcional, genómico, epigenético y metabólico.⁽⁴⁴⁾ Otra tecnología de punta es la transcriptómica espacial la cual genera tres tipos de datos distintos, pero interrelacionados: (i) los datos de la imagen, (ii) los datos de expresión, y (iii) la ubicación espacial.⁽⁴⁵⁾

Conclusión

Los avances futuros en el transcriptoma se centrarán en obtener datos relevantes en menor tiempo de análisis reduciendo la cantidad de material biológico utilizado y mejorando el modelamiento bio-informático para encontrar las relaciones entre diversos tipos de datos y fenotipos clínicos en el CP. Los intentos continuos de describir las alteraciones funcionales en los múltiples niveles de regulación genética en el cáncer serán fundamentales para la interpretación efectiva de los datos moleculares del cáncer y su traducción a la clínica.

Taxonomía CRediT

Concepción/Diseño: Andrés Rincón-Riveros/
Elizabeth Vargas-Castellanos.

Revisado críticamente el trabajo: Andrés Rincón-Riveros/Elizabeth Vargas-Castellanos. Todos los autores han leído y aprobado el final del manuscrito.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el Hospital Universitario Mayor-Méderi.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Está revisión fue financiada por el Hospital Universitario Mayor-Méderi.

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3): 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Dahut W, et al. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. *European Urology*. 2025;87(3): 302–313. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.11.013>.
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(12): a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>.
4. Filella X, Fernández-Galan E, Fernández Bonifacio R, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2018;11: 83–94. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S136026>.
5. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head Comparison in a Nationwide Cohort Study. *European Urology*. 2020;77(2): 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.027>.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015;163(4): 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>.
7. Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Research*. 2012;72(19): 4875–4882. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2217>.
8. Rousseaux S, Debernardi A, Jacquiau B, Vitte AL, Vesin A, Nagy-Mignotte H, et al. Ectopic activation of germline and placental genes identifies aggressive metastasis-prone lung cancers. *Science Translational Medicine*. 2013;5(186): 186ra66. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005723>.
9. Barrett CL, DeBoever C, Jepsen K, Saenz CC, Carson DA, Frazer KA. Systematic transcriptome analysis reveals tumor-specific isoforms for ovarian cancer diagnosis and therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(23): E3050–E3057. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508057112>.
10. Zhao S, Fung-Leung WP, Bittner A, Ngo K, Liu X. Comparison of RNA-Seq and Microarray in Transcriptome Profiling of Activated T Cells.

- PLOS ONE*. 2014;9(1): e78644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078644>.
11. Howbrook DN, van der Valk AM, O'Shaughnessy MC, Sarker DK, Baker SC, Lloyd AW. Developments in microarray technologies. *Drug Discovery Today*. 2003;8(14): 642–651. [https://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02773-9](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02773-9).
12. Mantione KJ, Kream RM, Kuzelova H, Ptacek R, Raboch J, Samuel JM, et al. Comparing Bioinformatic Gene Expression Profiling Methods: Microarray and RNA-Seq. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2014;20: 138–141. <https://doi.org/10.12659/MSMBR.892101>.
13. Farhangfar CJ, Meric-Bernstam F, Mendelsohn J, Mills GB, Lucio-Eterovic AK. The impact of tumor heterogeneity on patient treatment decisions. *Clinical Chemistry*. 2013;59(1): 38–40. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.194712>.
14. Samborski A, Miller MC, Blackman A, MacLaughlan-David S, Jackson A, Lambert-Messerlian G, et al. HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2022;44(1): 205–213. <https://doi.org/10.3233/TUB-220016>.
15. Thienger P, Rubin MA. Prostate cancer hijacks the microenvironment. *Nature Cell Biology*. 2021;23(1): 3–5. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-00616-3>.
16. Salachan PV, Rasmussen M, Ulhøi BP, Jensen JB, Borre M, Sørensen KD. Spatial whole transcriptome profiling of primary tumor from patients with metastatic prostate cancer. *International Journal of Cancer*. 2023;153(12): 2055–2067. <https://doi.org/10.1002/ijc.34708>.
17. Yu X, Liu R, Gao W, Wang X, Zhang Y. Single-cell omics traces the heterogeneity of prostate cancer cells and the tumor microenvironment. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2023;28(1): 38. <https://doi.org/10.1186/s11658-023-00450-z>.
18. Cieślak M, Chinnaiyan AM. Cancer transcriptome profiling at the juncture of clinical translation. *Nature Reviews. Genetics*. 2018;19(2): 93–109. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.96>.
19. Creighton CJ. Gene Expression Profiles in Cancers and Their Therapeutic Implications. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*. 2023;29(1): 9–14. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000638>.
20. Haffner MC, Zwart W, Roudier MP, True LD, Nelson WG, Epstein JI, et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nature Reviews. Urology*. 2021;18(2): 79–92. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>.
21. Kristiansen G. Diagnostic and prognostic molecular biomarkers for prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1): 125–141. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04083.x>.
22. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2021;19(2): 134–143. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0008>.
23. Modelska A, Quattrone A, Re A. Molecular portraits: the evolution of the concept of transcriptome-based cancer signatures. *Briefings in Bioinformatics*. 2015;16(6): 1000–1007. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv013>.
24. Hong M, Tao S, Zhang L, Diao LT, Huang X, Huang S, et al. RNA sequencing: new technologies and applications in cancer research. *Journal of*

- Hematology & Oncology*. 2020;13(1): 166. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01005-x>.
25. Oshlack A, Robinson MD, Young MD. From RNA-seq reads to differential expression results. *Genome Biology*. 2010;11(12): 220. <https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-12-220>.
26. Lu Y, Beeghly-Fadiel A, Wu L, Guo X, Li B, Schildkraut JM, et al. A Transcriptome-Wide Association Study Among 97,898 Women to Identify Candidate Susceptibility Genes for Epithelial Ovarian Cancer Risk. *Cancer Research*. 2018;78(18): 5419–5430. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0951>.
27. Parra-Medina R, López-Kleine L, Ramírez-Clavijo S, Payán-Gómez C. Identification of candidate miRNAs in early-onset and late-onset prostate cancer by network analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1): 12345. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69290-7>.
28. Singh B, Trincado JL, Tatlow PJ, Piccolo SR, Eyra E. Genome Sequencing and RNA-Motif Analysis Reveal Novel Damaging Noncoding Mutations in Human Tumors. *Molecular cancer research: MCR*. 2018;16(7): 1112–1124. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0601>.
29. Ma X, Guo J, Liu K, Chen L, Liu D, Dong S, et al. Identification of a distinct luminal subgroup diagnosing and stratifying early stage prostate cancer by tissue-based single-cell RNA sequencing. *Molecular Cancer*. 2020;19(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01264-9>.
30. Brady L, Kriner M, Coleman I, Morrissey C, Roudier M, True LD, et al. Inter- and intra-tumor heterogeneity of metastatic prostate cancer determined by digital spatial gene expression profiling. *Nature Communications*. 2021;12(1): 1426. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21615-4>.
31. Akhoundova D, Feng FY, Pritchard CC, Rubin MA. Molecular Genetics of Prostate Cancer and Role of Genomic Testing. *Surgical Pathology Clinics*. 2022;15(4): 617–628. <https://doi.org/10.1016/j.path.2022.08.002>.
32. Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer. *European Urology*. 2016;69(4): 557–560. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.040>.
33. Lapointe J, Li C, Higgins JP, van de Rijn M, Bair E, Montgomery K, et al. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(3): 811–816. <https://doi.org/10.1073/pnas.0304146101>.
34. Strømme JM, Johannessen B, Kidd SG, Bogaard M, Carm KT, Zhang X, et al. Expressed prognostic biomarkers for primary prostate cancer independent of multifocality and transcriptome heterogeneity. *Cancer Gene Therapy*. 2022;29(8–9): 1276–1284. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00444-7>.
35. St. John J, Powell K, Conley-LaComb MK, Chinni SR. TMPRSS2-ERG Fusion Gene Expression in Prostate Tumor Cells and Its Clinical and Biological Significance in Prostate Cancer Progression. *Journal of cancer science & therapy*. 2012;4(4): 94–101. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000119>.
36. Fernández-Serra A, Rubio-Briones J, García-Casado Z, Solsona E, López-Guerrero JA. [Prostate cancer: the revolution of the fusion genes]. *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35(7): 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.11.019>.
37. Cotter K, Rubin MA. The evolving landscape of prostate cancer somatic mutations. *The Prostate*. 2022;82 Suppl 1(Suppl 1): S13–S24. <https://doi.org/10.1002/pros.24353>.

38. Kobelyatskaya AA, Pudova EA, Katunina IV, Snezhkina AV, Fedorova MS, Pavlov VS, et al. Transcriptome Profiling of Prostate Cancer, Considering Risk Groups and the TMPRSS2-ERG Molecular Subtype. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11): 9282. <https://doi.org/10.3390/ijms24119282>.
39. Minner S, Gärtner M, Freudenthaler F, Bauer M, Kluth M, Salomon G, et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2013;26(1): 106–116. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.130>.
40. Barry M, Perner S, Demichelis F, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion heterogeneity in multifocal prostate cancer: clinical and biologic implications. *Urology*. 2007;70(4): 630–633. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.032>.
41. Schimmelpfennig C, Rade M, Füssel S, Löffler D, Blumert C, Bertram C, et al. Characterization and evaluation of gene fusions as a measure of genetic instability and disease prognosis in prostate cancer. *BMC cancer*. 2023;23(1): 575. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11019-6>.
42. Kral M, Kurfurstova D, Zemla P, Elias M, Bouchal J. New biomarkers and multiplex tests for diagnosis of aggressive prostate cancer and therapy management. *Frontiers in Oncology*. 2025;15: 1542511. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1542511>.
43. Roidos C, Anastasiadis A, Tsiakaras S, Loutradis C, Baniotis P, Memmos D, et al. Integration of Genomic Tests in Prostate Cancer Care: Implications for Clinical Practice and Patient Outcomes. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46(12): 14408–14421. <https://doi.org/10.3390/cimb46120864>.
44. Liu HE, Vuppapalaty M, Hoerner CR, Bergstrom CP, Chiu M, Lemaire C, et al. Detecting androgen receptor (AR), AR variant 7 (AR-V7), prostate-specific membrane antigen (PSMA), and prostate-specific antigen (PSA) gene expression in CTCs and plasma exosome-derived cfRNA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) by integrating the VTX-1 CTC isolation system with the QIAGEN AdnaTest. *BMC cancer*. 2024;24(1): 482. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12139-3>.
45. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubner B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(11): 1028–1038. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315815>.
46. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, Zhao SG, Sandler HM, Simko JP, et al. Validation of a 22-Gene Genomic Classifier in Patients With Recurrent Prostate Cancer: An Ancillary Study of the NRG/RTOG 9601 Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2021;7(4): 544–552. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7671>.
47. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *The Lancet. Oncology*. 2011;12(3): 245–255. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70295-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70295-3).
48. Tosoian JJ, Zhang Y, Xiao L, Xie C, Samora NL, Niknafs YS, et al. Development and Validation of an 18-Gene Urine Test for High-Grade Prostate Cancer. *JAMA oncology*. 2024;10(6): 726–736. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0455>.
49. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality,

- and biopsy undersampling. *European Urology*. 2014;66(3): 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.05.004>.
50. Tutrone R, Donovan MJ, Torkler P, Tadigotla V, McLain T, Noerholm M, et al. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2-10 ng/mL. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020;23(4): 607–614. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0237-z>.
51. Maggi M, Del Giudice F, Falagario UG, Cocci A, Russo GI, Di Mauro M, et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers*. 2021;13(9): 2047. <https://doi.org/10.3390/cancers13092047>.
52. Durand X, Moutereau S, Xylinas E, de la Taille A. Progenesa™ PCA3 test for prostate cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2011;11(2): 137–144. <https://doi.org/10.1586/erm.10.122>.
53. Ma C, Zhou Y, Fanelli GN, Stopsack KH, Fiorentino M, Zadra G, et al. The Prostate Stromal Transcriptome in Aggressive and Lethal Prostate Cancer. *Molecular cancer research: MCR*. 2023;21(3): 253–260. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-22-0627>.
54. Aran D, Camarda R, Odegaard J, Paik H, Oskotsky B, Krings G, et al. Comprehensive analysis of normal adjacent to tumor transcriptomes. *Nature Communications*. 2017;8(1): 1077. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01027-z>.
55. Hernandez G. Cáncer de próstata: Conceptos biomoleculares Prostate cancer: Biomolecular concepts. *Carcinos*. 2014;4(2). h
56. Feng D, Xiong Q, Wei Q, Yang L. Cellular landscape of tumour microenvironment in prostate cancer. *Immunology*. 2023;168(2): 199–202. <https://doi.org/10.1111/imm.13456>.
57. Bu L, Baba H, Yoshida N, Miyake K, Yasuda T, Uchihara T, et al. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2019;38(25): 4887–4901. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0765-y>.
58. Mhaidly R, Mechta-Grigoriou F. Fibroblast heterogeneity in tumor micro-environment: Role in immunosuppression and new therapies. *Seminars in Immunology*. 2020;48: 101417. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101417>.
59. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *European Urology*. 2013;64(6): 876–892. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049>.
60. Cooper CS, Eeles R, Wedge DC, Van Loo P, Gundem G, Alexandrov LB, et al. Analysis of the genetic phylogeny of multifocal prostate cancer identifies multiple independent clonal expansions in neoplastic and morphologically normal prostate tissue. *Nature Genetics*. 2015;47(4): 367–372. <https://doi.org/10.1038/ng.3221>.
61. Jeon J, Olkhov-Mitsel E, Xie H, Yao CQ, Zhao F, Jahangiri S, et al. Temporal Stability and Prognostic Biomarker Potential of the Prostate Cancer Urine miRNA Transcriptome. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(3): 247–255. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz112>.
62. Cortese R, Kwan A, Lalonde E, Bryzgunova O, Bondar A, Wu Y, et al. Epigenetic markers of prostate cancer in plasma circulating DNA. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(16): 3619–3631. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds192>.
63. Salido-Guadarrama AI, Morales-Montor JG, Rangel-Escareño C, Langley E, Peralta-Zaragoza O, Cruz Colin JL, et al. Urinary

- microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. *Molecular Medicine Reports*. 2016;13(6): 4549–4560. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5095>.
64. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2016;1: 15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>.
65. Stavast CJ, Erkeland SJ. The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs: Many Roads to Gene Regulation. *Cells*. 2019;8(11): 1465. <https://doi.org/10.3390/cells8111465>.
66. Rana S, Valbuena GN, Curry E, Bevan CL, Keun HC. MicroRNAs as biomarkers for prostate cancer prognosis: a systematic review and a systematic reanalysis of public data. *British Journal of Cancer*. 2022;126(3): 502–513. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01677-3>.
67. Chen S, Lu C, Lin S, Sun C, Wen Z, Ge Z, et al. A panel based on three-miRNAs as diagnostic biomarker for prostate cancer. *Frontiers in Genetics*. 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1371441>.
68. Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2021;22(2): 96–118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>.
69. Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *The Journal of Cell Biology*. 2021;220(2): e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>.
70. Ferreira LB, Palumbo A, de Mello KD, Sternberg C, Caetano MS, de Oliveira FL, et al. PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling. *BMC cancer*. 2012;12: 507. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-507>.
71. Lemos AEG, Matos A da R, Ferreira LB, Gimba ERP. The long non-coding RNA PCA3: an update of its functions and clinical applications as a biomarker in prostate cancer. *Oncotarget*. 2019;10(61): 6589–6603. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27284>.
72. Zhao S, Prensner JR, Erho N, Ghadessi M, Yousefi K, Wellman H, et al. Identification and Validation of the Long Noncoding RNA SChLAP1 as a Prognostic Biomarker in Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2014;90(1): S2. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.020>.
73. Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, Asangani IA, Cao Q, Patel L, et al. The long noncoding RNA SChLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex. *Nature Genetics*. 2013;45(11): 1392–1398. <https://doi.org/10.1038/ng.2771>.
74. Parra-Medina R, López-Kleine L, Ramírez-Clavijo S, Payán-Gómez C. Coexpression network analysis identified lncRNAs-mRNAs with potential relevance in African ancestry prostate cancer. *Future science OA*. 2021;7(9): FSO749. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2021-0076>.