

Mecanismos moleculares de factores de riesgo en cáncer de próstata

Molecular mechanisms of risk factors in prostate cancer

Recepción del artículo: 28/11/2024 • Aceptación para publicación: 12/12/2024 • Publicación: 01/01/2025

● <https://doi.org/10.32870/e-cucba.vi24.373>

Alexis Sayuri Suarez-Villanueva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-4218>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias.

Departamento de Biología Celular y Molecular.

Zapopan, Jalisco, México.

Escuela de Ciencias de la Salud, Campus Zapopan,

Universidad del Valle de México, Zapopan,

México.

José Miguel Moreno-Ortiz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7555-9851>

Universidad de Guadalajara. Centro Universitario

de Ciencias de la Salud. Departamento de Biología

Molecular y Genómica. Instituto de Genética

Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”.

Guadalajara, Jalisco, México.

Ruth Ramírez-Ramírez*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9195-3346>

Universidad de Guadalajara. Centro

Universitario de Ciencias Biológicas y

Agropecuarias. Departamento de Biología

Celular y Molecular. Zapopan, Jalisco, México.

*Autor para correspondencia:

ruth.ramirez@academicos.udg.mx

Resumen

La incidencia del cáncer de próstata presenta diferencias regionales, probablemente debidas a diferencias en la exposición a factores de riesgo. Varios estudios han relacionado el riesgo de cáncer de próstata con diversos factores, los cuales cumplen un papel importante en la etiopatogenia, estos incluyen factores nutricionales, ambientales y constitucionales. Los efectos pueden manifestarse a través de varios mecanismos que incluyen inflamación, desregulación de hormonas sexuales y supresión del sistema inmune. Se realiza una revisión descriptiva de los principales mecanismos moleculares y sus efectos en la carcinogénesis de próstata.

Palabras clave: Etiología, carcinogénesis, nutrición, ambiente, sistema inmune, inflamación, hormonas sexuales.

Abstract

The incidence of prostate cancer shows regional differences, probably due to differences in exposure to risk factors. Several studies have related the risk of prostate cancer with various factors, which play an important role in the etiopathogenesis, these include nutritional, environmental, and constitutional factors. Effects can manifest through various mechanisms including inflammation, sex hormone dysregulation, and immune system suppression. A descriptive review of the main molecular mechanisms and their effects on prostate carcinogenesis is carried out.

Keywords: Etiology, carcinogenesis, nutrition, environment, immune system, inflammation, sex hormones.

Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata (CaP) constituye un problema de salud pública que se ha incrementado de manera paulatina y constante. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial lo catalogan como el segundo tipo de tumor más frecuente, mientras que en México se reporta como el cáncer más común en varones (Ferlay *et al.*, 2024).

La glándula prostática se compone de diferentes tejidos, los cuales se dividen en tres zonas; central, transición y periférica (Sandhu *et al.*, 2021), en cada una, se presenta el CaP con diferentes porcentajes. Zona periférica: alrededor del 70-80% de los cánceres se originan en esta zona, así como la mayoría de los procesos inflamatorios (Yu *et al.*, 2023; Ittmann, 2018). Zona central: a diferencia de la zona periférica, es menos sensible a inflamación y a las neoplasias, siendo el origen de 10-20% del cáncer de próstata. Zona de transición: aproximadamente del 20-25 % de los tumores de próstata se presentan en esta zona (Joseph *et al.*, 2020).

Clasificación de CaP

Fundamentalmente son tres los procesos patológicos que se pueden desarrollar en la próstata; prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata (Yu *et al.*, 2023). La transformación maligna de la próstata inicia como una neoplasia intraepitelial prostática, seguida de cáncer de próstata localizado, este evoluciona en adenocarcinoma de próstata avanzado con invasión local para finalmente dar lugar al cáncer de próstata metastásico (Rebello *et al.*, 2021). Las diferencias que muestra cada tumor se clasifican a través del sistema de puntuación Gleason, el cual considera la selección de dos zonas de la muestra y con base en la disposición de las células cancerosas, asigna una puntuación en una escala de 3 a 5. Las células con aspecto similar a las células sanas tienen una puntuación baja, mientras que las células de aspecto diferente reciben una puntuación más alta. Estos dos grados se suman para obtener un puntaje de Gleason donde el valor más alto puede ser 10 (Epstein *et al.*, 2005).

El CaP es heterogéneo, con gran variabilidad clínica, de manera general se puede clasificar en dos grupos: el primero con un comportamiento indolente y lento y el segundo con características agresivas, cada uno tiene un fundamento biológico diferente (Haffner *et al.*, 2021).

Hasta el momento no existe una etiología específica para CaP; sin embargo, se han establecido factores de riesgo nutricionales, ambientales y constitucionales (Zuniga *et al.*, 2020; Oczkowski *et al.*, 2021; Matsushita *et al.*, 2020).

Factores de riesgo nutricionales

Grasas

La ingesta alta de grasa está relacionada en la regulación hormonal y los niveles de andrógenos, causando estrés oxidativo e inflamación, facilitando la proliferación celular de la glándula. Los lípidos contribuyen a varios aspectos de la biología tumoral debido a la diversidad de sus funciones (Oczkowski *et al.*, 2021). Primero, la ingesta elevada aumenta el metabolismo basal, de los factores de crecimiento, como IGF-1; y por consiguiente la proliferación tumoral. Segundo, el metabolismo de lípidos genera radicales libres, leucotrienos y prostaglandinas promoviendo la carcinogénesis vía andrógeno por el aumento de grasas principalmente saturadas (Scheinberg *et al.*, 2023).

Las células en CaP presentan altas tasas de síntesis de *novo* de lípidos, la cual se lleva a cabo por la captación de glucosa y exoquinasa que promueve la glucólisis, inducida por la activación de la vía PI3K-AKT que es activada por el factor de crecimiento o mediante la vía HIF activada por hipoxia, la síntesis de ácidos grasos desempeña diversas funciones biológicas en las células tumorales; como suministro y almacenamiento de energía, componentes de membranas, moléculas de señalización, sustratos para esteroides que apoyan la supervivencia, proliferación, migración e invasión de las células CaP (Scheinberg *et al.*, 2023).

Proteínas

Una fuente de proteína es el consumo de carne roja animal. Durante el proceso de cocción principalmente a altas temperaturas, se forman aminos heterocíclicas las cuales se han demostrado como promotoras de la carcinogénesis en próstata, originando un proceso de inflamación local en tejido prostático (Matsushita *et al.*, 2020). Otros mecanismos propuestos son la producción de mutagénicos en el mismo proceso de cocción como; hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos N-nitrosos y el hierro del grupo hemo, actuando en la activación de vías miogénicas y reacciones oxidativas en proteínas y DNA (Nouri-Majd *et al.*, 2022).

Calcio

El calcio regula numerosas funciones fisiológicas, actuando como mensajero en procesos como proliferación celular y apoptosis, las cuales regulan la homeostasis tisular. En la carcinogénesis de CaP, se altera la homeostasis del calcio, lo que conduce a una proliferación desregulada y supresión de la apoptosis;

además, la alteración de las vías dependientes de calcio contribuye a la adquisición de otras características en las células tumorales como angiogénesis, invasión y finalmente metástasis (Oczkowski *et al.*, 2021). La pérdida de homeostasis del calcio se relaciona a alteraciones en la membrana plasmática, retículo endoplásmico, sobreexpresión de proteínas de unión, uniones comunicantes del tipo GAP, que participan activamente en el intercambio de concentraciones de calcio, de acuerdo con las necesidades de la célula tumoral (Ardura *et al.*, 2020).

Microbioma intestinal

El microbioma favorece la homeostasis y la regulación del sistema inmune, la disbiosis consiste en la pérdida de este equilibrio microbiano, induce un estado inflamatorio sistémico que predispone al cáncer. El microbioma puede influir en los niveles hormonales sistémicos; factor importante para el desarrollo de cáncer, como el de próstata, donde los niveles de estrógeno y andrógeno se ven modificados. En el ecosistema intestinal, las bacterias han desarrollado enzimas que modifican esteroides y ácidos biliares del huésped (Matsushita *et al.*, 2023). Bacterias como *Clostridium scindens* son capaces de metabolizar a partir de glucocorticoides precursores de andrógenos, mientras que los estrógenos conjugados hepáticamente excretados en la bilis pueden ser desconjugados por bacterias con actividad de β -glucuronidasa en el intestino, conduciendo a su reabsorción en la circulación, lo cual; afecta los niveles sistémicos de estas hormonas. Se ha demostrado que la testosterona aumenta la expresión de la citocina antiinflamatoria IL-10 por parte de los linfocitos T CD4+; este estado antiinflamatorio es capaz de replicarse al utilizar una dieta rica en *Lactobacillus reuteri* pertenecientes al filo *Firmicutes*, la cual reduce el estado inflamatorio sistémico a través de la disminución de IL-17 y un aumento en los niveles de testosterona sérica (Bui *et al.*, 2023).

Factores ambientales

Tabaquismo

Dentro de las sustancias químicas que contienen el cigarro, alrededor de 60 se clasifican como carcinógenos; mismos que contribuyen al desarrollo de CaP mediante diferentes mecanismos como desregulación de la angiogénesis, proliferación y apoptosis por exposición a la nicotina; metilación del DNA del tumor, la cual promueve la enfermedad agresiva y aumento en los niveles de testosterona en plasma afectando el desarrollo y

la progresión de las células prostáticas. La enzima glutatión S-transferasa, funciona como protección de las células contra carcinógenos y estrés oxidativo, entre ellos, el benzopireno, una toxina del tabaco que conduce a la formación de aductos en el DNA, por lo que su inactivación entre individuos fumadores se ha asociado con el desarrollo de CaP (Nuru *et al.*, 2022).

Consumo del alcohol

El etanol es oxidado a acetaldehído, el cual puede formar aductos con proteínas y DNA causando mutaciones, también se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno, interrupción del metabolismo del folato y la alteración de las respuestas inmunitarias (Hong *et al.*, 2020). El alcohol puede mejorar la permeabilidad de las membranas celulares a los carcinógenos, modificar la actividad de enzimas que metabolizan carcinógenos e inhibir la reparación del DNA (Macke *et al.*, 2022).

Factores de riesgo constitucionales

Edad avanzada

Los hombres de edad avanzada presentan mayor probabilidad de ser diagnosticados con CaP, este riesgo aumenta conforme aumenta la edad, el riesgo antes de los 60 años es de 2.4%, de 61 a 70 años aumenta 6.4%, y para los mayores de 70 años el riesgo se eleva hasta 12.5% (Jemal *et al.*, 2009).

Obesidad

Se considera un factor de riesgo debido a su asociación con alteración en los niveles de hormonas metabólicas y esteroides sexuales involucradas en el desarrollo de la próstata, así como de la oncogénesis (Matsushita *et al.*, 2020). Otro mecanismo descrito es la interrupción en el rol que juega el adipocito en la homeostasis energética; lo que resulta en una secreción alterada de moléculas pro-inflamatorias (TNF α , IL-6 y PAI1) que contribuye en la resistencia a la insulina y producción alterada de citocinas (adipocinas) como leptina y adiponectina, aumento en los niveles de IGF-1 mediado por la insulina y la posterior activación de la vía PI3K/mTORC1, así como alteración en metabolismo de los lípidos que son considerados pro-tumorales (Friedenreich *et al.*, 2021).

Factores hormonales

Los andrógenos juegan un papel importante en el desarrollo del CaP, la testosterona y la dehidrotestosterona

participan en el desarrollo del tejido prostático, esta función esta mediada por el receptor de andrógenos que activa transcripcionalmente genes que participan en la proliferación y diferenciación del tejido. Los niveles bajos de testosterona total y libre se han asociado positivamente con tumores de alto grado; debido a la alteración del equilibrio hormonal, dando lugar a células tumorales que proliferan independientemente de los andrógenos y desarrollan un fenotipo más agresivo (Desai *et al.*, 2022).

Factores infeccioso-inflamatorios prostáticos

Los agentes infecciosos pueden influir en el desarrollo de CaP a través de diferentes mecanismos: (a) incorporación de oncogenes virales en el genoma del portador, (b) inhibición de genes supresores de tumores, (c) estimulación de señales proliferativas, y (d) supresión del sistema inmune (Chowdhury-Paulino *et al.*, 2022). Se han estudiado diferentes patógenos; sin embargo, son pocos de los que se tiene evidencia suficiente, como probables agentes causales de CaP. Los que destacan son los diferentes tipos de Virus de Papiloma Humano de alto riesgo, otros patógenos con evidencia limitada incluyen: *Cutibacterium acnes*, *Neisseria gonorrhoea*, *Herpes simplex*, virus de *Epstein Barr* y *micoplasmas*. El mecanismo relevante entre estos patógenos es el papel que desempeñan en la inflamación crónica en los tejidos; lo que conlleva finalmente al desarrollo del cáncer de próstata, este proceso de inflamación es activado por el factor nuclear NF-kB en células B, lo que conduce a la inestabilidad genómica y finalmente a la transformación maligna (Lawson *et al.*, 2022).

Historia familiar

Los antecedentes familiares de CaP son un factor de riesgo establecido. La historia familiar puede aumentar hasta cuatro veces el riesgo para el paciente, cuando se diagnostica a el padre o un hermano, y sí; además, se realiza a una edad temprana este aumenta. Debido a que los miembros de la familia pueden compartir causas ambientales, es importante recalcar que el aumento en el riesgo se relaciona con un componente hereditario (Ni Raghallaigh *et al.*, 2022).

Alrededor del 57% de los casos puede atribuirse a factores de riesgo genéticos, estos factores no solo influyen en el desarrollo del cáncer, si no en el pronóstico. En hombres de 65 años, que comparten un hermano con cáncer de próstata el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta un 14.9% en comparación con un 4.8% en hombres sin antecedentes familiares, al igual los hijos con padres que tuvieron cáncer de próstata y que desarrollan cáncer tienen una supervivencia que se correlaciona con la de sus padres (Khan *et al.*, 2022).

Aspectos étnicos/raciales

Los resultados son contrastantes cuando se toma en cuenta el origen étnico/racial en el CaP; derivado de los protocolos de investigación hasta ahora realizados, que han subrepresentado a los grupos raciales, como poblaciones con ascendencia negra o la exclusión del resto de poblaciones humanas, por lo que existe un sesgo en la interpretación de este factor de riesgo (Chowdhury-Paulino *et al.*, 2022).

Algunos de los principales hallazgos encontrados en la comparación entre grupos étnicos/raciales que se reportan son: alteración en vías de señalización de hormonas, factores de crecimiento y proteínas inflamatorias, modificación de microRNAs, cambios epigenéticos y genéticos como pueden ser; perfiles diferentes de polimorfismos o mutaciones en genes específicos (Bhardwaj *et al.*, 2017; Yuan *et al.*, 2020).

Las dos poblaciones principalmente estudiadas son hombres americanos con ascendencia africana (AA) y hombres americanos con ascendencia caucásica (AC) (Culp *et al.*, 2020). Los hombres AA, presentan mayor incidencia de cáncer de próstata, mayor mortalidad y son diagnosticados a una edad más temprana comparados con hombres AC (Poulson *et al.*, 2021). Uno de los principales factores relacionado con el aumento de la incidencia de CaP son los niveles de hormonas sexuales (Dovey *et al.*, 2021). Los hombres AA presentan un perfil mayor de los niveles de testosterona circulante, y una mayor relación testosterona/dihidrotestosterona (Goswami *et al.*, 2022). Además, una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias, las cuales se asocian con el desarrollo de cáncer de próstata agresivo (Powell *et al.*, 2021).

Las diferencias genéticas que se han documentados para ambas poblaciones son: en pacientes con cáncer primario en hombres AA, presentan una mayor frecuencia del oncogén *FOXA1*, relacionado a la transición epitelio mesénquima, proceso inicial que conlleva la progresión tumoral (Hinata *et al.*, 2022); además, de mutaciones en el gen supresor de tumor *SPOP* (Mahal *et al.*, 2020). Entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico, los hombres AA, presentaron mayor frecuencia en mutaciones en el gen receptor de andrógenos (*AR*), la cual se relaciona con la aparición de resistencia a la castración y actúa potencialmente como un biomarcador de progresión (Lowder *et al.*, 2022); asimismo, mutaciones en genes procesables, las cuales son dianas de medicamentos específicos; como mutación en el gen *BRAF*, y aumento en alteraciones en genes de reparación de DNA, como *TP53* (Koga *et al.*, 2020).

En pacientes con ascendencia caucásica los hallazgos más frecuentes se encuentran la fusión del gen *ERG* que codifica un factor de transcripción relacionado a invasión y metástasis, (Kohaar *et al.*, 2020), la pérdida del gen supresor de tumor *PTEN* la cual se asocia con un cáncer de próstata agresivo (Stopsack *et al.*, 2022) y las fusiones de los genes *TMPRSS2:ERG*, su presencia se relaciona con el inicio de la tumorigénesis y se asocia con un pronóstico desfavorable en CaP (Kobelyatskaya *et al.*, 2021).

Pese al abordaje hasta ahora realizado en el estudio entre poblaciones, es evidente que existen diferencias en cuanto a incidencia, progresión y mortalidad, tomando en cuenta el componente étnico/racial en CaP; una posible explicación se atribuye al desarrollo de un microambiente específico, derivado de un componente genético particular (Lowder *et al.*, 2022). Sin embargo, aún quedan muchas incógnitas por resolver, por lo que el diseño de estudios poblacionalmente diversos puede apoyar y validar estas diferencias, que se traduzcan en acciones terapéuticas personalizadas en la predicción de riesgo, seguimiento y tratamiento en CaP, de acuerdo con perfiles específicos de etnia/raza (Lillard *et al.*, 2022).

Literatura citada

- Ardura, J. A., Álvarez-Carrión, L., Gutiérrez-Rojas, I. y Alonso, V. (2020). Role of Calcium Signaling in Prostate Cancer Progression: Effects on Cancer Hallmarks and Bone Metastatic Mechanisms. *Cancers*, 12(5), 1071. <https://doi.org/10.3390/cancers12051071>
- Bhardwaj, A., Srivastava, S. K., Khan, M. A., Prajapati, V. K., Singh, S., Carter, J. E. y Singh, A. P. (2017). Racial disparities in prostate cancer: a molecular perspective. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 22(5), 772–782. <https://doi.org/10.2741/4515>
- Bui, N. N., Li, C. Y., Wang, L. Y., Chen, Y. A., Kao, W. H., Chou, L. F., Hsieh, J. T., Lin, H. y Lai, C. H. (2023). Clostridium scindens metabolites trigger prostate cancer progression through androgen receptor signaling. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 56(2), 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.009>
- Chowdhury-Paulino, I. M., Ericsson, C., Vince, R., Jr, Spratt, D. E., George, D. J. y Mucci, L. A. (2022). Racial disparities in prostate cancer among black men: epidemiology and outcomes. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 25(3), 397–402. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00451-z>
- Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F. y Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European urology*, 77(1), 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>
- Desai, K., McManus, J. M. y Sharifi, N. (2021). Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocrine reviews*, 42(3), 354–373. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002>
- Dovey, Z. S., Nair, S. S., Chakravarty, D. y Tewari, A. K. (2021). Racial disparity in prostate cancer in the African American population with actionable ideas and novel immunotherapies. *Cancer reports (Hoboken, N.J.)*, 4(5), e1340. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1340>
- Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr, Amin, M. B., Egevad, L. L. y ISUP Grading Committee (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(9), 1228–1242. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1>
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., Bray, F. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.who.int/today>
- Friedenreich, C. M., Ryder-Burbidge, C. y McNeil, J. (2021). Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular oncology*, 15(3), 790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>
- Goswami, S., Sarkar, C., Singh, S., Singh, A. P. y Chakroborty, D. (2022). Racial differences in prostate tumor microenvironment: implications for disparate clinical outcomes and potential opportunities. *Cancer health disparities*, 6, 214.
- Haffner, M. C., Zwart, W., Roudier, M. P., True, L. D., Nelson, W. G., Epstein, J. I., De Marzo, A. M., Nelson, P. S. y Yegnasubramanian, S. (2021). Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nature reviews. Urology*, 18(2), 79–92. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00400-w>
- Hinata, N. y Fujisawa, M. (2022). Racial Differences in Prostate Cancer Characteristics and Cancer-Specific Mortality: An Overview. *The world journal of men's health*, 40(2), 217–227. <https://doi.org/10.5534/wjmh.210070>
- Hong, S., Khil, H., Lee, D. H., Keum, N. y Giovannucci, E. L. (2020). Alcohol Consumption and the Risk of Prostate Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(8), 2188. <https://doi.org/10.3390/nu12082188>
- Ittmann, M. (2018). Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(5), a030346. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J. y Thun, M. J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(4), 225–249. <https://doi.org/10.3322/caac.20006>
- Joseph, D. B., Henry, G. H., Malewska, A., Iqbal, N. S., Ruetten, H. M., Turco, A. E., Abler, L. L., Sandhu, S. K., Cadena, M. T., Malladi, V. S., Reese, J. C., Mauck, R. J., Gahan, J. C., Hutchinson, R. C., Roehrborn, C. G., Baker, L. A., Vezina, C. M. y Strand, D. W. (2020). Urethral luminal epithelia are castration-insensitive cells of the proximal prostate. *The Prostate*, 80(11), 872–884. <https://doi.org/10.1002/pros.24020>
- Khan, H. M. y Cheng, H. H. (2022). Germline genetics of prostate cancer. *The Prostate*, 82 Suppl 1(Suppl 1), S3–S12. <https://doi.org/10.1002/pros.24340>
- Kobelyatskaya, A. A., Pudova, E. A., Snezhkina, A. V., Fedorova, M. S., Pavlov, V. S., Guvatova, Z. G., Savvateeva, M. V., Melnikova, N. V., Dmitriev, A. A., Trofimov, D. Y., Sukhikh, G. T., Nyushko, K. M., Alekseev, B. Y., Razin, S. V., Krasnov, G. S., & Kudryavtseva, A. V. (2021). Impact TMPRSS2-ERG Molecular Subtype on Prostate Cancer Recurrence. *Life (Basel, Switzerland)*, 11(6), 588. <https://doi.org/10.3390/life11060588>

- Koga, Y., Song, H., Chalmers, Z. R., Newberg, J., Kim, E., Carrot-Zhang, J., Piou, D., Polak, P., Abdulkadir, S. A., Ziv, E., Meyerson, M., Frampton, G. M., Campbell, J. D. y Huang, F. W. (2020). Genomic Profiling of Prostate Cancers from Men with African and European Ancestry. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 26(17), 4651–4660. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4112>
- Kohaar, I., Li, Q., Chen, Y., Ravindranath, L., Young, D., Ali, A., Sesterhenn, I. A., Rosner, I. L., Cullen, J., Srivastava, S., Freedman, M. y Petrovics, G. (2020). Association of germline genetic variants with TMPRSS2-ERG fusion status in prostate cancer. *Oncotarget*, 11(15), 1321–1333. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27534>
- Lawson, J. S. y Glenn, W. K. (2022). Multiple pathogens and prostate cancer. *Infectious agents and cancer*, 17(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00427-1>
- Lillard, J. W., Jr, Moses, K. A., Mahal, B. A. y George, D. J. (2022). Racial disparities in Black men with prostate cancer: A literature review. *Cancer*, 128(21), 3787–3795. <https://doi.org/10.1002/cncr.34433>
- Lowder, D., Rizwan, K., McColl, C., Paparella, A., Ittmann, M., Mitsiades, N. y Kaochar, S. (2022). Racial disparities in prostate cancer: A complex interplay between socioeconomic inequities and genomics. *Cancer letters*, 531, 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.01.028>
- Macke, A. J. y Petrosyan, A. (2022). Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules*, 12(3), 375. <https://doi.org/10.3390/biom12030375>
- Mahal, B. A., Alshalalfa, M., Kensler, K. H., Chowdhury-Paulino, I., Kantoff, P., Mucci, L. A., Schaeffer, E. M., Spratt, D., Yamoah, K., Nguyen, P. L. y Rebbeck, T. R. (2020). Racial Differences in Genomic Profiling of Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*, 383(11), 1083–1085. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2000069>
- Matsushita, M., Fujita, K. y Nonomura, N. (2020). Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1447. <https://doi.org/10.3390/ijms21041447>
- Matsushita, M., Fujita, K., Hatano, K., De Velasco, M. A., Tsujimura, A., Uemura, H. y Nonomura, N. (2023). Emerging Relationship between the Gut Microbiome and Prostate Cancer. *The world journal of men's health*, 41(4), 759–768. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220202>
- Ni Raghallaigh, H. y Eeles, R. (2022). Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Familial cancer*, 21(1), 101–114. <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00227-3>
- Nouri-Majd, S., Salari-Moghaddam, A., Aminianfar, A., Larijani, B. y Esmailzadeh, A. (2022). Association Between Red and Processed Meat Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in nutrition*, 9, 801722. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.801722>
- Nuru, F., Osei, E. y Kassim, R. (2022). A review of the effects of tobacco smoking on the treatment of prostate cancer. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 21(1), 109–116. <https://dx.doi.org/10.1017/S1460396920000552>
- Oczkowski, M., Dziendzikowska, K., Pasternak-Winiarska, A., Włodarek, D. y Gromadzka-Ostrowska, J. (2021). Dietary Factors and Prostate Cancer Development, Progression, and Reduction. *Nutrients*, 13(2), 496. <https://doi.org/10.3390/nu13020496>
- Poulson, M. R., Helrich, S. A., Kenzik, K. M., Dechert, T. A., Sachs, T. E. y Katz, M. H. (2021). The impact of racial residential segregation on prostate cancer diagnosis and treatment. *BJU international*, 127(6), 636–644. <https://doi.org/10.1111/bju.15293>
- Powell, I. J., Chinni, S. R., Reddy, S. S., Zaslavsky, A. y Gavande, N. (2021). Pro-inflammatory cytokines and chemokines initiate multiple prostate cancer biologic pathways of cellular proliferation, heterogeneity and metastasis in a racially diverse population and underlie the genetic/biologic mechanism of racial disparity: Update. *Urologic oncology*, 39(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.019>
- Rebello, R. J., Oing, C., Knudsen, K. E., Loeb, S., Johnson, D. C., Reiter, R. E., Gillissen, S., Van der Kwast, T. y Bristow, R. G. (2021). Prostate cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0>
- Sandhu, S., Moore, C. M., Chiong, E., Beltran, H., Bristow, R. G. y Williams, S. G. (2021). Prostate cancer. *Lancet* (London, England), 398(10305), 1075–1090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00950-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00950-8)
- Scheinberg, T., Mak, B., Butler, L., Selth, L. y Horvath, L. G. (2023). Targeting lipid metabolism in metastatic prostate cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 15, 17588359231152839. <https://doi.org/10.1177/17588359231152839>
- Stopsack, K. H., Nandakumar, S., Arora, K., Nguyen, B., Vasselmann, S. E., Nweji, B., McBride, S. M., Morris, M. J., Rathkopf, D. E., Slovin, S. F., Danila, D. C., Autio, K. A., Scher, H. I., Mucci, L. A., Solit, D. B., Gönen, M., Chen, Y., Berger, M. F., Schultz, N., Abida, W., ... Kantoff, P. W. (2022). Differences in Prostate Cancer Genomes by Self-reported Race: Contributions of Genetic Ancestry, Modifiable Cancer Risk Factors, and Clinical Factors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 28(2), 318–326. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-25>

- Yuan, J., Kensler, K. H., Hu, Z., Zhang, Y., Zhang, T., Jiang, J., Xu, M., Pan, Y., Long, M., Montone, K. T., Tanyi, J. L., Fan, Y., Zhang, R., Hu, X., Rebbeck, T. R. y Zhang, L. (2020). Integrative comparison of the genomic and transcriptomic landscape between prostate cancer patients of predominantly African or European genetic ancestry. *PLoS genetics*, 16(2), e1008641. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008641>
- Yu, X., Liu, R., Song, L., Gao, W., Wang, X. y Zhang, Y. (2023). Differences in the pathogenetic characteristics of prostate cancer in the transitional and peripheral zones and the possible molecular biological mechanisms. *Frontiers in oncology*, 13, 1165732. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1165732>
- Zuniga, K. B., Chan, J. M., Ryan, C. J. y Kenfield, S. A. (2020). Diet and lifestyle considerations for patients with prostate cancer. *Urologic oncology*, 38(3), 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.018>