

REVISIÓ

El desenvolupament de l'androgen-independència en el Càncer de Pròstata. Una estratègia "darwiniana" a nivell molecular. (Estat del art).

The development of androgen-independent Prostate Cancer. An a "darwinian" molecular strategy. (State of art).

Antoni Gelabert Mas

Catedràtic d'Urologia de la UAB. Cap de Servei Emèrit d'Urologia i Trasplantament Renal. Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia

Antoni Gelabert Mas
agelabert@parcdesalutmar.cat

Recibido: 8 – VIII – 2017
Aceptado: 30 – VIII – 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.41

Resum

A part de càncer de pell, càncer de pròstata és la forma més comuna de càncer en homes adults i la segona en mortalitat càncer específica en homes als Estats Units. El tractament inicial és generalment prostatectomia o radiació per eliminar o destruir les cèl·lules canceroses que encara estan confinades dins de la càpsula de la pròstata. Els càncers de pròstata i de pròstata en l'etapa primerenca depenen dels andrògens per el creixement i la supervivència i la teràpia d'ablació d'andrògens fa que remetin. L'ablació d'andrògens el pilar de la teràpia per càncer de pròstata progressiu, provoca la regressió dels tumors androgen-dependents tal i com es documenta pel treball de Huggins fa més de 30 anys. Els càncers que no es curen per la cirurgia eventualment es converteixen en andrògens independents, el que fa la teràpia anti-andrògena ineficaç. Però com sorgeix la independència d'andrògens? Preveiem que la comprensió de la vies metabòliques i moleculars proporcionen idees per entendre el mecanisme de acció dels andrògens i els esquemes mitjançant els quals les cèl·lules canceroses subverteixen control del creixement normal i la fuita cap a la no resposta hormonal i preparen el camí a teràpies eficaces per a aquests, en l'actualitat, intractables. Actualment coneixem alguns camins pels quals la AIPC pot desenvolupar-se. La comprensió de les vies que condueixen a AIPC és el primer pas cap al desenvolupament de teràpies eficaces per aquesta forma letal de càncer de pròstata.

Palabras clave: Càncer de Pròstata, Hormonoteràpia, Hormona-independència

Abstract

Apart from skin cancer, prostate cancer is the most common form of cancer in men and the second leading cause of cancer deaths in men in the United States. Initial treatment is usually prostatectomy or radiation to remove or destroy the cancerous cells that are still confined within the prostate capsule. However, many patients are not cured by this therapy and their cancer recurs, or they are diagnosed after the cancer has spread. Tumour growth is initially androgen dependent. Androgen ablation, the mainstay of therapy for progressive prostate cancer, causes regression of androgen-dependent tumours, as documented by the work of Huggins over 30 years ago. However, many men eventually fail this therapy and die of recurrent androgen-independent prostate cancer (AIPC). AIPC is a lethal form of prostate cancer that progresses and metastasizes. At present, there is no effective therapy for it. There are several pathways by which AIPC can develop. These pathways provide insights into the mechanism of androgen action and schemes by which cancer cells subvert normal growth control and escape attempts to treat the cancer. Understanding the pathways that lead to AIPC is the first step towards developing therapies for this lethal form of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, Hormonotherapy, Hormon-refractory

Introducció històrica

Els coneixements sobre la influència dels andrògens en el desenvolupament embrionari de la glàndula prostàtica, que es desenvolupa en paral·lel al de les glàndules testiculars segons va demostrar Gil Vernet, S. durant la tercera dècada del segle passat, foren les bases sobre les que l'uròleg nord-americà Huggins, Ch.B. experimentà en el tractament del Ca. de Pròstata avançat mitjançant la privació androgènica practicant la Orquidectomia radical l'any 1941. Va obtenir per primera vegada la regressió d'un Tumor Maligne sòlid, aquestes estudis van permetre que el seu equip fos reconegut amb el premi Nobel de Medicina l'any 1966. Des de llavors, l'ablació d'andrògens ha estat i és encara la principal intervenció terapèutica per al tractament de Càncer de Pròstata sensible a les hormones, ja que al inici tots ho són. Malgrat aquella esperança de la regressió tumoral que va aixecar el treball de Huggins assistim malauradament a una evolució lenta però inexorable de tots els Ca. de Pròstata cap a convertir-se en independents dels andrògens, què és quan progressen i fan metàstasi.

Com es fa aquesta evolució d'unes cèl·lules cap a la hormona-independència?

L'estudi de les distintes vies per assolir la independència androgènica de les cèl·lules del Càncer de Pròstata és un coneixement que no únicament fascina al uròlegs, oncòlegs i endocrinòlegs, sinó a tot aquell que s'interessa per la biologia fonamental; així ho valorava un editorial de la revista Nature Reviews.

Actualment coneixem alguns dels canvis moleculars i genètics que experimenten les cèl·lules tumorals adaptant-se al medi per sobreviure i transformar-se en una cèl·lula totalment distinta en el seu metabolisme, es a dir, deixa de ser pròpiament cèl·lula prostàtica per esdevenir una altre tipus de cèl·lula, aquest és el motiu que justifica el subtítol d'aquesta comunicació; els esdeveniments moleculars se succeeixen com una estratègia "darwiniana" per a la supervivència: adaptació a un nou ecosistema metabòlic. Repassarem breument el mecanisme funcional dels andrògens per entendre el motiu central de la comunicació.

La referència és l'Eix Hipotàlem-Hipofisiari-Testicle-Pròstata per situar el problema. Els neurotransmissors alliberadors de gonadotropines (GnRH) que es generen en el Hipotàlem estimulen la producció de gonadotropines a la glàndula Hipòfisi, les que produeixen la LH que a la vegada a nivell testicular (cèl·lules de Leydig) produeix la Testosterona. Aquesta en l'home regula la producció de gonadotropines a nivell hipofisiari per retroalimentació (*feed-back*); i a la dona aquest mecanisme el regulen els estrògens. La testosterona –el principal androgen circulant– és secretada principalment pels testicles, però també una molt petita quantitat per conversió perifèrica dels esteroides adrenals. Circula a la sang en la major part

unida a l'albumina, la sex-globulina fixadora d'hormones (SHBG), i una petita fracció circula dissolta lliurement en el sèrum. La testosterona entra a les cèl·lules de la pròstata, per acció de l'enzim 5 α -reductasa, de la que existeixen varis polímers, que sabem que juguen un paper important en aquesta evolució cap a la hormona independència. El 90% de la testosterona circulant es converteix en dihidrotestosterona (DHT) intra-citoplasmàtica, la que té cinc vegades més afinitat d'unió pel receptor d'andrògens (RA) que la testosterona. En estat basal, el RA està enllaçat a proteïnes de xoc tèrmic en una conformació que impedeix la unió a l'ADN, però quan s'uneix amb la DHT es produeix un canvi estructural en el RA: primer es produeix la dissociació de les proteïnes de xoc tèrmic de baixa energia, amb les que està unit i que el mantenen no funcionant, i posteriorment es produeix la fosforilació del receptor, en part intervinguda per la proteïna cinasa A7. El canvi estructural induït pel lligand androgènic posteriorment facilita la dimerització del RA que és quan adquireix una estructura amb un domini especial per a la unió a l'ADN, els dits de zinc, mitjançant els que s'uneix al gen receptor androgènic, en la regió mitjana. El RA dimeritzat i unit al ADN activa i estimula o inhibeix el gen diana de transcripció de la síntesi proteica, els co-reguladors, els co-activadors i co-repressors. El gen diana del RA ha estat identificat mitjançant la tecnologia dels microarrays d'ADN, i situat a la zona sub-centromèrica del cromosoma X.

Sabem que el Ca. de Pròstata depèn de l'estimulació androgènica per al creixement i supervivència, es a dir que el creixement volumètric del Ca. de Pròstata depèn de la proporció entre les cèl·lules en proliferació i de les que moren (apoptosi) essent els andrògens el principal regulador d'aquesta relació.

La privació d'andrògens provoca la regressió del càncer, ja que sense andrògens, la taxa de proliferació de les cèl·lules és menor i la taxa de mort cel·lular s'incrementa, per tant caldria esperar l'extinció d'aquestes cèl·lules, però això no succeeix i el motiu es perquè s'adapten metabòlicament al medi canviant per sobreviure (concepte darwinianà). Analitzant aquest mecanismes moleculars ens permetrà entendre perquè la privació androgènica en si mateixa no cura el Ca. de Pròstata.

Quina és la realitat terapèutica hormonal actual?

Conceptualment, el tractament del Ca. de Pròstata hormona-sensible ha canviat molt poc en els darrers 50 anys. Seguim eliminant els andrògens del sistema circulatori, i per tant impeding l'arribada als teixits diana com la glàndula prostàtica. Hi ha hagut canvis, això sí, però tècnics: disposam de més maneres de fer el mateix.

La Monoteràpia era fins fa unes dues dècades pràcticament el tractament standard, i quasi podríem dir que l'únic. Després s'introduí el Màxim Bloqueig Androgènic (MBA), però encara no s'ha demostrat que perllongui la supervivència càncer-específica *versus* la Monoteràpia,

si be podria ser útil en pacients seleccionats. Encara s'estan fent estudis sobre aquesta qüestió. Posteriorment s'introduïren els Antiandrògens de síntesi. També hi han tingut un paper terapèutic, si be de poca intensitat, els bloquejants dels enzims 5-alfa-redutasa, però tenen una activitat feble i per aquest motiu no s'han emprat de manera aïllada, com a monoteràpia. La darrera modalitat terapèutica és la supressió androgènica intermitent, que sembla que pot retardar la transició de les cèl·lules del Ca. de Pròstata a independents d'andrògens, que finalment s'acaba desenvolupant en tots els casos.

Com es desencadena la independència dels d'andrògens (IA)?

La comprensió de les vies que condueixen a la IA és el primer pas cap al desenvolupament de noves teràpies per aquesta forma letal de Ca. de Pròstata que fins ara mateix no eren tractables.

Aquestes vies proporcionen informació sobre els mecanismes pels quals les cèl·lules canceroses subverteixen el control del creixement normal i els intents fallats per tractar el càncer de pròstata avançat.

Un concepte ben acceptat és que les cèl·lules tenen mecanismes potents que en situació de normalitat preserven el genoma de possibles mutacions, i si es donen el reparen i el mantenen estable. Ara sabem però que la modificació genètica és un factor crucial per la progressió del tumor i el desenvolupament de la IA, es a dir, l'estructura genòmica ha de deixar de ser estable. Es contraposen dos mecanismes molt determinants.

Una pregunta que en aquests moments es pertinent tenguent en compte las darreres aportacions de la recerca més avançada: quan diagnosticam un Càncer de Pròstata avançat i que encara no ha estat tractat, aquest conté ja les mutacions que condueixen a la IA?

Hi ha discussió entre dues corrents totalment oposades i contradictòries. Un dels primers estudis conclouia que *...sense tractar, els tumors metastàtics contenen la major part d'alteracions cromosòmiques necessàries per a la recidiva que es produeixen durant la privació d'andrògens...*, el que indicaria que les mutacions podrien ser un esdeveniment primerenc però que serien independents de la pressió selectiva del bloqueig d'andrògens. No obstant això, d'altres estudis han trobat poques mutacions del RA en Ca. de Pròstata primaris en comparació amb Ca. de Pròstata metastàtics. Les mutacions de manera principal podrien ser una estratègia crucial. El que si sembla evident, i hi ha un cert consens, és que recents investigacions donen suport a la teoria que la teràpia d'ablació d'andrògens proporciona una pressió selectiva per seguir la via de senyalització.

Els avenços i els coneixements d'aquests mecanismes ha estat possible gràcies al desenvolupament de noves

tecnologies i noves metodologies experimentals recents. No podem oblidar que els coneixements científics van paral·lels a la metodologia i tecnologia disponibles com: FISH, Microarrays, selecció cel·lular amb làsers, entre d'altres.

Detallaré els cinc mecanismes més coneguts i demostrats, hi ha constància d'altres, però encara actualment son manco coneguts, pels quals la IA pot desenvolupar-se. Una altre dada important es que sabem que alguns d'aquests mecanismes també es donen en altres formes de càncer com el càncer de mama, el de ronyó i el de colon, i per tant cal suposar que aquests canvis son els que permeten adaptar-se millor als nous ambients biològics que també es creen quan son tractats, aquests altres tumors, mitjançant dianes moleculars.

Mecanisme 1

La via que s'ha anomenat de la hipersensibilitat hormonal.

Aquest mecanisme explica com un Ca. de Pròstata eludeix els efectes de la teràpia d'ablació d'andrògens per l'augment de la seva sensibilitat front nivells molt baixos d'andrògens. En aquesta situació no son, estrictament parlant, independents d'andrògens, però si que han disminuït el llindar d'estimulació del RA, i això ho aconseguix de diferents maneres:

a) Amplificació del RA. La cèl·lula augmenta el nombre de gens RA per amplificació, el que està regulat per factors de transcripció. Aproximadament el 30% dels tumors que s'han convertit en AI després de la teràpia d'ablació s'ha demostrat que tenen amplificat el gen RA, del que se'n resulta un augment de l'expressió, mentre que cap dels tumors primaris dels mateixos pacients abans de l'ablació d'andrògens el tenia amplificat. Aquests resultats indiquen que l'amplificació es probablement el resultat de la selecció clonal de cèl·lules, tot i els molt baixos nivells d'andrògens circulants. Curiosament, els pacients amb tumors que indueixen amplificació del RA sobreviuen més que els pacients amb tumors que son refractaris a la teràpia d'ablació, però que no tenen l'amplificació del gen RA. Tot i que els tumors amb amplificació del RA tenen augment del nombre total, el senyal per a proliferar continua requerint la presència d'andrògens. L'amplificació del gen RA que es detecta en els tumors que estan progressant simplement amb monoteràpia per ablació d'andrògens amb GnRH, actualment sabem que poden ser associats amb una resposta favorable al tractament a una segona línia d'ablació total d'andrògens afegint-hi anti-andrògens de síntesi. Aquesta troballa indica que almenys alguns tumors gen RA-amplificats conserven un alt grau de dependència d'andrògens residuals que romanen circulant de manera lliure en el sèrum després de la monoteràpia, aquesta via va ser clau per introduir la modificació del tractament clàssic de Monoteràpia implementant el MBA, actualment en us. De totes maneres com hem co-

mentat abans fins ara no sembla que la teràpia de MBA proporcioni avantatge de supervivència.

b) Augment de la sensibilitat RA. Un segon mecanisme va ser trobar que les cèl·lules tumorals eren hipersensibles a l'efecte de la DHT; la concentració de DHT necessària per a l'estimulació del creixement en aquests cèl·lules IA va ser quatre ordres de magnitud inferior a la requerida per a les cèl·lules dependents d'andrògens.

c) L'augment dels nivells d'andrògens. Un tercer mecanisme hipersensible per eludir la teràpia d'ablació d'andrògens és per augment de la producció local d'andrògens, és un mecanisme curiós que permet compensar la disminució severíssima de la testosterona circulant. Sembla que les cèl·lules de la pròstata podrien augmentar la taxa de conversió de testosterona a DHT per augment de l'activitat de totes les isoformes de la 5 α -reductasa això facilitaria la senyalització i activació del RA fins i tot amb nivells significativament molt baixos de testosterona circulant en sèrum. Aquest mecanisme explica perquè els tractaments amb inhibidors de la 5- α -reductasa tenen un efecte dèbil al no actuar sobre totes les isoformes.

Com s'ha identificat aquesta via? Després de la teràpia d'ablació d'andrògens, els nivells de testosterona circulants en sèrum disminueixen en un 95%, però la concentració de DHT en el teixit prostàtic es redueix en només el 60%. Es a dir, hi ha més taxa de conversió.

Com s'explica? Els estudis epidemiològics han demostrat que certs grups ètnics que tenen nivells més alts de l'activitat 5 α -reductasa tenen una major incidència de Càncer de Pròstata; es el cas dels homes d'ascendència africana comparat amb els caucàsics o els homes descendents asiàtics d'origen africà; els que tenen una particular alta taxa de càncer de pròstata, mostren una més alta incidència d'un determinat polimorfisme en el gen de la 5 α -reductasa. Aquest polimorfisme substitueix l'aminoàcid valina en el codó 89 per una leucina, i els resultats suposen una activitat significativament més gran dels enzims 5 α -reductasa (de totes les isoformes). En canvi els homes d'origen asiàtic tenen un risc més baix de Càncer de Pròstata, i s'ha demostrat que tenen una baixa incidència de aquest polimorfisme. A més de la predisposició genètica, també és possible que, per la selecció adaptativa, durant la teràpia, les cèl·lules tumorals adquireixen mutacions en el gen de la 5 α -reductasa o se seleccioni una major expressió de l'enzim.

Mecanisme 2

La via promíscua

Aquest mecanisme biològic consisteix en que el RA adquireix canvis genètics que condueixen a l'activació aberrant de l'activació de la senyalització d'andrògens. Aquests canvis són en general mutacions sense sentit (*missense*) en el gen del RA que disminueix l'especifici-

tat de la unió del lligant i permetre l'activació inadequada per diverses molècules no-andrògens: esteroides i antagonistes d'andrògens. Actualment la incidència de mutacions somàtiques del RA en les cèl·lules del Ca. de Pròstata no és encara totalment coneguda degut probablement a l'heterogeneïtat cel·lular dins dels tumors, o fins i tot s'ha atribuït a les diferències en la metodologia per a la detecció de mutacions. Els resultats recents, però, indiquen que hi ha un augment de la incidència de mutacions somàtiques en RA en mostres d'exemplars metastàtics, el que confirma dades conegudes anteriorment. La microdissecció de tumors i també per la tècnica de captura per làser probablement resoldrà aquesta controvèrsia, i aquest mètode haurà de ser considerat en tots els futurs estudis de mutacions en les mostres d'AR metastàtic. Sembla raonable que les mutacions amb guany de funció condueixen cap a una selecció avantatjosa, del creixement del tumor. En les cèl·lules amb aquestes mutacions del RA, el senyal s'activa modificant els lligands de similar estructura química o l'efecte de la unió amb lligands naturals amb que s'uneix per activar el receptor. Com a resultat, les cèl·lules malignes poden continuar proliferant i evitar l'apoptosi. Hormones esteroides, així com la *flutamida* (antagonista d'andrògens), poden activar el RA i estimular la proliferació. Fixem-nos en el contrast funcional que es crea. La seqüenciació del gen AR a partir de cèl·lules hormona-sensibles ha revelat una mutació (*missense*) en l'aminoàcid 877, que es troba en el lligand del domini d'unió. Aquesta mutació resulta de la substitució d'alanina per treonina en la posició 877. Estudis moleculars van mostrar que les hormones com ara els progestàgens, els estrògens i antiandrògens s'uneixen "il·lícitament" de manera promiscua a aquest RA mutant i actuen com agonistes. Durant la teràpia d'ablació d'andrògens, és probable que aquesta mutació se sotmeti a la selecció clonal, conferint un avantatge de creixement a les cèl·lules que tenen la mutació. Aquest mecanisme de receptor promiscu explica el fenomen observat clínicament de "síndrome de resistència a la *flutamida*", que coneixem amplament els uròlegs assistencials, en què els pacients mostren empitjorament clínic amb *flutamida*, veiem que va augmentat el PSA, però milloren quan la *flutamida* és suprimida. És probable fins i tot que els nivells fisiològics de cortisol i cortisona circulants siguin suficients per promoure el creixement del tumor en pacients amb aquesta doble mutació.

També diverses proteïnes actuen juntament amb receptors d'hormones esteroides com co-activadors i co-repressors de transcripció. La modulació d'aquestes proteïnes de co-regulació i la seva funció és un altre mecanisme pel qual avança el càncer de pròstata cap a la IA. Alguns autors creuen que els càncers de pròstata més recurrents sobre-expressen co-activadors, facilitant d'aquesta manera la transactivació del RA i la millora de les respostes als baixos nivells dels andrògens. Això re-

presentaria una combinació de la via hipersensibles i la via promíscua, i posen l'accent, i aquesta és una dada significativament important, en el fet que diversos mecanismes poden combinar-se i contribuir a la IA.

Mecanisme 3

La via "fora de la llei"

El RA és activat per lligands independents, els que s'anomenen com receptors "fora de la llei". No es coneixen les mutacions en el RA per adquirir aquest tipus d'activitat. Els lligands independents s'activen per *factores de creixement*.

a) Alguns factors de creixement, com ara: insulina-factor de creixement-1 (IGF-1), factor de creixement de queratinòcits (KGF) i factor de creixement epidèrmic (EGF), poden activar l'AR, creant un receptor proscrit, i per tant poden activar els gens diana del RA en absència d'andrògens. El IGF-1, és el més potent dels factors. Aquests factors de creixement són lligands receptors tirosina-quinases i inicien el complex de cascades de senyalització intracel·lular. Va ser una troballa intrigant el descobriment que aquests factors de creixement que poden activar el RA i tengué un gran impacte al posar en relleu la importància de les molècules tirosina quinases (més de 200 quinases, actuen com interruptors) en la senyalització del RA i en el càncer de pròstata (superfamília de més de 90 proteïnes).

El RA es converteix en un receptor fora de la llei pel mateix mecanisme interactuant amb el *HER-2/neu*. En conjunt, aquests resultats indiquen que l'activació de *HER-2/neu* és un mecanisme important per a la progressió de la malaltia refractària a les hormones. Això va portar a l'estratègia terapèutica de tractar d'evitar la formació de receptors fora de la llei mitjançant el bloqueig del receptor *HER-2/neu* amb Trastuzumab (Herceptin©) –un anticòs monoclonal contra el *HER 2/neu*–. Les investigacions recents han revelat més detalls de la cascada de senyalització de *HER-2/neu* en el càncer de pròstata. A partir d'aquests resultats es pot predir una hipotètica via per al desenvolupament de IA. Encara però no es una línia d'investigació translacional consolidada i el futur determinarà si això és veritablement una via activa en pacients que desenvolupen IA.

b) També es pot activar el RA acoblant-se amb l'AKT (proteïna cinasa-treonina-serina específica B). Un altre avenç en la comprensió de la IA va ser el descobriment que el gen supressor tumoral PTEN (una fosfatasa lipídica), es pot comportar com un punt calent per a les mutacions en el RA del Ca. de Pròstata, entre d'altres; està sovint funcionalment inactivat en càncer avançat de pròstata metastàtic. La ruta AKT se sospita que contribueix a tumorigènesi a causa de la seva activitat anti-apoptòtica (recordem que el creixement depen del equilibri entre mitosis i apoptosi... es a dir, immortalització cel·lular). La AKT en les cèl·lules normals fosforilla

i inactiva diverses proteïnes pro-apoptòtiques, per tant quan es bloqueja la via de AKT, el gen supressor PTEN permet que les cèl·lules experimenten apoptosi, mentre les cèl·lules tumorals que han perdut la funció PTEN tenen augment de l'activitat d'AKT que bloqueja aquesta senyal per a l'apoptosi. La investigació recent indica que la via de AKT també pot ser important en el desenvolupament de resistència al Tamoxifè en càncers de mama. Hem vist que els mecanismes analitzats fins ara requereixen la presència del RA i la cascada de senyalització per el desenvolupament de la IA. Les vies alternatives provoquen una activació de senyalització metabòlica facilitant la proliferació i la inhibició de l'apoptosi, però en absència del RA i by-passant-lo.

Mecanisme 4

La via de derivació o de by-pass.

La selecció de mutacions que regulen vies paral·leles poden proporcionar una senyal substituïda de supervivència. La persistència en l'ablació d'andrògens, bloqueja el senyal d'apoptosi que és una via de la supervivència de cèl·lules tumorals. Ara sabem també que el gen BCL2 és un gen candidat que pot bloquejar l'apoptosi. Aquesta via d'IA, tant en els éssers humans com en models de rosegadors, s'ha descobert perquè sobre-exprésen BCL2, el que no s'expressa en el teixit prostàtic normal ni en els tumors hormona-sensibles, però sí en casos de PIN. Per immunohistoquímica fàcilment podem saber si està activada aquesta via. Hi ha fonaments experimentals que miren també cap a altres oncògens i gens supressors de tumor que podrien tenir un paper similar en el desenvolupament de IA.

Mecanisme 5

La via de les cèl·lules al aguait

Hem vist que l'ablació d'andrògens amb el temps provoca que les cèl·lules no dependents d'andrògens pel creixement assumeixin el control del tumor i que aquest creixi d'una manera independent de les hormones. Alguns autors que investiguen sobre aquest mecanisme indiquen que la IA arriba perquè una subpoblació de les cèl·lules tumorals independents d'andrògens eren ja presents fins i tot abans que s'iniciés la teràpia supressora. Es conegut que hi ha cèl·lules mare epitelials entre les cèl·lules basals de la de pròstata, el que sempre s'havia elucubrat sobre quina era la seva funció i el seu significat; ara es creu, amb fonaments científics, que aquestes cèl·lules mare epitelials són independents d'andrògens i per tant aquesta subpoblació cel·lular les seves taxes de proliferació i mort no es veuen afectats per ablació d'andrògens. D'acord amb aquest model, si les cèl·lules mare epitelials es transformen i es converteixen en l'origen d'un càncer de pròstata, els següents esdeveniments que succeirien serien: en primer lloc, en presència d'andrògens, la majoria de la progènie de cèl·lules mare epitelials que s'haurien diferenciat en cèl·lules canceroses epitelials dependents d'andrògens comprendrien la major part del tumor; en segon lloc,

després de ablació d'andrògens, les cèl·lules dependents d'andrògens serien eliminades però no les independents d'andrògens.

Les cèl·lules mare epitelials malignes, que han estat a l'aguait en el fons tot el temps, seguirien sent viables; i aquestes cèl·lules mare epitelials malignes continuarien proliferant i en última instància ser la causa de la recaiguda de la malaltia com IA. És temptador considerar que els tumors de pròstata es resisteixen a l'apoptosi i proliferen mitjançant l'adopció de característiques de pròstata normals per cèl·lules/mare progenitores basals. Alguns treballs proporcionen evidència que dona suport a aquesta hipòtesi. S'arriba a la conclusió, que des de fa dècades era una hipòtesi plausible, que els càncers de pròstata contenen mescleres heterogènies de cèl·lules que varien en la seva dependència dels andrògens per al creixement i supervivència, fins i tot permet jugar en el concepte de que el Ca. de Pròstata pot tenir diversos orígens i per tant no tots són iguals, i que el tractament amb anti-andrògens proporciona una pressió selectiva que altera la composició numèrica relativa d'aquestes cèl·lules, el que condueix a augment dels càncers independents d'andrògens. Aquesta hipòtesi estableix paral·lelisme amb certs tipus de la leucèmia humana en que la recaiguda, tot i una teràpia eficaç, en que hi ha reducció de les cèl·lules malignes a nivells indetectables. Això passa perquè les cèl·lules mare que són resistents a la quimioteràpia, que està a l'aguait en la medul·la òssia, regeneren la població maligne. Cal encara, però, una major investigació.

Observacions finals

L'estudi de les vies per les quals es desenvolupa la IA ha donat lloc a un solapament fascinant entre els camps de l'Urologia, l'Endocrinologia i l'Oncologia. Les vies mostren com les cèl·lules malignes poden segrestar el sistema endocrí i desenvolupar vies de senyalització alternatives per subvertir la parada de creixement cel·lular controlat per l'ablació terapèutica d'andrògens. Sabem actualment que aquests cinc mecanismes no esgoten totes les possibilitats d'arribar a la hormona-independència, d'altres vies estan en projectes d'investigació molt incipient, però que sense cap dubte el futur mostrarà vies addicionals. També és possible, si no molt probable, que un sol càncer utilitzi diversos mecanismes, ja sigui per primera vegada o en una progressió d'etapes múltiples. L'èxit de la teràpia requerirà un enfocament individualista basat en el tipus de via o mecanisme que té activat cada cas. El tractament eficaç de la IA requerirà que el càncer de cada pacient sigui analitzat de manera personalitzada per poder dirigir una teràpia específica. Tals enfocaments ja estan sent desenvolupats, com exemple l'ús d'Herceptin per al tractament d'alguns càncers de pròstata en els quals *HER-2/neu* està hiperactivat com a causa d'independència hormonal. Noves dianes terapèutiques estan sent reconegudes. Anticipam que les mesures de diagnòstic i noves opcions terapèutiques addicionals dirigits de manera personalitzada seran aviat al nostre abast per frustrar el creixement de les cèl·lules canceroses de creixement no regulat. Sinó curats, cronificarem mitjançant teràpies alternatives i/o seqüencials, molts dels càncers.

Bibliografia recomanada

- Nature Reviews, 2001. Vol. I, (34-44).
- Brinkmann, A.O. et al. Mechanisms of androgen receptor activation and function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69:307-13.
- Ruijter, E. et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr. Rev.* 1999; 20:22-45.
- Marcelli, M. et al. Androgen receptor mutations in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000; 60:944-9.
- Buchanan, G. et al. Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7:1273-81.
- Gregory, C. W. et al. A mechanism for androgen receptor mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res.* 2001; 61:4315-9.
- Veldscholte, J. et al. The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to androgens. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 1992; 41:665-9.
- Zhao, X.Y. et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nature Med.* 2000; 6:703-6.