

Μηχανισμοί ανάπτυξης ορμονοαντοχής στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη

Η πρώτη παρατήρηση για την αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη έγινε το 1941 από τους Huggins και Hodges –και έτσι άλλαξε δραστικά ο τρόπος με τον οποίο αντιμετωπιζόταν μέχρι τότε η νόσος¹. Η διαπίστωση ότι τα καρκινικά κύτταρα υποστρέφουν όταν προκαλείται στέρηση ανδρογόνων, είτε μετά από χειρουργικό είτε μετά από φαρμακευτικό ευνουχισμό, αποτέλεσε τη βάση της θεραπείας για πολλές δεκαετίες. Ο φαρμακευτικός ευνουχισμός επιτυγχάνεται με τη χρήση οιστρογόνων, GnRH αγωνιστών και αντιανδρογόνων². Το κύριο σκέλος της θεραπείας γίνεται με την ενέσιμη μορφή των GnRH αγωνιστών, που συνεχίζεται ακόμα και όταν η νόσος περνά στο στάδιο της ορμονοαντοχής³.

Θεραπεία με στέρηση ανδρογόνων

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός αποτελεί σήμερα τη βάση στη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο ή μεταστάσεις κατά το χρόνο της διάγνωσης, καθώς και ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποτροπιάζουν μετά την αρχική θεραπεία. Η ευρεία χρήση του PSA και η πολιτική πρόληψης έχουν μειώσει τον αριθμό των ανδρών που κατά το χρόνο της διάγνωσης έχουν προχωρημένη νόσο, με αποτέλεσμα τη μείωση των θανάτων από τη νόσο⁴. Παρά τα παραπάνω ενθαρρυντικά στοιχεία έχει υπολογιστεί ότι το 40% των ασθενών με κλινικά εντοπισμένη νόσο θα υποτροπιάσουν μετά από την αρχική θεραπευτική επιλογή. Η βιοχημική υποτροπή υποδηλώνει ότι αφορά περίπου 50.000 άνδρες κάθε χρόνο και αποτελεί πλέον την πιο συνηθισμένη εκδήλωση του προχωρημένου αδενοκαρκινώματος του προστάτη⁵. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών έχει υποβληθεί σε ανδρογονικό αποκλεισμό σε προηγούμενο στάδιο της νόσου και έτσι κινδυνεύουν να εμφανίζουν ορμονοαντοχή πολύ πριν την ακτινοβολική πιστοποίηση της υποτροπής.

Πολλές μελέτες, παλαιότερες και σύγχρονες, έχουν αποδείξει την αξία του ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με προχωρημένη και μεταστατική νόσο. Η πρώτη μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη έγινε τη δεκαετία του 1960⁶. Η μετα-ανάλυση των στοιχείων έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ασθενών με τοπικά προχωρημένη και μεταστατική νόσο που είχαν λάβει 1mg/ημέρα διαιθυλιθιβεστρόλης, συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, χαμηλή (0,2mg) ή υψηλή (5mg) δόση διαιθυλιθιβεστρόλης⁷.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τον ανδρογονικό αποκλεισμό σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα προστάτη⁸. Παρατηρήθηκαν λιγότερες επιπλοκές από τη νόσο, όπως σκελετικές μεταστάσεις, παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού και αποφρακτική ουροπάθεια, σε ασθενείς που έλαβαν έγκαιρα ανδρογονικό αποκλεισμό. Η θεραπεία αυτή είναι συχνή επιλογή σε ασθενείς όπου απέτυχε η αρχική θεραπεία και η βιοχημική υποτροπή είναι το μόνο σημείο της νόσου⁹. Επιπλέον, πέρα από την εφαρμογή του σε μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, ο ανδρογονικός αποκλεισμός συχνά επιλέγεται και σε πρωιμότερο στάδιο της νόσου. Σε 98 τυχαία επιλεγμένους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες κατά το χρόνο της ριζικής προστατεκτομής έγινε σύγκριση της άμεσης έναρξης ανδρογονικού αποκλεισμού με τακτική παρακολούθηση μέχρι την πρόοδο της νόσου και προέκυψε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση¹⁰. Η μέση παρακολούθηση των ασθενών έφτασε τα 10 χρόνια. Σε αυτό το διάστημα, τα 2/3 των ασθενών που έλα-

βαν ανδρογονικό αποκλεισμό ήταν ζωντανοί, ενώ από τους υπό παρακολούθηση μόνο το 49%¹¹.

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός, παράλληλα με ριζική θεραπεία σε ασθενείς με προγνωστικά στοιχεία υψηλού κινδύνου κατά το χρόνο της διάγνωσης, θεωρείται η καταλληλότερη θεραπεία. Πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες απέδειξαν ότι υπάρχει συνοήλικό όφελος στην επιβίωση όταν συγκρίνεται η ακτινοβολία με το συνδυασμό ακτινοβολίας και ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο¹². Αποδείχτηκε, έτσι, ότι η έγκαιρη έναρξη της ορμονικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου βελτιώνει την επιβίωση.

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός είναι όμως και μια αποτελεσματική παρηγορική θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ακτινοβολία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχουν τοπική ή μεταστατική νόσο. Η πρώτη έναρξη της θεραπείας στοχεύει στο να καθυστερήσει ή να προηλάβει την πρόοδο της νόσου και των επιπλοκών της. Παρόλα αυτά, τα περισσότερα νεοπλασμάτα αναπτύσσονται ορμονοαντοχή¹³. Σε αυτό το σημείο οι δυνατότητες είναι περιορισμένες -και μέχρι πρόσφατα είχαν παρηγορικό χαρακτήρα. Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III απέδειξαν για πρώτη φορά βελτίωση στην επιβίωση από την εφαρμογή χημειοθεραπείας, σε ασθενείς με ορμονοαντοχή νόσο¹⁴. Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων αυτά τα νεοπλασμάτα επιβιώνουν παρά τη στέρηση ανδρογόνων είναι ένα πρώτο βήμα για την ανάπτυξη θεραπειών που θα μειώσουν τους θανάτους από αυτή την ασθένεια.

Πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης της ορμονοαντοχής

Επανενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα

Η παρατήρηση ότι το προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη εξελίσσεται σε ορμονοαντοχο και αναπτύσσει αντίσταση στον ανδρογονικό αποκλεισμό, οδήγησε σε αναθεώρηση του ενδιαφέροντος για το ρόλο των ανδρογόνων στην εξέλιξη και την πρόοδο της νόσου. Τα ανδρογόνα ασκούν την πλειοψηφία των βιοβιογικών τους δράσεων μέσω της σύνδεσης με τον ανδρογονικό υποδοχέα. Κατά τον ανδρογονικό αποκλεισμό, ο ανδρογονικός υποδοχέας εντοπίζεται στον πυρήνα του κυττάρου και συνεπώς η ενεργοποίηση της διαδικασίας ξεκινά όταν τα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό μειώνονται σημαντικά¹⁵. Ο πυρηνικός ανδρογονικός υποδοχέας παρατηρήθηκε σε κύτταρα COS μετά από θεραπεία με φλουταμίδη, αποδεικνύοντας ότι ο εντοπισμός στον πυρήνα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αντιανδρογόνο θεραπεία¹⁶. Πολλά γονίδια αλληλίζουν έκφραση μετά από τρεις μήνες ανδρογονικού αποκλεισμού.

Ανάμεσα σε αυτά είναι και γνωστοί στόχοι του ανδρογονικού υποδοχέα, όπως τα PSA (kallikrein [KLK] - 3) και KLK2¹⁷. Η έκφραση των γονιδίων των ορμονοαντοχων μεταστατικών νεοπλασμάτων είναι παραπλήσια με αυτή των ορμονοευαίσθητων όγκων, αλλά διαφέρουν από εκείνη των πρωτοπαθών όγκων που υποβάλλονται σε βραχυχρόνιο ανδρογονικό αποκλεισμό. Αυτό σημαίνει ότι η δυνατότητα του ανδρογονικού υποδοχέα να αποστέλλει σήματα επανενεργοποιείται

Γ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ, Μ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

Ουρολογική Κλινική, 417 ΝΙΜΤΣ

στους ορμονοάντοχους όγκους. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο ανδρογονικός υποδοχέας ενεργοποιείται, κατά την ανάπτυξη της ορμονοαντοχής, είναι ο πολλαπλασιασμός του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα, μεταλλάξεις στην φωσφορυλίωση του γονιδίου, μεταλλάξεις, ενεργοποίηση της ορμονοαντοχής μέσω άλλων οδών και μεταβολές στη δράση των ρυθμιστών του γονιδίου. Οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να συμβούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό.

Ενίσχυση του γονιδίου και αυξημένα επίπεδα του ανδρογονικού υποδοχέα

Πιστεύεται ότι 20-30% των ορμονοάντοχων καρκινωμάτων εμφανίζουν ενίσχυση του γονιδίου του ανδρογονικού υποδοχέα¹⁸. Τα επίπεδα του PSA εμφανίζονται σημαντικά χαμηλότερα σε ορμονοάντοχους, συγκριτικά με ορμονοευαίσθητους, όγκους. Υψηλή έκφραση του ανδρογονικού υποδοχέα χωρίς ενίσχυση του γονιδίου παρατηρήθηκε στο 35% των όγκων, γεγονός που σημαίνει ότι εναλλακτικοί μηχανισμοί, όπως η φωσφορυλίωση, προωθούν την ανάπτυξη της ορμονοαντοχής¹⁹. Η ενίσχυση του ανδρογονικού υποδοχέα με την αυξημένη έκφραση σχετίζεται σημαντικά με ορισμένα αδενοκαρκινώματα. Η πρόκληση προστατικού αδενοκαρκινώματος σε επίμυες σχετίστηκε με την υπερέκφραση του ανδρογονικού υποδοχέα, αλλά και με την έλλειψη μεταστατικού δυναμικού²⁰. Αντίθετα, η υπερέκφραση του ανδρογονικού υποδοχέα στην κυτταροσειρά LAPC4 προωθεί την εμφάνιση ορμονοάντοχων κλώνων²¹.

Επομένως η αποτελεσματικότητα της αυξημένης έκφρασης του ανδρογονικού υποδοχέα στη μετάλλαξη σε μεταστατική νόσο εξαρτάται από την προηγούμενη κατάσταση του καρκινικού κυττάρου. Η σταθερότητα των πρωτεϊνών και η φωσφορυλίωση του ανδρογονικού υποδοχέα είναι εναλλακτικοί μηχανισμοί αύξησης της δράσης του ανδρογονικού υποδοχέα. Σε όγκους CWR22 και κυτταρικές σειρές που απομονώθηκαν από προστατικά αδενοκαρκινώματα παρατηρήθηκε ότι η σταθερότητα του ανδρογονικού υποδοχέα αυξήθηκε 2-4 φορές σε σχέση με ορμονοευαίσθητους όγκους και ότι η σταθερότητά του σχετίζεται με την αυξημένη διαφοροποίηση που επάγεται από τα πολύ χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων²².

Ο ανδρογονικός υποδοχέας σταθεροποιείται και προφυλάσσεται από την πρωτεόλυση, όταν φωσφορυλιώνεται στις βάσεις 80, 93, και 641, και ενεργοποιείται η μεταγραφή, όταν φωσφορυλιώνονται οι βάσεις 213, 506, και 650. Η φωσφορυλίωση του ανδρογονικού υποδοχέα από την κινάση ευαίσθητοποιεί τον ανδρογονικό υποδοχέα σε χαμηλά επίπεδα διϋδροτεστοστερόνης, οιστρογόνων ή αντιανδρογόνων¹⁹.

Μεταλλάξεις του ανδρογονικού υποδοχέα

Οι μεταλλάξεις διευκολύνουν την επανενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα από άλλες στεροειδείς ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες. Το γεγονός αυτό αρχικά παρατηρήθηκε σε κύτταρα LNCaP, όπου μια αντικατάσταση θειονίνης σε αλανίνη στη θέση

877 (T877A) του ανδρογονικού υποδοχέα προκάλεσε ενεργοποίηση ενός γονιδίου ρυθμιστή μετά από έκθεση σε προγεστερόνη, εστραδιόλη, ή υδροξυφλουταμίδη²³. Η αντικατάσταση ιστιδίνης από τυροσίνη στη θέση 874 (H874Y) σε κύτταρα της σειράς CWR22 οδήγησε σε μεγαλύτερη ανταπόκριση στην εστραδιόλη, στην προγεστερόνη, στην υδροξυφλουταμίδη -και στην δεϋδροεπιανδροστερόνη από τον ανδρογονικό υποδοχέα²⁴.

Η μετάλλαξη T877A παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό, πράγμα που μπορεί να σημαίνει ότι μερικές μεταλλάξεις προκαλούνται από την έκθεση στη φλουταμίδη²⁵. Σε μια μελέτη απόσυρσης αντιανδρογόνων, η συχνότητα εντοπισμού των μεταλλάξεων του ανδρογονικού υποδοχέα ήταν ανεξάρτητη από το χρόνο έκθεσης σε βικαλουταμίδη ή φλουταμίδη²⁶. Επίσης, η αντικατάσταση γλουταμικού οξέος από γλυκίνη στη θέση 231 (E231G) οδήγησε στην εμφάνιση PIN, αδενοκαρκινώματος και μεταστάσεων σε επίμυες²⁷.

Ανάπτυξη του ορμονοάντοχου αδενοκαρκινώματος του προστάτη

Έχει δημιουργηθεί συνοπτικός κατάλογος μεταλλάξεων του ανδρογονικού υποδοχέα, στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη και σε σύνδρομα απευαισθητοποίησης των ανδρογόνων²⁸. Περίπου 85 μεταλλάξεις του ανδρογονικού υποδοχέα έχουν βρεθεί στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη. Οι περισσότερες αφορούν σε αντικατάσταση μιας βάσης, λόγω σωματικής -παρά γενετικής- μετάλλαξης. Οι σωματικές μεταλλάξεις στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη εντοπίζονται σε 6 περιοχές-στόχους: δύο στο άκρο N (βάσεις 54-92 και 253-282) και τέσσερις στην περιοχή σύνδεσης (βάσεις 654-689, 688-721, 723-738 και 867-917)²⁹. Πολλές από αυτές τις μεταλλάξεις έχουν αναπαράχθει στο εργαστήριο και απομένει να αποσαφηνισθεί ο ρόλος τους στην ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα, σαν ανταπόκριση σε διάφορους αγωνιστές ή στη δημιουργία περιβάλλοντος ανάπτυξης κατά την δημιουργία ορμονοαντοχής.

Μεταβολές της δράσης των ρυθμιστών του ανδρογονικού υποδοχέα

Αυξημένη δράση του ενεργοποιητή του ανδρογονικού υποδοχέα μπορεί να συμβεί μέσω μεταβολής της δράσης των ρυθμιστών του. Η έκφραση του αντιγραφικού παράγοντα (TIF2) και του ενεργοποιητή του στεροειδικού υποδοχέα βρέθηκαν αυξημένες σε υποτροπές όγκων της σειράς CWR22. Η ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα ως ανταπόκριση στην υπερέκφραση του TIF2 οδήγησε σε υπερευαίσθησία στη χορήγηση ανδροστενδιόνης, εστραδιόλης, προγεστερόνης και διϋδροτεστοστερόνης³⁰. Η βικαλουταμίδη δρα ως αγωνιστής στα κύτταρα LAPC4 που υπερεκφράζουν τον ανδρογονικό υποδοχέα μέσω της διαφοροποιημένης δράσης της πολυμεράσης II, του υποδοχέα στεροειδών και του πυρηνικού υποδοχέα για την έκφραση του PSA. Ο A70 ήταν ο πρώτος ενεργοποιητής του ανδρογονικού υποδοχέα που ανακαλύφθηκε και αυξάνει τη σταθερότητα και τη δράση του μέσω της υδροξυφλουταμίδης, της κυπροστερόνης και της βικαλουταμίδης³¹. Επίσης, ο ενεργοποιητής ARA55 αυξάνει τη μεταγρα-

φική ικανότητα παρουσία της εστραδιόλης και της υδροξυφλουταμίδης³². Άλλα γονίδια που ρυθμίζουν τη δράση του ανδρογονικού υποδοχέα είναι τα CBP, Tip60, ARA55, ARA54, gelsolin, Stat3, και RAC3³³. Τέλος, το p300 μπορεί να ρυθμίσει τα γονίδια που εξαρτώνται από την παρουσία ανδρογόνων σε απουσία ή χαμηλή πυκνότητα ανδρογόνων στα τελικά στάδια της νόσου³⁴. Οι πρωτεΐνες Foxa1 και Foxa2 ανήκουν σε μια οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων που παίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση των ηπατικών και εντερικών γονιδίων. Η πρωτεΐνη Foxa1 εκφράζεται στα κύτταρα LNCaP and PC-3, ενώ η Foxa2 μόνο στα PC-3. Επιπλέον, η πρωτεΐνη Foxa2 ρυθμίζει τον παράγοντα που παράγει το PSA ανεξάρτητα από τον ανδρογονικό υποδοχέα. Η πρωτεΐνη Foxa1 εκφράζεται στα αδενοκαρκινώματα του προστάτη ανεξάρτητα από το Gleason score, ενώ η Foxa2 ανιχνεύεται μόνο σε νευροενδοκρινικά μικροκυτταρικά καρκινώματα και αδενοακρινώματα υψηλού Gleason³⁵. Συνεπώς, η ρύθμιση της πρωτεΐνης Foxa2 στα γονίδια φαίνεται ότι συνδέεται με την πρόοδο των νεοπλασμάτων προς την ορμονοαντοχή. Συνοπτικά, ο συνδυασμός της δράσης μορίων που είτε προάγουν είτε καταστέλλουν την έκφραση και τη λειτουργία του ανδρογονικού υποδοχέα έχουν σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης των ανταγωνιστών του. Ο κατάλληλος των μορίων με παρόμοια δράση αυξάνεται συνεχώς, αλλά η δράση τους στην πρόοδο της νόσου δεν έχει διερευνηθεί πλήρως³⁶.

Ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα

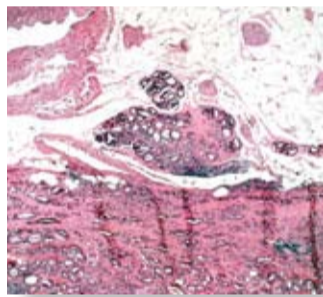
Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι υποδοχείς ανεξάρτητοι από εκείνους των στεροειδών μπορούν να ενεργοποιηθούν σε ένα περιβάλλον όπου υπάρχει εξάρτηση από τα ανδρογόνα. Υπερέκφραση ή ενίσχυση του γονιδίου HER2/neu παρατηρήθηκε σε ορισμένους ασθενείς, ενώ σε άλλους που δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα στον ορό από το εξωκυτταρικό τμήμα του³⁷. Σε απουσία διϋδροτεστοστερόνης, η υπερέκφραση του HER2/neu διέληθε την αναστολή ανάπτυξης σε κύτταρα LNCaP και αύξησε την παραγωγή του PSA. Στα κύτταρα LAPC-4, το γονίδιο HER2/neu ενεργοποιεί την παραγωγή του PSA όταν απουσιάζουν τα ανδρογόνα -και αυτό σημαίνει ότι το συγκεκριμένο γονίδιο θα μπορούσε να αντικαταστήσει τα ανδρογόνα και να προάγει την ανάπτυξη του όγκου. Χαρακτηριστικό είναι ότι η βικαλουταμίδη δεν μπορεί να αναστείλει τη δράση του γονιδίου και συνεπώς η συγκεκριμένη οδός είναι ανεξάρτητη από την περιοχική σύνδεση του μορίου. Μια εναλλακτική οδός δράσης του HER2/neu για την αύξηση του PSA είναι μέσω της κίνησης MAP. Η ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα γίνεται μέσω φωσφορυλίωσης του N άκρου, επιβεβαιώνοντας ότι η δράση του HER2/neu είναι ανεξάρτητη από την περιοχική σύνδεση και ότι ο συγκεκριμένος μηχανισμός είναι σημαντικός στην ανάπτυξη του ορμονοαντοχού καρκίνου.

Ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα μέσω της κίνησης Akt είναι μια ακόμα οδός που δεν εξαρτάται από την περιοχική σύνδεση του μορίου. Το γεγονός αυτό έχει επιβεβαιωθεί και στα κύτταρα LNCaP όπου αυξήθηκε σημαντικά ο όγκος³⁸. Αυξητικοί παράγοντες, όπως οι insulin-like growth factor 1 (IGF-1), epidermal growth factor και keratinocyte growth factor μπορούν να ενεργοποιήσουν την μεταγραφή του γονιδίου του PSA. Η δράση αυτή αναστέλλεται από τη βικαλουταμίδη³⁹. Η δράση του IGF-1 εξαρτάται από το συνδεδεμένο τμήμα του μορίου του ανδρογονικού υποδοχέα. Παλαιότερα μάλιστα βρέθηκε ότι άνδρες με αυξημένα επίπεδα του IGF-1 στο αίμα είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αδενοκαρκίνωμα στον προστάτη. Δεν έχει

αποσαφηνισθεί πάντως αν υπάρχει άμεση δράση στον ανδρογονικό υποδοχέα ή αν υπάρχει έμμεσος μηχανισμός.

Τα πρωτοπαθή αλληλά και τα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα του προστάτη περιέχουν έναν υποπληθυσμό νευροενδοκρινικών κυττάρων που δεν επηρεάζονται από τον ανδρογονικό αποκλεισμό⁴⁰. Αν και η παρουσία νευροενδοκρινικών κυττάρων στα αδενοκαρκινώματα του προστάτη είναι συχνή -και τα μεταστατικά νεοπλασμάτα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση έχουν φτωχή πρόγνωση- η λειτουργία των εκκριτικών πεπτιδίων και αμινών δεν είναι ξεκαθαρισμένη⁴¹. Η εμφύτευση νευροενδοκρινικών κυττάρων από προστάτικό αδενοκαρκίνωμα σε πειραματόζωα οδήγησε σε αύξηση του PSA, της έκφρασης του ανδρογονικού υποδοχέα και του μεγέθους του όγκου. Συνοδικά φάνηκε ότι τα νευροενδοκρινικά κύτταρα εκκρίνουν παράγοντες που προωθούν την επιβίωση και τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και τη δράση του ανδρογονικού υποδοχέα κατά την στέρωση των ανδρογόνων.

Αρχέγονα καρκινικά κύτταρα



Ο φαρμακευτικός ευνοχισμός επιτυγχάνεται με τη χρήση οιστρογόνων, GnRH αγωνιστών και αντιανδρογόνων. Το κύριο σκέλος της θεραπείας γίνεται με την ενέσιμη μορφή των GnRH αγωνιστών, που συνεχίζεται ακόμα και όταν η νόσος περνά στο στάδιο της ορμονοαντοχής.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα προέρχονται από ένα πολυδύναμο κύτταρο που διέρχεται πολλαπλές γενετικές μεταβολές κατά το μακρύ βίο του⁴². Η μοίρα ενός καρκινικού κυττάρου εξαρτάται από ένα συνδυασμό γενετικών μεταλλάξεων και μεταβολών της έκφρασης των γονιδίων που συμβαίνουν κατά την εξέλιξη του νεοπλασμάτος. Κατά μια άλλη άποψη, κατά τη συνεχή διαφοροποίηση, η παύση της ωρίμανσης επηρεάζει την ανάπτυξη του κακόηθους δυναμικού⁴³. Στη φυσιολογική ανάπτυξη, τα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη εισέρχονται στο μεσέγχυμα κατά τη μορφογένεση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, κύτταρα με την ίδια μετάλλαξη μπορεί να παρουσιάσουν διαφορετική συμπεριφορά ως προς την επιθετικότητα και το βαθμό κακοήθειας. Επομένως, ο συνδυασμός των ειδικών κυτταρικών σταδίων στα οποία συμβαίνουν οι μεταλλάξεις μπορεί να ευθύνεται για την ποικιλομορφία του προστάτικού αδενοκαρκινώματος.

Τα αρχέγονα προστάτικά κύτταρα πιστεύεται ότι απονίπτουν στη βασική μεμβράνη⁴⁴. Η πιο σημαντική απόδειξη προέρχεται από τους μύες όπου η έλλειψη ανδρογόνων οδηγεί το 90% των επιθηλιακών κυττάρων σε απόπτωση, χωρίς να επηρεάζει τη βασική μεμβράνη⁴⁵. Η υποκατάσταση με ανδρογόνα οδηγεί τα πολυδύναμα κύτταρα σε ενίσχυση και επανέρχεται ο πληθυσμός των προστάτικών κυττάρων με βασικά, αδενικά και νευροενδοκρινικά επιθηλιακά κύτταρα⁴⁶. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα προέρχονται από έναν κοινό πρόγονο, αν και πιστεύεται ότι μπορεί να προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία κατά την εμβρυογένεση⁴⁷. Ο ρόλος των βασικών κυττάρων στην ανάπτυξη του προστάτη απέδειξε ότι το p63 είναι απαραίτητο στη διαφοροποίηση των βασικών κυττάρων, αλλά δεν είναι απαραίτητο στη διαφοροποίηση προς αδενικά ή νευροενδοκρινικά επιθηλιακά κύτταρα⁴⁸.

Πολλές μελέτες είχαν σαν αντικείμενο την

αναγνώριση ή την απομόνωση αρχέγονων κυττάρων από δείγματα νεοπλασμάτων. Η απουσία του p27kip1, ενός αναστολέα του κυτταρικού κύκλου, έχει πιστοποιηθεί σε δείγματα υψηλού PIN, πρωτοπαθών όγκων και διηθημένων λεμφαδένων. Τα προγονικά κύτταρα του προστάτη φαίνεται ότι εκφράζουν επιθηλιακούς κυτταρικούς δείκτες, όπως οι κυτοκερατίνες CK5, CK14, CK8, CK18, CK19 και τα p63 και GSTpi⁴⁹.

Οπωσδήποτε απαιτούνται πολλές περισσότερες έρευνες για να αναγνωριστούν τα αρχέγονα προστάτικά κύτταρα. Μόρια της κυτταρικής επιφάνειας και εξετάσεις δημιουργίας αποικιών έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των αρχέγονων προστάτικών κυττάρων σε καλλιέργειες. Κύτταρα από την περιοχή της βάσης απομώθηκαν με τη χρήση αντισωμάτων έναντι του επιφανειακού δείκτη CD44⁵⁰. Μέσα σε αυτόν τον πληθυσμό, μόνο τα κύτταρα που εξέφραζαν την α2-integrin ενεργοποίησαν τα αδένια για την παραγωγή PSA και όξινης προστάτικής φωσφατάσης.

Αν και τα βασικά κύτταρα που πολλαπλα-

-κατείνης οδηγεί σε ελάττωση της έκφρασης της καντχερίνης και αποσταθεροποίηση των διακυτταρίων δεσμών⁵⁵. Η απώλεια της E-καντχερίνης σε πολλαπλά νεοπλασμάτα συνδέεται με τη μετάπτωση σε επιθετικότερες μορφές⁵⁶. Η πρωτεΐνη TWIST υπερεκφράζεται στο 90% των προστάτικών αδενοκαρκινωμάτων και υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης συνδέονται με υψηλό Gleason score⁵⁷.

Ο περιορισμός της έκφρασης του TWIST στα ορμονοάντοχα κύτταρα των καρκινικών σειρών DU-145 και PC-3 είχε σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της διηθητικότητας και της μεταναστευτικότητας. Σε κλινικό επίπεδο, μια θεραπεία που θα μείωνε την έκφραση του TWIST θα οδηγούσε στην εμφάνιση ενός λιγότερο επιθετικού φαινότυπου, που θα ήταν ευαίσθητος σε χημειοθεραπείες δεύτερης γραμμής. Το PSA είναι μια πρωτεάση που εκκρίνεται από τα φυσιολογικά και τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και χρησιμοποιείται σαν καρκινικός δείκτης του αδενοκαρκινώματος του προστάτη, στον ορό του αίματος. Το εξωγενές PSA καθώς και η υπερέκφραση του KLK4 έχουν σαν αποτέλεσμα τη μεσεγχυματογενή μετάπλαση των κυττάρων, αλλά δεν μεταβάλλουν το μεταστατικό δυναμικό⁵⁸. Η μεσεγχυματογενής μετάπλαση παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ποικιλομορφία που προάγει την τοπική επέκταση καθώς και τη μετάσταση. Οι παράγοντες που ελέγχουν αυτή τη διαδικασία μπορούν να γίνουν στόχοι για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών, που θα στοχεύουν την πρόληψη των μεταστάσεων.

Συμπεράσματα

Το προχωρημένο και μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη παραμένει ένα επιθετικό νεόπλασμα. Αν και ο ανδρογονικός αποκλεισμός παραμένει η πλέον αποτελεσματική θεραπεία, οι περιορισμοί της αποτελεσματικότητάς του έχουν διαπιστωθεί για πάνω από μισό αιώνα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ορμονοαντοχή καταλήγουν από τη νόσο τους.

Η αποσαφήνιση των μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα και η κατανόηση μηχανισμών, όπως η εμφάνιση των αρχέγονων κυττάρων ή των EMT κυττάρων, θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπειών. Με δεδομένο ότι η ορμονοαντοχή μπορεί να αναπτυχθεί μέσω πολλαπλών μηχανισμών, είναι αντιληπτό ότι πραγματική πρόοδος όσον αφορά στην επιβίωση θα βασιστεί σε συνδυασμό θεραπειών, σχεδιασμένων να καλύψουν κάθε μηχανισμό ανάπτυξης ορμονοαντοχής.

Βιβλιογραφία

- Huggins C, Hodges CV. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1:293-7.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294:238-44.
- Chang SS, Benson MC, Campbell SC et al. Society of Urologic Oncology position statement: redefining the management of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103:11-21.
- Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62(Suppl 1):3-12.
- Ward JF, Mouli JW. Treating the biochemical recurrence of prostate cancer after definitive primary therapy. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4:38-44.
- The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124:1011-7.
- Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32:1126-30.
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997; 79:235-46.
- Mouli JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171:1141-7.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in

- men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1781-8.
11. Messing EM. Re: disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003; 170:1955-6.
 12. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:821-7.
 13. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgenrefractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1488-90.
 14. Petrylak DP. The current role of chemotherapy in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2005; 65(Suppl):3-7.
 15. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:34-45.
 16. Kempainen JA, Lane MV, Sar M et al. Androgen receptor phosphorylation, turnover, nuclear transport, and transcriptional activation. Specificity for steroids and antihormones. *J Biol Chem* 1992; 267:968-74.
 17. Holzbeierlein J, Lal P, LaTulippe E et al. Gene expression analysis of human prostate carcinoma during hormonal therapy identifies androgen-responsive genes and mechanisms of therapy resistance. *Am J Pathol* 2004; 164:217-27.
 18. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3550-5.
 19. Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 1: modifications to the androgen receptor. *BJU Int* 2005; 95:1320-6.
 20. Stanbrough M, Leav I, Kwan PW et al. Prostatic intraepithelial neoplasia in mice expressing an androgen receptor transgene in prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10823-8.
 21. Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10:33-9.
 22. Gregory CW, Johnson RT Jr, Mohler JL et al. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001; 61:2892-8.
 23. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG et al. Amutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:534-40.
 24. Tan J, Sharief Y, Hamil KG et al. Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells. *Mol Endocrinol* 1997; 11:450-9.
 25. Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res* 1999; 59:2511-5.
 26. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 2003; 21:2673-8.
 27. Han G, Buchanan G, Iltmann M et al. Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:1151-6.
 28. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 2004; 23:527-33.
 29. Buchanan G, Greenberg NM, Scher HI et al. Collocation of androgen receptor gene mutations in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1273-81.
 30. Gregory CW, He B, Johnson RT et al. A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res* 2001; 61:4315-9.
 31. Miyamoto H, Yeh S, Wilding G et al. Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:7379-84.
 32. Fujimoto N, Yeh S, Kang HY et al. Cloning and characterization of androgen receptor coactivator, ARA55, in human prostate. *J Biol Chem* 1999; 274:8316-21.
 33. Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 2: androgen-receptor cofactors and bypass pathways. *BJU Int* 2005; 95:1327-35.
 34. Debes JD, Comuzzi B, Schmidt LJ et al. p300 regulates androgen receptor-independent expression of prostate-specific antigen in prostate cancer cells treated chronically with interleukin-6. *Cancer Res* 2005; 65:5965-73.
 35. Mirosevich J, Gao N, Gupta A et al. The expression and role of Foxa proteins in prostate cancer. *Prostate* 2006; 66(10):1013-28.
 36. Wang L, Hsu CL, Chang C. Androgen receptor corepressors: an overview. *Prostate* 2005; 63:117-30.
 37. Craft N, Shostak Y, Carey M et al. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999; 5:280-5.
 38. Graff JR, Konicek BW, McNulty AM et al. Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. *J Biol Chem* 2000; 275:24500-5.
 39. Cullig Z, Hobisch A, Cronauer MV et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res* 1994; 54:5474-8.
 40. Jin RJ, Wang Y, Masumori N et al. NE-10 neuroendocrine cancer promotes the LNCaP xenograft growth in castrated mice. *Cancer Res* 2004; 64:5489-95.
 41. Vashchenko N, Abrahamsson PA. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities. *Eur Urol* 2005; 47:147-55.
 42. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-11.
 43. Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest* 1994; 70:6-22.
 44. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989; 2:33-50.
 45. De Marzo AM, Meeker AK, Epstein JI et al. Prostate stem cell compartments: expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in normal, hyperplastic, and neoplastic cells. *Am J Pathol* 1998; 153:911-9.
 46. Rumpold H, Heinrich E, Untergasser G et al. Neuroendocrine differentiation of human prostatic primary epithelial cells in vitro. *Prostate* 2002; 53:101-8.
 47. Aumuller G, Leonhardt M, Janssen M et al. Neurogenic origin of human prostate endocrine cells. *Urology* 1999; 53:1041-8.
 48. Kurita T, Medina RT, Mills AA et al. Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development* 2004; 131:4955-64.
 49. Wang Y, Hayward S, Cao M et al. Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation* 2001; 68: 270-9.
 50. Collins AT, Habib FK, Maitland NJ et al. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. *J Cell Sci* 2001; 114:3865-72.
 51. Hudson DL, O'Hare M, Watt FM et al. Proliferative heterogeneity in the human prostate: evidence for epithelial stem cells. *Lab Invest* 2000; 80:1243-50.
 52. Huss WJ, Gray DR, Greenberg NM et al. Breast cancer resistance protein-mediated efflux of androgen in putative benign and malignant prostate stem cells. *Cancer Res* 2005; 65:6640-50.
 53. Gotzmann J, Mikula M, Eger A et al. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis. *Mutat Res* 2004; 566:9-20.
 54. Garrod D, Chidgey M, North A. Desmosomes: differentiation, development, dynamics and disease. *Curr Opin Cell Biol* 1996; 8:670-8.
 55. Wijnhoven BP, Dirjens WN, Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br J Surg* 2000; 87:992-1005.
 56. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; 392:190-3.
 57. Kwok WK, Ling MT, Lee TW et al. Up-regulation of TWIST in prostate cancer and its implication as a therapeutic target. *Cancer Res* 2005; 65: 5153-62.
 58. Veveris-Lowe TL, Lawrence MG, Collard RL et al. Kallikrein 4 (hK4) and prostate-specific antigen (PSA) are associated with the loss of E-cadherin and an epithelial-mesenchymal transition (EMT)-like effect in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:631-43.