

Papel de la prolactina en el cáncer de próstata

Mendoza-Romo MÁ,¹ García-Peña E.²



■ RESUMEN

El cáncer de próstata es en la actualidad el cáncer que se diagnostica con más frecuencia en varones y ocupa el segundo lugar en muerte atribuible a cáncer en el ese género. La próstata es un órgano hormonodependiente que para su desarrollo, crecimiento y diferenciación depende de muchos factores, de los cuales dos son los más importantes, los andrógenos y la prolactina. Este artículo refiere el papel de la prolactina y el del receptor de andrógenos en el desarrollo de la enfermedad maligna prostática. También se detiene en otras vías que actúan por separado. En tiempos recientes se descubrió la interrelación intracelular de estas dos vías, lo que podría ayudar al esclarecimiento del tan poco entendido cáncer hormonorrefractario, así como para dar pautas a nuevas formas de tratamiento. El entendimiento de estas vías de señalización parece de gran relevancia y es motivo de esta revisión.

Palabras clave: prolactina, cáncer de próstata, STAT-5, receptor de andrógenos, México.

■ ABSTRACT

Prostate cancer (CaP) is presently the most frequently diagnosed cancer and represents the second cause of death from the disease in men. The prostate is a hormone-dependent organ and the most important factors in its development, growth and differentiation are androgens and prolactin. This article describes the role of prolactin (PRL) and the androgen receptor (AR) in the development of CaP along with other channels which act separately. The interrelation between PRL and the AR has recently been discovered on a cellular level and potentially will help explain the little-understood hormone-refractory cancer as well as providing new forms of treatment. The authors consider it important to understand these signaling channels and thus were motivated to write this review.

Key words: prolactin, prostate cancer, STAT 5, androgen receptor.

1 Médico Endocrinólogo, Coordinación Delegacional de Investigación en Salud, IMSS. San Luis Potosí, México. 2 Médico Residente de Cirugía, Centro Investigación Educativa y Formación Docente.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Mendoza Romo. V. Carranza 1080, Col. Centro, C.P. 78000. San Luis Potosí, SLP. Teléfono: (01) 444 811 3646.

■ DATOS ACTUALES DE RELEVANCIA

A menudo, los trastornos endocrinológicos y urológicos se correlacionan, como por ejemplo la litiasis y el cáncer de próstata.¹

La incidencia mundial de cáncer de próstata varía en forma considerable desde 8 hasta 103 casos por 100 000 habitantes así como su mortalidad, desde 2 hasta 32 por 100 000 habitantes. En México, la incidencia es de 23 casos por 100 000 habitantes y la mortalidad de 7 casos por 100 000 habitantes, lo que de manera proporcional corresponde a 30.4% anual de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata. Por su parte, en el mundo se observa una mortalidad desde 8.7% en Estados Unidos hasta 46.5% en Malasia, que a grandes rasgos ubica a México por arriba de la media de mortalidad.^{2,3}

En Europa se diagnostican cerca de 2.6 millones de nuevos casos de cáncer al año y el cáncer de próstata constituye 11% de todos los cánceres en varones, así como 9% de todas las causas de cáncer en la Unión Europea.⁴

En Estados Unidos, el cáncer de próstata es el tumor más frecuente en el varón y representa 25% del total de casos nuevos de todos los cánceres y el segundo lugar como causa de muerte atribuible a cáncer, por lo que alrededor de 1 de cada 6 varones en Estados Unidos será diagnosticado con cáncer de próstata y 1 de cada 34 fallecerá por esa causa. Gracias al tamizaje temprano del paciente, ha disminuido la incidencia a 1.6% por año desde 1990-2005.³

En México, el cáncer es la segunda causa de muerte y el cáncer de próstata representa el segundo lugar en frecuencia, precedido por el de pulmón.⁵

■ LA PRÓSTATA COMO ÓRGANO ENDOCRINO

Cerca de las 10 semanas de gestación, la estructura ductal de la próstata proviene del tejido epitelial del seno urogenital y es llevada dentro del mesénquima presente justo por debajo de la vejiga.⁶

La próstata es una glándula compuesta por tejido tubuloinfundibular, en el cual se encuentran las células epiteliales organizadas en una zona basal y una apical. Las primeras muestran diferenciación moderada y contienen cantidades variables de receptores de andrógenos y poca producción de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés), mientras que las apicales están bien diferenciadas y siempre son positivas a los receptores de andrógenos y a la producción de PSA.

Desde el punto de vista anatómico se identifican tres zonas: la zona periférica, que corresponde a 70% del volumen de la próstata adulta joven, la zona central, que abarca 25%, y la zona de transición, que corresponde al 5% restante. Se sabe que 70% de los carcinomas

de próstata se originan en la zona periférica, 10% a 20% en la zona de transición y 5% a 10% en la zona central.⁷

El 95% de los cánceres de próstata corresponde a adenocarcinomas que crecen en la región acinar y cerca de la región ductal. Otros tipos histológicos incluyen los carcinomas acinar intratubular, ductal, de células pequeñas, o de patrón cirrótico, mucinoso, y al cáncer parecido a células renales.

Los cánceres de células pequeñas tienen características neuroendocrinas que se pueden diferenciar por marcadores como la enolasa, la sinaptofisina y la cromogranina A.⁸

La clasificación histológica del cáncer de próstata se hace con base en la escala de Gleason, la cual evalúa el grado de arquitectura bajo un aumento 10x y 40x. Se distinguen cinco patrones de crecimiento, desde los bien diferenciados hasta los pobremente diferenciados, donde el patrón 1 corresponde a los bien diferenciados, con formación glandular discreta, y el patrón 5 a los mal diferenciados con pérdida de la arquitectura glandular. El resultado del índice de Gleason se obtiene de la suma de los dos patrones de crecimiento predominantes en la biopsia con valores desde 2 hasta 10. Esta escala también tiene fines pronósticos, y así los tumores con Gleason menor de 7 tienen mejor pronóstico, y los que suman más de 8 tienen peor pronóstico.^{9,10}

De los factores de riesgo para el cáncer de próstata la edad es el más importante, y la herencia parece ocupar un lugar destacado en este contexto. Si dos o más familiares de primer grado están afectados, el riesgo se incrementa 5 a 11 veces (algunas de estas alteraciones se encuentran en los genes RNASEL, MSR-1, AR, CYP-17, SDR-5A2, así como alteraciones somáticas de GSTP-1, NKX-3.1, PTEN, CDKN-18, AR).¹¹

En series de autopsias, se ha encontrado cáncer en 0, 5, 10, 41 y 63% de varones de la tercera, cuarta, quinta y séptima décadas, respectivamente.¹² Esto contrasta con la incidencia clínica del cáncer de próstata (CaP), lo que sugiere que hay factores exógenos que afectan la progresión del llamado cáncer de próstata latente al clínico.

Los carcinógenos más importantes de la dieta son abundante en las carnes rojas, en especial cuando la carne se cocina a altas temperaturas, lo que produce la formación de aminas aromáticas heterocíclicas (PhIP). La dieta baja en vitamina E, el selenio y los isoflavinoídes, que actuarían como factores protectores, también son factores bien estudiados. También se ha descrito que altos niveles de licopeno, procedentes de la ingesta de tomates, reducen el riesgo de cáncer de próstata.¹¹

Como es bien sabido, la próstata como otros órganos sexuales accesorios reciben estimulación durante su desarrollo, mantenimiento y función secretora a

través de ciertas hormonas y factores de crecimiento. Entre ellos, la principal es la testosterona, que debe convertirse en la próstata en dihidrotestosterona (DHT) por medio de la reductasa alfa-5, la cual contribuye a su crecimiento y desarrollo.

Desde 1955, Grayhack descubrió que es necesaria la intervención de la prolactina para la formación completa de la glándula; en ratones con inhibición de prolactina durante el desarrollo embrionario, sólo se desarrolla 80% de la próstata.¹³

Es importante para la comprensión del cáncer de próstata hormonorrefractario y diseminado la relación entre el receptor de andrógenos y las vías de señalización producidas por la prolactina. Lo anterior está dando pie a la generación de protocolos de investigación de tratamientos con antiprolapctinémicos^{14,15} y otros tratamientos a nivel genómico en busca de mejorar la supervivencia frente a este tipo de cánceres.

Ello justifica el desarrollo breve de los tópicos antes descritos, para ver más adelante su relación final.¹⁶

■ PAPEL DE LA PROLACTINA EN LA PRÓSTATA

La prolactina es una hormona producida por la hipófisis anterior en las células del lactotropo, y su gen localizado en el cromosoma 6¹⁷ parece provenir del mismo gen de la hormona del crecimiento (GH) y del lactógeno placentario (PLH) por su gran homología con ellas.¹⁸ La prolactina es un polipéptido de 199 aminoácidos que contiene tres puentes disulfuro y circula en varios tamaños: monomérico (pequeña), dimérico (grande) y en formas poliméricas (grande-grande). La forma monomérica es la más bioactiva.¹⁹

Dentro de la próstata, la prolactina actúa tras unirse a su receptor, el cual pertenece a la superfamilia de los receptores de citocinas 1 y se localiza en el cromosoma 5; además posee dos dominios que se encuentran separados en la forma de reposo y que una vez unida la prolactina se homodimerizan. De esta forma se produce la señalización intracelular por medio de la vía de las cinasas JAK-STAT.^{20,21}

Una vez que la prolactina se une a su receptor, que posee actividad de cinasa de tirosina, se fosforila a JAK-2 y a STAT-1, 3, 5a y b; en un paso ulterior se forman dímeros de STAT-5a/b y se translocan al núcleo para actuar sobre los motivos de DNA, que a su vez activan las secuencias promotoras de la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células prostáticas, ya sean células prostáticas normales como malignas (Imagen 1).^{21,22}

En la adaptación de las células cancerosas a la falta de hormonas intervienen dos mecanismos importantes: el primero es el de la amplificación y mutación del

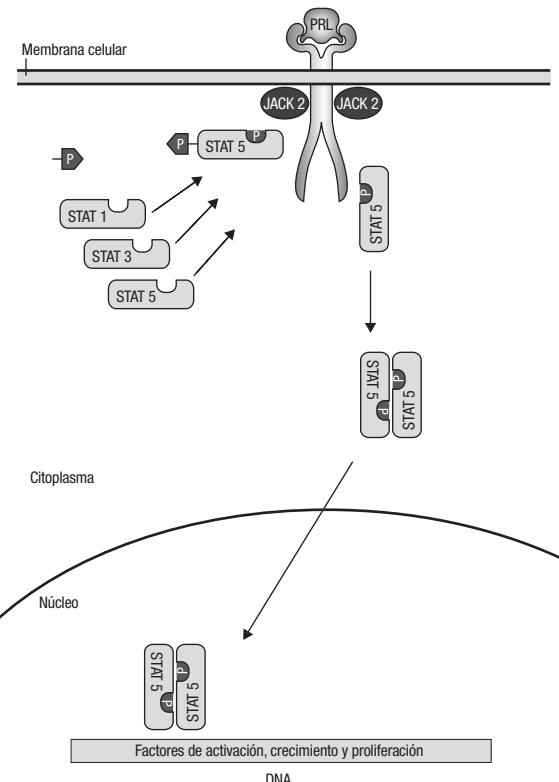


Imagen 1. Señalización de la prolactina. Una vez que la prolactina se une sobre su receptor, que posee actividad de cinasa de tirosina, se fosforila a JAK-2 y a STAT-1, 3, 5a y b, luego se forman dímeros de STAT-5a/b y se translocan al núcleo para actuar sobre los motivos de DNA que activarán secuencias promotoras de la proliferación, diferenciación y supervivencia.

receptor de andrógenos y el segundo, el de la activación de las vías de señalización (proteincinasa (JAK-2-STAT-5a/b) por hormonas peptídicas (prolactina).^{23,24}

Si bien están muy poco entendido los mecanismos moleculares que promueven la progresión del cáncer de próstata hormonorrefractario y la enfermedad diseminada, parecer ser critico el papel que desempeña la prolactina, sobre todo en estos tipos.

Existe evidencia significativa de que hay acción paracrina y sobre todo autocrina de la prolactina, es decir que hay producción endógena prostática de prolactina, y se ha demostrado que en tumores de próstata de alto grado hay sobreexpresión de receptores de prolactina (Imagen 1).²⁵

■ RECEPTOR DE ANDRÓGENOS PROSTÁTICOS

Los andrógenos actúan a través del receptor de andrógenos y se requieren para el desarrollo y función de la

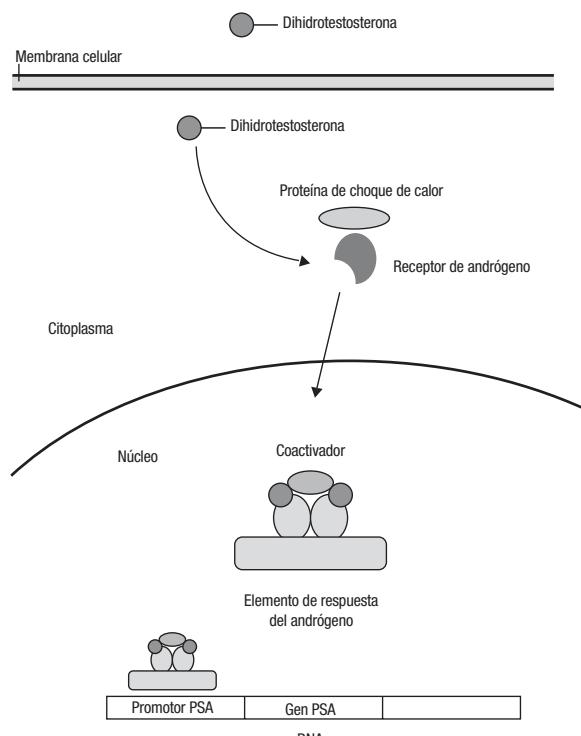


Imagen 2. Señalización de la dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona ejerce su acción al unirse a su receptor en el citoplasma, al que fosforila y después es transportado al núcleo, donde ejerce su acción transcripcional tras unirse a su cofactor y al elemento de respuesta al andrógeno para la proliferación, diferenciación y supervivencia prostática.

próstata. Se puede considerar un eje hipotálamo-hipófisis-gónada-próstata, ya que al producirse LHRH se sintetiza FSH y LH, que a su vez actúan en las células de Leydig para que produzcan testosterona. Ésta se transporta a la próstata, donde la reductasa alfa-5 la convierte en dihidrotestosterona, que es un metabolito más activo. Ambas ejercen su acción al unirse a su receptor en el citoplasma, al que fosforilan, para después transportarse al núcleo, donde ejercen su acción transcripcional cuando se unen a su cofactor y al elemento de respuesta al andrógeno para la proliferación, diferenciación y supervivencia prostática.²⁶ Este mecanismo también interviene en la producción de antígeno prostático específico (PSA) (Imagen 2).²⁷

El recién descrito no es el único mecanismo por el cual se activa el receptor de andrógenos, que también puede ser fosforilado, es decir activado por medio de otras vías intracelulares, como la de las cinasas Smad/Akt/MAPK producidas por TGF-, IL-6 e IGF-I.²⁸

Como se menciona más adelante, también su actividad se ve influenciada por vías intracelulares producidas por la prolactina, aunque esto sólo ocurre en células prostáticas normales.

Existen alrededor de 50 mutaciones del gen del receptor de andrógenos que dan lugar a una actividad hormonal desmesurada y descontrolada del receptor o bien a su inactivación incompleta (Imagen 2).²⁸

■ FUNCIÓN DE STAT-5 A/B EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El STAT-5 es uno de los siete miembros de la familia de factores de transcripción STAT y consiste en dos proteínas distintas pero con alta homología de 94 kDa (STAT-5a) y de 92 Kd (STAT-5b).²⁹

El STAT-5 a/b es el producto de la fosforilación del STAT-5 a y b por medio de JAK un vez que la prolactina se une a su receptor, y es de suma importancia el papel que juega en el cáncer de próstata, sobre todo en el hormonorrefractario. Se ha demostrado que la actividad de STAT-5a/b está incrementada hasta en 65% en las células cancerosas independientes de andrógeno, como lo demostró en su estudio Tommi J y colaboradores. El autor construyó un vector de adenovirus que da por resultado la pérdida del sitio de activación transcripcional de STAT-5a, lo que bloquea de manera efectiva la acción tanto de STAT-5a como de 5b, una situación que a su vez induce la apoptosis en las células cancerosas.²⁴

Se ha demostrado la utilidad de STAT-5a/b como predictor de tumores de alto grado y de recurrencia.³⁰

■ INTERRELACIÓN DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN (STAT-5A/B Y AR)

Como se menciona antes por separado, la acción e importancia que tienen el STAT 5 y el receptor de andrógenos (AR) en el papel que juegan en el desarrollo del cáncer de próstata y además su relevancia clínica en el hormonorrefractario se ha comprobado evidencia de que ambas vías, tanto la de prolactina como la de los andrógenos, tienen un punto final en común. Estos datos fueron detallados en un estudio realizado por Shyh-Han Tan y colaboradores.¹⁶

En ese estudio se demostró que STAT-5a/b y la secuencia del gen AR interactúan tanto en forma indirecta como directa. Se demostró que AR incrementa la actividad transcripcional de STAT-5a/b así como su translocación intranuclear en las células cancerosas, y lo contrario también es cierto, es decir que en presencia de STAT-5a/b se incrementa la actividad transcripcional de AR así como su translocación al núcleo. Todavía resulta más interesante la interacción física entre ambos que da por resultado un complejo nuevo con actividad transcripcional (Imagen 3).¹⁶

■ USO CLÍNICO

Está descrito en años previos el uso de antiprolactinélicos, en especial bromocriptina, para el tratamiento del

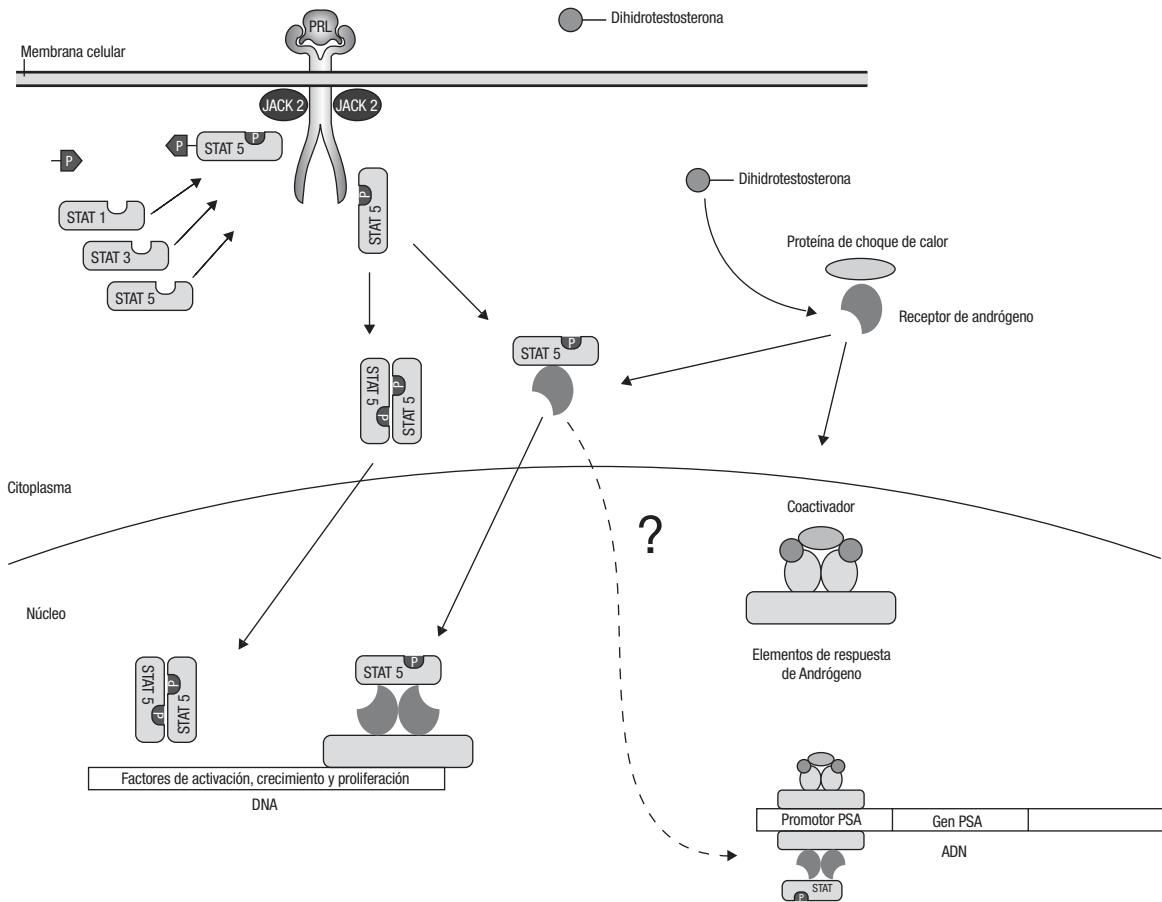


Imagen 3. Interrelación de vías de señalización. Una vez formados los productos STAT-5b, éste se une con el receptor de andrógenos y forman un complejo nuevo que se transloca al núcleo y activa las secuencias de activación, diferenciación y proliferación celular prostática sin necesidad de que la dihidrotestosterona se una al receptor de andrógenos. No se sabe si también por este mecanismo se produciría PSA.

CaP independiente de andrógeno con resultados poco satisfactorios.^{14,31}

En la actualidad se han creado terapias genómicas en busca de la reducción de mediadores intracelulares clave y una de las más importantes se dirige a la familia STAT, tanto a STAT-3 como a STAT-5. Para el caso de STAT-3, se han desarrollado técnicas que introducen sondas de DNA que acaban por acoplarse al DNA celular durante la replicación, lo que se traduce en un efecto final inhibitorio directo de STAT-3, lo que produce apoptosis.³² Se han desarrollado sondas de DNA que se introducen al genoma y generan productos de STAT-5b sin sitios catabólicos.³³

En fecha reciente se recurrió al uso de c7Me-IEITC (etiltiocianato), una sustancia que disminuye las vías intracelulares reguladas por cinasas prooncogénicas así como factores de transcripción (STAT-3, IKK y NF- B), que causa una rápida pérdida del potencial de membrana

mitocondrial, la inactivación de PARP-1 y la activación consiguiente de las caspasas. Este medicamento se ha probado tanto en cáncer de ovario como en el neuroblastoma con resultados prometedores, pero con gran cantidad de efectos secundarios.³⁴ Sin embargo, no se ha hecho uso de este medicamento en el cáncer de próstata, donde por las características antes descritas podría ser útil, al menos en teoría.

■ CONCLUSIONES

El descubrimiento del nuevo complejo STAT-5-AR podría identificarse en pacientes con cáncer de próstata y crear nuevas líneas de tratamiento en aquellos pacientes en que resulte positivo.

La prolactina parece jugar un papel importante en el cáncer de próstata, sobre todo en los tumores hormonorrefractarios.

Se han desarrollado terapias genómicas para la inhibición de estos complejos (STAT-3, 5), así como el bloqueo de múltiples vías de señalización intracelular y la activación de otras con el uso de etiltiocinato.

Finalmente, falta desarrollar estudios de este tipo de terapias aplicadas en humanos y, en el caso del etiltiocianato, su uso en pacientes con cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza M, Ramírez M, Aguilar J. Características y manejo de la urolitiasis en pacientes que acuden a un hospital general. *Med Interna Mex* 2001;6(6):292-5.
2. World Health Organization, Measurement and Health Information, Diciembre 2004. <http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodg-bbdeathdalyestimates.xls>, 28 de Octubre de 2009.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Yongping H. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
4. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-51.
5. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer, Edición 2007, pp. 1-3.
6. Shapiro E, Steinher MS. The embryology and development of the prostate. En: Lepor H (ed.): *Prostatic diseases*. Philadelphia, WB Saunders Co., 2000:1-16.
7. Wein AJ, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Anatomy*. Elsevier. Philadelphia, PA, EUA, Campbell-Walsh Urology 9th ed. 2007;(Cap. 1).
8. Zelefsky M, Eastham J, Sartor O, Kantoff P. Cancer of genitourinary systems. En: De Vita, Hellman & Rosenberg's (eds.): *Cancer. Principles & practice of oncology*. 8th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008:1393-1452.
9. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111(1):58-64.
10. Gleason DF. Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer. *NCI Monogr* 1988;7:15.
11. Nelson W, De Marzo A, Isaacs W. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366-81.
12. Saks WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8:439-43.
13. Grayhack J, Bunce P, Kearns J, Scott W. Influence of the pituitary on prostatic response to androgen in the rat. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955;96(4):154-63.
14. Horti J, Figg WD, Weinberger B, Kohler D, Sartor O. A phase II of bromocriptine in patients with androgen-independent prostate cancer. *Oncol Rep* 1998;5(4):893-6.
15. Lissoni P, Mandalà M, Giani L, Malugani F, et al. Efficacy of bromocriptine in the treatment of metastatic breast cancer and prostate cancer related. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21(5):405-8.
16. Shyh-Han Tan, Dagvadorj A, Shen F, Gu L, Liao Z, et al. Transcription factor Stat5 synergizes with androgen receptor prostate cancer cells. *Cancer Res* 2008;68(1):236-48.
17. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981;212:815-6.
18. Miller WL, Eberhardt NL. Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocr Rev* 1983;4:97-130.
19. Cooke NE, Coit Ó, Shine J, Baxter JD, Martial JA. Human prolactin: cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J Biol Chem* 1981;256:4007-16.
20. Bole-Feysot H, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly P. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signals, transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998;19(3):225-68.
21. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991;12:235-51.
22. Han Y, Watling D, Rogers NC, Stark GR. Jak2 and Stat5, but not Jak1 and Stat1, are required for prolactin-induced b-lactoglobulin transcription. *Mol Endocrinol* 1997;11:1180-118.
23. Walsh P, DeWeese T, Eisenberger M. Localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2696-705.
24. Li H, Ahonen T, Alanan K, Xie J, LeBaron M, et al. Activation of signal transducer and activation of transcription 5 in human prostate cancer is associated with high histological grade. *Cancer Res* 2004;64:4774-82.
25. Dagvadorj A, Collins S, Jomain J, Abdulghani J, Karras J. Autocrine prolactin promotes prostate cancer cell growth via janus kinase-2-signal transducer and activator of transcription-5a/b signalling pathway. *Endocrinology* 2007;148(7):3089-101.
26. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor (AR) co-regulators: an overview. *Endocr Rev* 2002;23:175-200.
27. Yeung F, Li X, Ellett J, Trapman J, et al. Regions of prostate-specific antigen (PSA) promoter confer androgen-independent expression of PSA in prostate cancer cells. *JBC* 2002;75(52):40846-55.
28. Heilein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2002;25(2):276-308.
29. Darnell JE Jr. STATS and gene regulation. *Science* 1997; 12: 277 (5332): 1630-5.
30. Li H, Zhang L, Glass A, Zellweger T. Activation of signal transducer and activator of transcription-5 in prostate cancer predicts early recurrence. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5863-8.
31. Lissoni P, Mandalà M, Giani L, Malugani F. Efficacy of bromocriptine in the treatment of metastatic breast cancer and prostate cancer-related hyperprolactinemia. *Neuro Endocrinol Lett* 2000;21(5):405-8.
32. Barton B, Karras J, Murphy T, Barton A, Huang H. Signal transducer and activator of transcription activation in prostate cancer: direct STAT3 induces apoptosis in prostate cancer lines. *Mol Cancer Ther* 2004;3(1):11-20.
33. Kazansky A, Spencer D, Greenberg N. Activation of signal transducer and activator of transcription 5 is required for progression of autochthonous prostate cancer: evidence from the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate system. *Cancer Res* 2003;63:8757-62.
34. Singha B, Lancea T, Kimb K, Shawd S, Brardb L A novel indole ethyl isothiocyanate (7Me-IEITC) with antiproliferative and pro-apoptotic effects on platinum-resistant human ovarian cancer cells1. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2):240-9.