

# Inflamación y cáncer de próstata: implicaciones biológicas y posible utilidad clínica

Niradiz Reyes<sup>1</sup>, Óscar Correa<sup>1</sup>

## RESUMEN

El cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea que afecta con mayor frecuencia a los hombres en todo el mundo. Existe evidencia que señala un papel de la inflamación crónica en el desarrollo de distintas neoplasias en humanos, entre ellas el cáncer de próstata. Esta asociación fue sugerida hace mucho tiempo por la observación de infiltrados en muestras de tejido prostático de pacientes con cáncer y, más recientemente, por los altos niveles de citocinas proinflamatorias en el suero de pacientes con esta enfermedad. Muchos estudios han determinado la asociación de ciertos polimorfismos de base única en genes asociados a inflamación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata. En los últimos años se han descrito los efectos de moléculas inflamatorias sobre el comportamiento biológico de esta neoplasia; se destacan entre ellos el potencial de inducir la proliferación de células cancerígenas y la des-diferenciación de células del estroma. La influencia de la inflamación en el desarrollo y avance del cáncer de próstata se ha convertido en un asunto de interés debido al potencial diagnóstico y terapéutico de su uso. Se espera que en el futuro una mejor comprensión biológica de esta asociación lleve a una explotación práctica de su utilidad clínica.

## PALABRAS CLAVE

*Citocinas; Inflamación; Neoplasias de la Próstata; Quimiocinas*

## SUMMARY

### **Inflammation and prostate cancer: Biological implications and clinical usefulness**

Worldwide, prostate cancer is the non-cutaneous neoplasm that most frequently affects men. Recent evidence demonstrates a role for chronic inflammation in the development of different cancer types in humans, including prostate cancer. This association was suggested long ago by the observation of inflammatory infiltrates in tissue samples from patients with prostate cancer. More recently it has been supported by high levels of circulating pro-inflammatory cytokines in serum of patients with this disease. Multiple studies have found association between certain single nucleotide polymorphisms in genes associated with inflammation, and the risk of developing prostate cancer. In the last few years, the effects of inflammatory molecules on the

---

<sup>1</sup> Grupo de Genética y Biología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.  
Correspondencia: Niradiz Reyes; nreyes@unicartagena.edu.co

Recibido: abril 25 de 2013

Aceptado: julio 08 de 2013

behavior of this disease have been described; among them, the potential to induce cancer cell proliferation and dedifferentiation of stromal cells. The influence of inflammation in the development and progression of prostatic cancer has become a topic of interest because of the potential use in diagnosis and therapy. It is expected that a better biological understanding of the mechanisms underlying this association may lead to a practical exploitation of its clinical usefulness.

## KEY WORDS

*Cytokines; Chemokines; Inflammation; Prostatic Neoplasias*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia no cutánea más frecuente de los hombres en todo el mundo (1,2). Tiene un amplio rango de comportamiento biológico, que plantea un reto para los médicos en cuanto a la identificación y tratamiento tanto de sus formas más agresivas como de las más lentas y silenciosas (3). Aunque la mortalidad por este cáncer ha disminuido en las últimas décadas en algunos países europeos (4), en Estados Unidos (2) e incluso en países latinoamericanos (5), su incidencia ha aumentado rápidamente en el mismo período, influenciada por el diagnóstico temprano mediante la cuantificación del antígeno específico de la próstata (PSA, por la sigla en inglés de *Prostatic Specific Antigen*) en hombres con sintomatología o sin ella y por la detección casual en cirugía del cáncer latente (6); se calcula que en Estados Unidos se diagnosticará en 2013 un total de 238.590 casos nuevos de cáncer de próstata, con 29.720 muertes relacionadas con ellos (1,7). Esta neoplasia se encuentra fuertemente asociada a la edad: el 75% de los diagnósticos se hacen en hombres mayores de 65 años (1), por lo cual se ha planteado que cambios inherentes o adquiridos en el metabolismo celular y que suceden con el transcurrir del tiempo puedan influir en su desarrollo (8). Se ha visto que otros factores están relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata, entre ellos: la dieta, la historia familiar, la raza y los carcinógenos ambientales (1,8,9).

El papel de la inflamación en las enfermedades de la próstata se sugirió tiempo atrás teniendo como evidencia la infiltración de la glándula por células inflamatorias

en pacientes con cáncer o hiperplasia prostática benigna (HPB) (10); más recientemente han ido en aumento otras evidencias principalmente moleculares (10-13). De forma interesante, se ha documentado que la inflamación en la próstata por lo general se presenta en las zonas de transición y periférica (14), que son las predilectas para la aparición de la hiperplasia benigna y el cáncer, respectivamente (2). Se ha documentado que las células prostáticas pueden, por sí mismas, mediar una reacción inflamatoria, porque expresan receptores de tipo *Toll*, cuya activación puede inducir la producción de citocinas proinflamatorias (15). En conjunto, linfocitos T y células prostáticas, tanto estromales como epiteliales, secretan mayor cantidad de citocinas proinflamatorias, quimiocinas de tipo CXC y sus receptores en tejidos de HPB y CaP que en el tejido prostático normal (16). Entre los mecanismos con el potencial para desencadenar la inflamación en la próstata se han descrito las infecciones de transmisión sexual y las del tracto urinario, así como sustancias químicas o agentes físicos intraluminales (11).

Uno de los aspectos que hace atractiva la relación entre inflamación y cáncer de próstata es la posibilidad de aprovecharla desde los puntos de vista diagnóstico, pronóstico y terapéutico (10,17). Hasta la fecha se han utilizado varios marcadores de inflamación para hacer el diagnóstico inicial y diferencial entre los estadios de la enfermedad (18,19), mientras que algunos estudios se han enfocado en el pronóstico tomando como base la agresividad tumoral y la progresión a metástasis (20,21), y algunos correlacionan ciertos polimorfismos de base única (SNP, por la sigla en inglés de *single nucleotide polymorphisms*) con el riesgo de desarrollar este cáncer (22-24), en tanto que otros han intentado evaluar los efectos de medidas antiinflamatorias en el CaP (25).

La presente revisión se enfoca en describir los hallazgos recientes que apoyan un rol de la inflamación en la etiología del cáncer de próstata; se incluyen estudios recientes de asociación epidemiológica, las posibles implicaciones de dicha asociación en la biología tumoral de esta neoplasia y, finalmente, sus aplicaciones clínicas potenciales.

## ROL DE LA INFLAMACIÓN EN LA ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Se ha descrito que la inflamación prostática puede ser de causa infecciosa o deberse a factores no infecciosos,

principalmente al daño químico o físico del epitelio por el reflujo urinario, factores de la dietas y *disruptores* endocrinos, entre otros (11,13,26).

La evaluación de la asociación entre múltiples etiologías infecciosas de la prostatitis y el CaP ha sido motivo de investigación muy activa en los últimos años (27-29). La prostatitis aguda debida a infecciones de transmisión sexual (ITS) es infrecuente en la actualidad; sin embargo, son frecuentes las infecciones subclínicas de la próstata (11). En la búsqueda de la etiología de las infecciones prostáticas se han utilizado diferentes metodologías, que han permitido detectar diversos microorganismos tanto en el fluido como en el tejido prostático (11-13). También, mediante técnicas serológicas (30), se han encontrado asociaciones significativas entre la seropositividad para diversos virus, bacterias y protozoarios y el CaP (11,30,31). Además, bacterias no relacionadas con ITS, como *Escherichia coli* y *Propionibacterium acnes*, también han sido implicadas en la etiología infecciosa de la inflamación crónica de la próstata (13). Con el fin de determinar la presencia de *P. acnes* en muestras de tejido prostático de pacientes con diagnóstico de CaP Fassi Fehri y colaboradores (32) hicieron un estudio identificando el microorganismo mediante inmunofluorescencia *in situ* y tipificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En dicho estudio se detectó esta bacteria en 58 de 71 muestras de tejido prostático canceroso, mientras que no se la encontró en tejido prostático sano; se evidenció además que la carga bacteriana varió ampliamente entre las distintas muestras, y que no hubo asociación entre la presencia de *P. acnes* y el puntaje Gleason de los CaP (32). Estudios como este evidencian los esfuerzos para identificar los agentes infecciosos que puedan estar relacionados con la inflamación crónica observada comúnmente en la próstata de los pacientes con cáncer y que pueden estar asociados con esta neoplasia (33).

Aparte de los agentes infecciosos, se ha sugerido que ciertos factores tales como las grasas de la dieta (34) y compuestos como el amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridina (PhIP), que se encuentra en carnes asadas, contribuyen a la carcinogénesis de la próstata (13), en un complejo proceso que parece estar precedido por la inflamación crónica seguida por cambios proliferativos (34,35). No obstante estos hallazgos, obtenidos principalmente en modelos

animales, los estudios epidemiológicos no muestran asociación entre el consumo de estos compuestos y el riesgo de CaP (36,37). La irritación química ocasionada por el reflujo urinario es otro de los factores que han sido involucrados en la etiología de la inflamación prostática, porque se ha descrito que los cristales de ácido úrico son capaces de activar el complejo proteico NALP3-inflamasoma que participa en la respuesta inmune innata e inflamatoria mediante la detección de señales de peligro tanto exógenas como endógenas (12). La tabla 1 presenta una síntesis de los factores proinflamatorios que han sido implicados en la etiología del CaP

## **INFLAMACIÓN PROSTÁTICA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

Uno de los aspectos más importantes en cuanto a la inflamación prostática es que no existe un marcador específico de la misma (38), razón por la cual su asociación con el CaP se basó inicialmente en el hallazgo de células inflamatorias dentro del tejido prostático obtenido de pacientes con cáncer (10). Posteriormente los estudios de asociación epidemiológica han intentado asociar marcadores relacionados de forma general con la respuesta inflamatoria con el riesgo de CaP (19,20). En la actualidad muchos grupos están interesados en determinar cuáles son las moléculas generadas como parte de la reacción inflamatoria que coexiste con esta neoplasia y qué clases de interacciones celulares son las que la mantienen. A continuación se describen resultados recientes de estudios de asociación epidemiológica entre la inflamación y el CaP

### **Detección de citocinas y reactantes de fase aguda**

La falta de marcadores específicos de inflamación prostática ha llevado a muchos investigadores a preguntarse si existe un perfil de expresión diferencial de citocinas proinflamatorias en el tejido del CaP (39) y si tal expresión está relacionada con otros parámetros diagnósticos de esta neoplasia (40). Estudios hechos mediante inmunohistoquímica y *western blot* han permitido determinar la expresión de citocinas proinflamatorias en el tejido prostático sano, la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el CaP (41); se ha encontrado que la expresión de citocinas se correlaciona con el nivel sérico de PSA y se identificaron

perfiles específicos de expresión de citocinas para cada enfermedad. Además, se ha determinado que pacientes con CaP metastásico presentan niveles séricos elevados de IL-6, lo que ha acrecentado el interés en investigar este asunto (42). Al parecer, la IL-6 facilita la progresión del CaP a la independencia de andrógenos mediante la transactivación del receptor de estos, además de que las vías de señalización de

esta citocina cooperan con las del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-IR) en el microambiente prostático para promover la génesis del tumor y la progresión hacia la agresividad (43). Esta citocina es una de las más estudiadas en el contexto de la inflamación y el CaP debido a las implicaciones sobre la biología tumoral y su potencial utilidad clínica (42,44).

**Tabla 1. Factores inflamatorios implicados en la etiología del cáncer de próstata**

Origen	Tipo de factor	Agente implicado
Infeccioso	Bacterias (ITS)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
		<i>Chlamydia trachomatis</i>
		<i>Treponema pallidum</i>
	Bacterias	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Propionibacterium acnes</i>
Protozoos (ITS)	<i>Trichomonas vaginalis</i>	
No infeccioso	Virus	Virus del papiloma humano 16,18 y 33
		Virus herpes simplex-2
		Virus herpes humano 8
		Virus xenotrópico de la leucemia murina
No infeccioso	De la dieta	PhIP
	Intraluminales	Cristales de ácido úrico
	Disruptores endocrinos	Cuerpos amiláceos
		Estrógenos
		3β-HSD

ITS: infección de transmisión sexual.

PhIP: amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b] piridina.

3β-HSD: 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa/isomerasa tipo 1

También se han detectado en distintos estadios de la enfermedad otras citocinas, tales como IL-4, IL-7, IL-15 (19,42), y algunas proteínas de unión a estas (IL-18BP, entre otras) (45). Y el Factor de Crecimiento Tumoral-β (TGF-β) se ha encontrado sobreexpresado en tejido de CaP (46) y expresado diferencialmente en líneas celulares de CaP de rata con distintos potenciales metastásicos (47); además, se ha demostrado que produce fibroplasia e inflamación que involucra ganglios nerviosos y vasos en

la próstata (46). Estudios *in vitro* han mostrado que las células estromales prostáticas pueden expresar CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3 e IL-8 en respuesta a IL-1 secretada por células epiteliales de la próstata (16); ello sugiere que tales interacciones podrían contribuir a la inflamación en la próstata y a la progresión a etapas tempranas de la formación del CaP. Estos resultados sugieren que la expresión de citocinas juega un papel importante en la biología del CaP.

## Polimorfismos de genes asociados a inflamación

El primer locus génico asociado al CaP fue denominado locus 1 de cáncer de próstata hereditario, cuyo alelo candidato fue *RNASEL* (48,49). Después de este se ha asociado a otros genes con el CaP, aunque con menor importancia dada su baja frecuencia en la población de riesgo (2). El objetivo de estos estudios ha sido la identificación de genes asociados a la susceptibilidad hereditaria al CaP y de genes en las células cancerosas que presentan mutaciones somáticas sugestivas de que la infección o la inflamación de la próstata tienen un papel en la carcinogénesis de la misma (9). Abunda la literatura referente a estos últimos, que describe en algunos casos asociaciones positivas entre la portación de alelos y el riesgo de CaP (50-52), mientras que en otros no se encuentra asociación (53,54) y en algunos otros se muestran como factores de resistencia (55). Es así como en el estudio de Balistreri y colaboradores (55) se analizó la frecuencia alélica de la delección *CCR-5Δ32* en pacientes con CaP y en individuos centenarios (que representan un modelo humano libre de enfermedad) y se encontró que *CCR-5Δ32* estaba sobre-representado en los centenarios y subrepresentado en los pacientes con CaP, lo que sugirió su papel como factor de resistencia. Cabe resaltar que este fue un estudio piloto de una población pequeña, por lo que sus resultados no se pueden generalizar.

En cuanto a los estudios en los que se ha logrado determinar asociación entre la portación de ciertos alelos y el riesgo de CaP, se destacan los resultados de Amirian y colaboradores (50), quienes mediante un estudio de casos y controles evaluaron la asociación de 14 SNP en cinco genes de la vía del ácido araquidónico: *PTGS2*, *PTGES2*, *ALOX5*, *ALOX5AP* y *LTA4H*. En dicho estudio se determinó que el genotipo TC de *LTA4H* rs1978331 era protector para el CaP, mientras que el genotipo GG de *PTGES2* rs10987883 estaba asociado con un aumento en el riesgo de CaP en individuos no obesos. Otro estudio reciente encontró que SNP en los genes *IL-4* (rs2243228), *IL-6ST* (rs11574783), *PTGS2* (rs6685280) y *STAT3* (rs12949918) se encuentran asociados significativamente e independientemente con susceptibilidad al CaP, y tres SNP adicionales (*AKT1* [rs1130214], *PIK3R1* [rs251408] y *STAT3* [rs3809758]) lo están con CaP agresivo (51). Por su parte, en un estudio en el que se incluyeron tres

grupos étnicos (caucásicos, hispanos y afroamericanos), se evaluaron SNP en los genes *MSR1*, *ELAC2*, y *RNASEL* para asociación con el riesgo de desarrollar esta neoplasia (56). De forma notoria, se encontró que las variantes en *RNASEL* presentaron el efecto más fuerte sobre el riesgo de CaP en el grupo de hispanos, mientras que en afroamericanos un SNP en *MSR1* presentó una asociación significativa con el riesgo de la enfermedad; se obtuvieron más variantes asociadas en el grupo de caucásicos: *MSR1* y *ELAC2* confieren el mayor riesgo de CaP, y rs11545302 *ELAC2* presentó el efecto principal independiente de otros SNP.

Por otra parte, durante los procesos de inflamación crónica se produce ciclooxigenasa-2 (*COX-2*), y aunque las células prostáticas normales no expresan niveles significativos de tal sustancia (10), en el CaP se ha informado una sobreexpresión de esta molécula, lo cual se ha relacionado con una disminución de la tasa apoptótica y aumento de la angiogénesis (57). Además, una serie de SNP en el gen *COX-2* se encuentra asociada al riesgo de CaP (24). Pese a esto, los resultados respecto a la expresión de *COX-2* en CaP son conflictivos, con algunos informes en los que su expresión es muy baja o ausente (58). La expresión de *COX-2* puede aumentar el potencial carcinógeno de las células porque esta enzima puede oxidar los procarcinógenos a carcinógenos, aumentar el crecimiento celular y disminuir la apoptosis y la respuesta inmune a células cancerosas, entre otras acciones (10). Por esto las terapias de inhibición de la *COX-2* se han convertido en uno de los blancos moleculares del tratamiento del CaP (17,58).

## IMPLICACIONES DE LA INFLAMACIÓN EN LA GÉNESIS Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

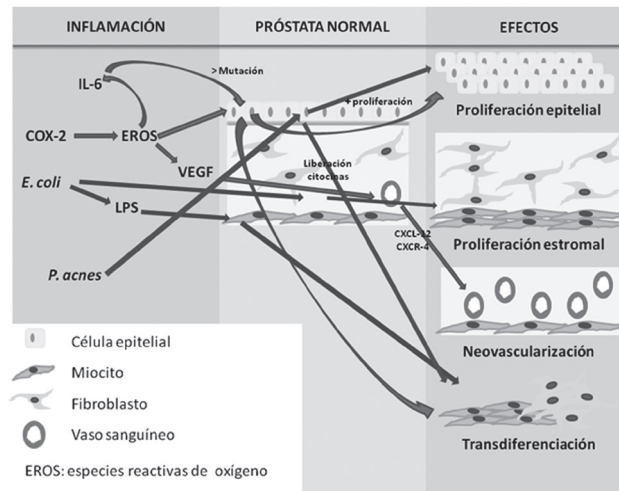
La observación de infiltrados inflamatorios en las muestras de tejido de CaP fue el factor desencadenante de la serie de estudios encaminados a determinar la asociación entre la inflamación y este cáncer (10). Las interacciones celulares que tienen lugar en el tejido canceroso son complejas (15,16,59); por una parte, las células epiteliales por sí mismas producen citocinas y quimiocinas (60), que sirven de factores quimioatrayentes para leucocitos y fibroblastos presentes en el estroma, lo que se ha demostrado en distintos tipos de cáncer. Los fibroblastos con la inducción de inflamación tumoral (61) y los leucocitos como reguladores del

proceso metastásico (62) son factores importante en el comportamiento biológico tumoral en el CaP. Estas interacciones son bidireccionales: en ellas los fibroblastos del estroma tienen el potencial de modular las propiedades quimiotácticas de las células del epitelio prostático, y los leucocitos infiltrantes promueven la proliferación de las líneas celulares de epitelio de próstata transformadas (60).

Como ya se ha mencionado, la IL-6 tiene un papel protagónico en el CaP. Esta citocina tiene múltiples implicaciones en la carcinogénesis de la próstata; se ha determinado que regula la expresión del receptor androgénico (63), con implicaciones sobre el crecimiento de líneas celulares de CaP (42). Por otra parte, diversos estudios han descrito que los niveles de las quimiocinas IL-8, CXCL-12 y CCL-2 aumentan con la progresión del CaP lo cual está apoyado por estudios que demuestran la mayor expresión de IL-8 y sus receptores en tumores de alto grado según la clasificación de Gleason; la ubicación de estas quimiocinas es controversial, pues algunos estudios consideran que se expresan sobre células neuroendocrinas, y otros, que lo hacen en las células epiteliales (64). La IL-8 induce sobreexpresión de CXCR-7 lo que promueve el crecimiento y la proliferación de células de CaP; esta última se logra por una vía asociada con el EGFR (65). La progresión tumoral de este tipo de cáncer ha sido asociada a la expresión

de ciertas quimiocinas y sus receptores: se encuentra que los tumores más agresivos presentan niveles altos de CXCR1, CXCR2 y CXCR4 y que este último, además, está asociado con CaP metastásico (64).

Radhakrishnan y colaboradores (66), con base en el hallazgo previo de asociación entre CaP metastásico y PSA con altos niveles séricos de TNF- $\alpha$ , evaluaron el papel de esta citocina en el potencial metastásico de líneas celulares de CaP. Encontraron que el TNF- $\alpha$  produjo una mayor unión a selectinas de las células LNCaP C-81, debido a que el tratamiento de estas células con dicha citocina indujo sobreexpresión de genes involucrados en la síntesis de ligandos de selectinas; también evidenciaron que el tratamiento acrecentó la migración celular de esta línea de CaP al compararla con las no tratadas (66). De otro lado, la sobreexpresión del TGF- $\beta$ 1, evidenciada en CaP, induce fibrosis y depósito de matriz alterada al igual que inflamación en el compartimiento estromal en modelos murinos de CaP (46). La red de mecanismos biológicos involucrados en la asociación entre inflamación y CaP es amplia y compleja, por lo cual los hallazgos de asociación entre moléculas de importancia en la respuesta inflamatoria y el CaP evidencian lo intrincado de la biología en esta situación (16,39-42,44-46,67). La figura 1 muestra un resumen de las implicaciones biológicas de moléculas asociadas a inflamación sobre la célula epitelial del CaP.



**Figura 1.** Representación esquemática de la interacción entre estímulos inflamatorios y el tejido prostático. Las flechas indican las interacciones ocasionadas por distintas fuentes de inflamación. La IL-6 es de gran importancia en el desarrollo del CaP. Como se observa, la expresión de IL-6 en el tejido prostático induce un aumento en la tasa de mutación y de proliferación de estas células mutadas. Se observa como diversos estímulos inflamatorios convergen en efectos procarcinógenos en el tejido prostático

## POSIBLE UTILIDAD CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y CÁNCER DE PRÓSTATA

La presencia de inflamación en el tejido del CaP y los estudios de asociación entre ambos tienen el potencial de la utilidad clínica, sea para el diagnóstico o la terapia (10,17,19,68).

### Diagnóstico

Mengus y colaboradores (19) llevaron a cabo un estudio comparativo en el que analizaron la expresión génica en transcritos y proteínas de las citocinas IL-2, IL-7, IL-15 e IL-21 en pacientes con CaP en estadios tempranos y pacientes con HPB. En el estudio, la expresión de IL-7 e IL-15 fue significativamente mayor en muestras de tejido de CaP que en las de HPB, hallazgo que se repitió en el suero. De forma llamativa, los niveles séricos de IL-7 pudieron distinguir a los pacientes con CaP en estadio temprano de los de HPB.

Fujita y colaboradores (39,45) analizaron la implicación clínica de la expresión de IL-18BP en el CaP. Determinaron mediante ensayos *in vitro* que distintas líneas celulares de CaP expresaban de forma heterogénea esta proteína en respuesta al tratamiento con IFN- $\gamma$ . Posteriormente, mediante inmunohistoquímica e inmunoquímica, determinaron la expresión de dicha proteína en muestras histológicas, de suero y de orina de pacientes con CaP, clasificados según el puntaje de Gleason, y determinaron que existía correlación entre los niveles urinarios de IL-18BP y el CaP y de los niveles séricos elevados de IL-18 y el puntaje de Gleason (45).

La diversidad de estudios que analizan la asociación entre inflamación y CaP resalta la necesidad de establecer un consenso internacional que defina los marcadores de inflamación apropiados para uso en grandes estudios de seguimiento de pacientes con cáncer de próstata (38,69-71).

### Terapia

Debido a los hallazgos de asociación entre inflamación crónica y CaP, se ha generado un campo de investigación en cuanto a su potencial terapéutico como quimioprevención (10). Salinas y colaboradores (72) encontraron una reducción significativa del 21% en el riesgo de CaP entre quienes consumían aspirina en relación con los no consumidores; además, quienes la

tomaron por más de 5 años y los que la usaban diariamente a dosis bajas presentaban un menor riesgo de CaP (OR: 0,76 y 0,71, respectivamente). Por su parte, en forma contradictoria, Murad y colaboradores (73) encontraron ligeras asociaciones positivas del uso de aspirina, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y paracetamol con el CaP. En este aspecto son necesarios esfuerzos encaminados a esclarecer la realidad de esta asociación ya sea positiva o negativa.

Dado que la IL-6 presenta múltiples roles en la biología del CaP (42,44) se le ha propuesto como blanco para la terapia de este cáncer. Chun y colaboradores (74), mediante estudios de tamización de drogas, determinaron que la lactona diterpenoide *andrografolida*, obtenida a partir de *Andrographis paniculata*, inhibe la expresión de IL-6 tanto en el ARN mensajero como en la proteína. Además, este compuesto tiene efectos sobre líneas cancerígenas de CaP sin ser tóxico para las células epiteliales prostáticas, y en un modelo murino de CaP se encontró que disminuía el crecimiento tumoral (74). Más recientemente se han llevado a cabo estudios clínicos y preclínicos utilizando el anticuerpo monoclonal anti-IL6 siltuximab (25,75). Dorff y colaboradores (25) presentaron los resultados de su estudio de fase II usando siltuximab como terapia de segunda línea para hombres con CaP resistente a la castración. En el ensayo, se trató a los sujetos del estudio por vía intravenosa con 6 mg/kg de siltuximab cada 2 semanas por 12 ciclos; el punto final para evaluar fue una reducción del 50% en el nivel sérico de PSA; además, determinaron los niveles plasmáticos de citocinas y factores de crecimiento. Solo el 3,8% respondió con una disminución de los niveles séricos de PSA, y de forma llamativa, después del tratamiento, los pacientes presentaron niveles 250 veces más altos de IL-6 con respecto a los niveles basales en el momento de entrar al estudio. De otro lado, Karkera y colaboradores (75) determinaron la seguridad de la aplicación de la terapia con siltuximab en 20 pacientes sometidos a prostatectomía radical, y la encontraron favorable. En su estudio, además, evidenciaron subexpresión de genes que se encuentran en la vía de señalización de IL-6.

### Pronóstico y seguimiento

Comperat y colaboradores (76), basados en descripciones previas de asociación entre SNP del gen *IL-16* y el CaP agresivo, decidieron evaluar si la expresión

tisular de IL-16 en muestras de CaP era un factor pronóstico de supervivencia; mediante un microarreglo de tejido hallaron que la expresión de esta citocina se encontraba asociada positivamente con los tumores que presentaban puntajes de Gleason altos, pero que no ocurría así con los niveles de PSA. En este estudio, puntajes bajos de Gleason, los niveles de PSA y la pérdida de la expresión de IL-16 se encontraron relacionados con un mayor tiempo de supervivencia libre de recurrencia bioquímica (76). Prins y colaboradores (18) evaluaron si las concentraciones séricas de proteína C reactiva en 119 pacientes con CaP resistente a la castración presentaban algún valor pronóstico. En su estudio los autores determinaron que niveles elevados de PCR eran un factor pronóstico de menor supervivencia. Sin embargo, este fue un estudio pequeño y, como debilidad adicional, los autores no determinaron si los niveles altos de PCR se debían específicamente al cáncer o eran atribuibles a otras causas.

## CONCLUSIONES

La evidencia de la relación existente entre la inflamación del tejido prostático y el CaP va en aumento y el origen de esta inflamación y su asociación con el desarrollo del cáncer son hoy en día uno de los temas de investigación en CaP. Los principales factores etiológicos implicados incluyen agentes infecciosos y factores químicos y físicos. Parte de la evidencia existente se ha obtenido mediante estudios de corte epidemiológico e *in vitro*, que son controversiales. Muchas moléculas que desempeñan papeles importantes en la inflamación han sido involucradas en la carcinogénesis de la próstata. De manera importante, múltiples citocinas presentan altos niveles séricos y de expresión en el tejido prostático en pacientes con CaP. Entre estas, una de las más estudiadas es la IL-6, de la cual se sabe que cumple múltiples funciones en el desarrollo de este cáncer. Sin embargo, en forma paralela se hacen estudios con otras citocinas proinflamatorias y otras moléculas relacionadas con la inflamación con el fin de comprender si también tienen papeles importantes en el comportamiento biológico de esta enfermedad.

El hallazgo de la asociación entre inflamación y CaP ha abierto un campo de estudio en cuanto a la utilidad clínica que puede tener. Un adecuado entendimiento de

las implicaciones biológicas de esta asociación permitirá el mejoramiento de las estrategias antiinflamatorias que actualmente se están evaluando para el tratamiento de ciertas formas agresivas del CaP así como para el desarrollo de nuevas terapias. Teniendo en cuenta que no existen marcadores específicos de inflamación del tejido prostático, este es otro aspecto que amerita ser ampliamente estudiado; lo mismo ocurre con el uso potencial de los marcadores clásicos de inflamación y los específicos de inflamación de la próstata en el diagnóstico y seguimiento del CaP.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dunn MW, Kazer MW. Prostate cancer overview. *Semin Oncol Nurs*. 2011 Nov;27(4):241-50.
2. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1710-21.
3. Sausville J, Naslund M. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: an overview for primary care physicians. *Int J Clin Pr*. 2010 Dec;64(13):1740-5.
4. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):1-15.
5. Niclis C, Pou SA, Bengiό RH, Osella AR, Díaz MDP. Prostate cancer mortality trends in Argentina 1986-2006: an age-period-cohort and joinpoint analysis. *Cad Saude Publica*. 2011 Jan;27(1):123-30.
6. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer*. 2010 Nov;46(17):3040-52.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013 Jan;63(1):11-30.
8. Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett*. 2009 Sep 18;282(2):125-36.
9. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):366-81.
10. Hamid ARAH, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones*. 2011 Jan;43(1):59-65.
11. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective. *Urol Oncol*. 2007;25(3):242-9.



12. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):106–17.
13. Omabe M, Ezeani M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. *Infect Genet Evol*. 2011 Aug;11(6):1195–8.
14. DeLongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G, et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol*. 2008 May;179(5):1736–40.
15. Wong CP, Bray TM, Ho E. Induction of proinflammatory response in prostate cancer epithelial cells by activated macrophages. *Cancer Lett*. 2009 Apr 8;276(1):38–46.
16. Kogan-Sakin I, Cohen M, Paland N, Madar S, Solomon H, Molchadsky A, et al. Prostate stromal cells produce CXCL-1, CXCL-2, CXCL-3 and IL-8 in response to epithelia-secreted IL-1. *Carcinogenesis*. 2009 Apr;30(4):698–705.
17. Narayanan NK, Nargi D, Horton L, Reddy BS, Bosland MC, Narayanan BA. Inflammatory processes of prostate tissue microenvironment drive rat prostate carcinogenesis: preventive effects of celecoxib. *Prostate*. 2009 Feb 1;69(2):133–41.
18. Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): confirmatory results. *Urol Oncol*. 2012;30(1):33–7.
19. Mengus C, Le Magnen C, Trella E, Yousef K, Bubendorf L, Provenzano M, et al. Elevated levels of circulating IL-7 and IL-15 in patients with early stage prostate cancer. *J Transl Med*. 2011 Jan;9:162.
20. Stark JR, Li H, Kraft P, Kurth T, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2009 Jun 1;124(11):2683–9.
21. Tawara K, Oxford JT, Jorczyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies. *Cancer Manag Res*. 2011 Jan;3:177–89.
22. Wang M-H, Helzlsouer KJ, Smith MW, Hoffman-Bolton JA, Clipp SL, Grinberg V, et al. Association of IL10 and other immune response- and obesity-related genes with prostate cancer in CLUE II. *Prostate*. 2009 Jun 1;69(8):874–85.
23. Stevens VL, Hsing AW, Talbot JT, Zheng SL, Sun J, Chen J, et al. Genetic variation in the toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) and prostate cancer risk. *Int J Cancer*. 2008 Dec 1;123(11):2644–50.
24. Mandal RK, Mittal RD. Polymorphisms in COX-2 gene influence prostate cancer susceptibility in a northern Indian cohort. *Arch Med Res*. 2011 Oct;42(7):620–6.
25. Dorff TB, Goldman B, Pinski JK, Mack PC, Lara PN, Van Veldhuizen PJ, et al. Clinical and correlative results of SWOG S0354: a phase II trial of CNT0328 (siltuximab), a monoclonal antibody against interleukin-6, in chemotherapy-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Jun 1;16(11):3028–34.
26. Rajarubendra N, Lawrentschuk N, Bolton DM, Klotz L, Davis ID. Prostate cancer immunology - an update for Urologists. *BJU Int*. 2011 Apr;107(7):1046–51.
27. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov;15(11):2160–6.
28. Huang W-Y, Hayes R, Pfeiffer R, Viscidi RP, Lee FK, Wang YF, et al. Sexually transmissible infections and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Sep;17(9):2374–81.
29. Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 22;106(38):16351–6.
30. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete JF, Chang T-H, Gaydos CA, Zenilman JM, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 May;15(5):939–45.
31. Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, Goodman PJ, Hoque AM, Hsing AW, et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Feb;19(2):614–8.
32. Fassi Fehri L, Mak TN, Laube B, Brinkmann V, Ogilvie LA, Mollenkopf H, et al. Prevalence of *Propionibacterium acnes* in diseased prostates and its inflammatory

- and transforming activity on prostate epithelial cells. *Int J Med Microbiol.* 2011 Jan;301(1):69–78.
33. Sfanos KS, Isaacs JT. The “infectious” nature of human prostate cancer: a cautionary note. *Oncotarget.* 2011 Apr;2(4):281–3.
  34. Reyes N, Iatropoulos M, Mittelman A, Geliebter J. Microarray analysis of diet-induced alterations in gene expression in the ACI rat prostate. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Aug;11 Suppl 2:S37–42.
  35. Borowsky AD, Dingley KH, Ubick E, Turteltaub KW, Cardiff RD, Devere-White R. Inflammation and atrophy precede prostatic neoplasia in a PhIP-induced rat model. *Neoplasia.* 2006 Sep;8(9):708–15.
  36. Sander A, Linseisen J, Rohrmann S. Intake of heterocyclic aromatic amines and the risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort. *Cancer Causes Control.* 2011 Jan;22(1):109–14.
  37. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1405–13.
  38. Robert G, Smit F, Hessels D, Jannink S, Karthaus HFM, Aalders T, et al. Biomarkers for the diagnosis of prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2011 Nov;71(15):1701–9.
  39. Fujita K, Ewing CM, Sokoll LJ, Elliott DJ, Cunningham M, De Marzo AM, et al. Cytokine profiling of prostatic fluid from cancerous prostate glands identifies cytokines associated with extent of tumor and inflammation. *Prostate.* 2008 Jun 1;68(8):872–82.
  40. Bouraoui Y, Ricote M, García-Tuñón I, Rodríguez-Berriguete G, Touffehi M, Rais N Ben, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostate-specific antigen in hyperplasia and human prostate cancer. *Cancer Detect Prev.* 2008 Jan;32(1):23–32.
  41. Mechergui YB, Ben Jemaa A, Mezigh C, Fraile B, Ben Rais N, Paniagua R, et al. The profile of prostate epithelial cytokines and its impact on sera prostate specific antigen levels. *Inflammation.* 2009 Jun;32(3):202–10.
  42. Culig Z. Cytokine disbalance in common human cancers. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Feb;1813(2):308–14.
  43. Rojas A, Liu G, Coleman I, Nelson PS, Zhang M, Dash R, et al. IL-6 promotes prostate tumorigenesis and progression through autocrine cross-activation of IGF-IR. *Oncogene.* 2011 May 19;30(20):2345–55.
  44. Culig Z, Puhf M. Interleukin-6: a multifunctional targetable cytokine in human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Sep 5;360(1-2):52–8.
  45. Fujita K, Ewing CM, Isaacs WB, Pavlovich CP. Immunomodulatory IL-18 binding protein is produced by prostate cancer cells and its levels in urine and serum correlate with tumor status. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):424–32.
  46. Barron DA, Strand DW, Ressler SJ, Dang TD, Hayward SW, Yang F, et al. TGF- $\beta$ 1 induces an age-dependent inflammation of nerve ganglia and fibroplasia in the prostate gland stroma of a novel transgenic mouse. *PLoS One.* 2010 Jan;5(10):e13751.
  47. Reyes I, Tiwari R, Geliebter J, Reyes N. DNA microarray analysis reveals metastasis-associated genes in rat prostate cancer cell lines. *Biomedica.* 2007 Jun;27(2):190–203.
  48. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Grönberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science.* 1996 Nov 22;274(5291):1371–4.
  49. Wiklund F, Jonsson B-A, Brookes AJ, Strömqvist L, Adolfsen J, Emanuelsson M, et al. Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial, and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Nov 1;10(21):7150–6.
  50. Amirian ES, Ittmann MM, Scheurer ME. Associations between arachidonic acid metabolism gene polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate.* 2011 Sep 15;71(13):1382–9.
  51. Kwon EM, Salinas CA, Kolb S, Fu R, Feng Z, Stanford JL, et al. Genetic polymorphisms in inflammation pathway genes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 May;20(5):923–33.
  52. Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, Kwon EM, Zheng SL, Kolb S, et al. Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Sep;20(9):1928–36.
  53. Shui IM, Stark JR, Penney KL, Schumacher FR, Epstein MM, Pitt MJ, et al. Genetic variation in the toll-like receptor 4 and prostate cancer incidence and mortality. *Prostate.* 2012 Feb 1;72(2):209–16.
  54. Liu J, Song B, Bai X, Liu W, Li Z, Wang J, et al. Association of genetic polymorphisms in the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer.* 2010 Jan;10:456.

55. Balistreri CR, Carruba G, Calabrò M, Campisi I, Di Carlo D, Lio D, et al. CCR5 proinflammatory allele in prostate cancer risk: a pilot study in patients and centenarians from Sicily. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Feb;1155:289–92.
56. Beuten J, Gelfond JAL, Franke JL, Shook S, Johnson-Pais TL, Thompson IM, et al. Single and multivariate associations of MSR1, ELAC2, and RNASEL with prostate cancer in an ethnic diverse cohort of men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Feb;19(2):588–99.
57. Kim BH, Kim C II, Chang HS, Choe MS, Jung HR, Kim DY, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression in chronic inflammation associated with benign prostatic hyperplasia: is it related to apoptosis and angiogenesis of prostate cancer? *Korean J Urol*. 2011 Apr;52(4):253–9.
58. Aparicio Gallego G, Díaz Prado S, Jiménez Fonseca P, García Campelo R, Cassinello Espinosa J, Antón Aparicio LM. Cyclooxygenase-2 (COX-2): a molecular target in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007 Nov;9(11):694–702.
59. Paland N, Kamer I, Kogan-Sakin I, Madar S, Goldfinger N, Rotter V. Differential influence of normal and cancer-associated fibroblasts on the growth of human epithelial cells in an in vitro cocultivation model of prostate cancer. *Mol Cancer Res*. 2009 Aug;7(8):1212–23.
60. McDowell KL, Begley LA, Mor-Vaknin N, Markovitz DM, Macoska JA. Leukocytic promotion of prostate cellular proliferation. *Prostate*. 2010 Mar 1;70(4):377–89.
61. Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner. *Cancer Cell*. 2010 Feb 17;17(2):135–47.
62. Erez N, Coussens LM. Leukocytes as paracrine regulators of metastasis and determinants of organ-specific colonization. *Int J Cancer*. 2011 Jun 1;128(11):2536–44.
63. Chun JY, Nadiminty N, Dutt S, Lou W, Yang JC, Kung H-J, et al. Interleukin-6 regulates androgen synthesis in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2009 Aug 1;15(15):4815–22.
64. Singh RK, Sudhakar A, Lokeshwar BL. Role of Chemokines and Chemokine Receptors in Prostate Cancer Development and Progression. *J Cancer Sci Ther*. 2010 Jan;2(4):89–94.
65. Singh RK, Lokeshwar BL. The IL-8-regulated chemokine receptor CXCR7 stimulates EGFR signaling to promote prostate cancer growth. *Cancer Res*. 2011 May 1;71(9):3268–77.
66. Radhakrishnan P, Chachadi V, Lin M-F, Singh R, Kanagi R, Cheng P-W. TNF $\alpha$  enhances the motility and invasiveness of prostatic cancer cells by stimulating the expression of selective glycosyl- and sulfotransferase genes involved in the synthesis of selectin ligands. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Jun 10;409(3):436–41.
67. Cansino Alcaide JR, Vera San Martín R, Rodríguez de Bethencourt Codes F, Bouraoui Y, Rodríguez Berriguete G, Oueslati R, et al. [Prostatic specific antigen (PS), pro-inflammatory cytokines, and prostatic pathology (benign prostatic hyperplasia and cancer). Relationship with malignancy]. *Arch Esp Urol*. 2009 Jun;62(5):359–66.
68. Davidsson S, Fiorentino M, Andrén O, Fang F, Mucci LA, Varenhorst E, et al. Inflammation, focal atrophic lesions, and prostatic intraepithelial neoplasia with respect to risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Oct;20(10):2280–7.
69. Van Hemelrijck M, Jungner I, Walldius G, Garmo H, Binda E, Hayday A, et al. Risk of prostate cancer is not associated with levels of C-reactive protein and other commonly used markers of inflammation. *Int J Cancer*. 2011 Sep 15;129(6):1485–92.
70. Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate*. 2009 Dec 1;69(16):1774–80.
71. Pace G, Di Massimo C, De Amicis D, Vicentini C, Ciancarelli MGT. Inflammation and endothelial activation in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 2011;37(5):617–22.
72. Cansino Alcaide JR, Vera San Martín R, Rodríguez de Bethencourt Codes F, Bouraoui Y, Rodríguez Berriguete G, Oueslati R, et al. [Prostatic specific antigen (PS), pro-inflammatory cytokines, and prostatic pathology (benign prostatic hyperplasia and cancer). Relationship with malignancy]. *Arch Esp Urol*. 2009 Jun;62(5):359–66.
73. Murad AS, Down L, Davey Smith G, Donovan JL, Athene Lane J, Hamdy FC, et al. Associations of aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug and paracetamol use with PSA-detected prostate cancer: findings from a large, population-based, case-control

- study (the ProtecT study). *Int J Cancer*. 2011 Mar 15;128(6):1442–8.
74. Chun JY, Tummala R, Nadiminty N, Lou W, Liu C, Yang J, et al. Andrographolide, an herbal medicine, inhibits interleukin-6 expression and suppresses prostate cancer cell growth. *Genes Cancer*. 2010 Aug;1(8):868–76.
75. Karkera J, Steiner H, Li W, Skradski V, Moser PL, Riethdorf S, et al. The anti-interleukin-6 antibody siltuximab down-regulates genes implicated in tumorigenesis in prostate cancer patients from a phase I study. *Prostate*. 2011 Sep 15;71(13):1455–65.
76. Compérat E, Rouprêt M, Drouin SJ, Camparo P, Bitker M-O, Houlgatte A, et al. Tissue expression of IL16 in prostate cancer and its association with recurrence after radical prostatectomy. *Prostate*. 2010 Nov 1;70(15):1622–7.

