



El receptor a andrógenos en la fisiopatología prostática

The androgen receptor in the prostate physiopathology

Fausto Rojas Durán^{*1}, Jorge Manzo Denes^{1,2}, Abraham Heriberto Soto-Cid³, Gonzalo Emiliano Aranda-Abreu^{1,4}, Enrique Juárez Aguilar⁵, Genaro Alfonso Coria-Ávila^{1,2}, Rebeca Toledo Cárdenas^{1,4}, José Locia Espinoza¹, María Elena Hernández Aguilar^{1,4}.

¹Programa de Neurobiología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver. México. ²Cuerpo Académico de Neurociencias. ³Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México. ⁴Cuerpo Académico de Neuroquímica. ⁵Instituto de Ciencias de la Salud, Departamento de Biomedicina, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México.

Resumen

Los efectos biológicos de la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), los principales andrógenos en los mamíferos, son mediados a través del receptor a andrógenos (RA), un factor de transcripción perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares. Cuando los andrógenos se unen al RA, éste se activa, se transloca al núcleo y se une a secuencias específicas del DNA. En la próstata, el RA dirige el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las células epiteliales, sin embargo, también participa en el desarrollo y progresión de patologías como la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata (CaP). El CaP es de gran interés debido a que es uno de los cánceres más diagnosticados y una de las principales causas de muerte en México. Al inicio de su desarrollo, el CaP depende de los andrógenos, de ahí que el tratamiento clásico consista en bloquear la acción de éstos, resultando en una disminución del crecimiento neoplásico. A pesar de ello, tarde o temprano, el CaP se vuelve independiente de los andrógenos, reanudando su crecimiento en una forma más agresiva. Así, la progresión de un CaP dependiente de andrógenos a uno independiente es un paso crítico en el avance de esta enfermedad. Hasta ahora se desconoce el mecanismo por el cual ocurre esta transición, sin embargo, se piensa que el RA juega un papel relevante. De esta manera, la presente revisión describe el papel central que juega el RA en la fisiología de la próstata y en el desarrollo del CaP.

Palabras clave: Receptor a andrógenos, Próstata, Cáncer de próstata.

Abstract

The biological effects of testosterone and dihydrotestosterone (DHT), the main androgens in mammals, are mediated through the androgen receptor (AR), a transcription factor belonging to the nuclear receptor superfamily. When androgens bind to AR, it is activated, translocated to the nucleus and bound to specific DNA sequences. In the prostate, AR perform the growth, differentiation and survival of epithelial cells, however, also participates in the development and progression of pathologies, such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa). The PCa is of great interest because it is the most commonly diagnosed and one of the leading causes of death in Mexico. At the beginning of its development, the PCa is dependence on androgens, which explains the classical approach towards the blockade of androgens, resulting in decreased neoplastic growth. Nevertheless, sooner or later, PCa becomes independent to the androgens, resuming growth in a more aggressive form. Thus, the progression of a cancer from androgen-dependent to androgen-independent is a critical step in the progression of the disease. It is unknown the mechanism by which this transition occurs, however, is thought AR plays a critical role. Thus, this review describes the central role played by the AR in the prostate physiology and development of PCa.

Key words: Androgen receptors, Prostate, Cancer prostate.

Correspondencia: M en C Fausto Rojas Durán, Programa de Neurobiología, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., Tel.: (228) 8418900 Ext. 13616, Correo: rojasdf02@hotmail.com

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



Contenido:

I. Introducción

I.1 El receptor a andrógenos y su efecto en la regulación de la función de la próstata

I.2 El receptor a andrógenos en la patología prostática

I.3 Mecanismos de acción del RA en el CaP independiente de andrógenos

I.3.1 Amplificación o sobreexpresión del RA

I.3.2 Hipersensibilidad a los andrógenos

I.3.3 Mutaciones del RA

I.3.4 Repeticiones cortas de glutamina y glicina

I.4 Influencia de los nervios periféricos en la próstata

2. Conclusiones

3. Agradecimientos

4. Bibliografía

I. Introducción

I.1 El receptor a andrógenos y su efecto en la regulación de la función de la próstata

Las hormonas sexuales masculinas son conocidas como andrógenos, y su nombre deriva del griego *andros* que significa hombre, y *gennan* que significa producir. Los andrógenos son los principales esteroides sexuales del macho y son los responsables del desarrollo fenotípico masculino durante la embriogénesis y la maduración sexual en la pubertad.¹

El principal andrógeno circulante en el hombre es la testosterona¹⁻⁵ pero es la DHT, su metabolito más activo,^{1, 6} la que participa en varios procesos biológicos, dentro de los que se incluyen el desarrollo normal del pene, del escroto, de los testículos, de las glándulas sexuales accesorias y de la presencia de las características sexuales secundarias en la pubertad.^{1, 4, 7, 8}

Del 90 al 95% de los andrógenos son producidos en las células de Leydig en el testículo siendo los más importantes la testosterona, la DHT y la androstenediona. De éstas tres hormonas la testosterona es sintetizada en mayor concentración, por lo que es considerada como el principal andrógeno testicular, representando el 95% de la testosterona presente en el plasma de hombres sanos.^{9, 10} Las células de Leydig obtienen el colesterol del plasma, a partir de los ésteres de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LBD). Las LBD atraviesan la membrana plasmática por endocitosis mediada por receptor; los ésteres de colesterol pueden almacenarse en forma de gotas de lípidos o convertirse en colesterol libre para ser utilizado en la síntesis.¹⁰ El colesterol es transformado en pregnenolona en la mitocondria, por lo que el colesterol, unido a una proteína transportadora de esteroides (SCP₂), debe transportarse e internalizarse en ésta estructura. Cuando el colesterol es convertido en pregnenolona, ésta última es liberada de la mitocondria y se transporta al retículo endoplásmico liso,

donde se completa la esteroidogénesis.¹⁰ La síntesis de testosterona se lleva a cabo a través de dos rutas metabólicas: a partir de 17-hidroxi-pregnenolona (ruta $\Delta 5$) o a partir de 17-hidroxi-progesterona (ruta $\Delta 4$). Los esteroides intermedios de la ruta $\Delta 5$ pueden convertirse en los esteroides de la ruta $\Delta 4$ correspondiente. En el humano la ruta más importante es la $\Delta 5$, mientras que en los roedores es la $\Delta 4$.¹⁰ La testosterona puede metabolizarse en otros esteroides biológicamente activos, en DHT a través de la enzima 5 α -reductasa y a continuación en 3 α ó 3 β dioles.^{9, 10} Finalmente, estos dioles son metabolizados a trioles, que son los productos finales del metabolismo de la testosterona, muy solubles en agua, no tienen actividad androgénica y no pueden volver a convertirse en DHT.^{9, 10} Por la ruta de la aromatasas, la testosterona puede metabolizarse en estradiol y la androstenediona en estrona.¹⁰ En la Figura 1 se muestra un esquema representativo del metabolismo de esteroides en el testículo.

La síntesis de los andrógenos se regula por el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, donde la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), liberada del hipotálamo, estimula la secreción de la hormona luteinizante (LH) en la adenohipófisis, la cual posteriormente estimula a las células de Leydig para inducir la síntesis de testosterona. La síntesis de testosterona es regulada por una retroalimentación negativa para prevenir la liberación de la LHRH y, en consecuencia, decrecer la sensibilidad de la adenohipófisis a la LHRH (Figura 2).

Ya liberada, la testosterona pasa a la circulación sanguínea, unida a la albúmina o a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), o también en forma libre, para alcanzar sus órganos blancos y ejercer sus efectos.^{1, 4, 9} Uno de los órganos blanco destacado en donde la testosterona ejerce un papel importante en su desarrollo y crecimiento es la próstata,¹¹ la única glándula sexual accesoria presente en todos los mamíferos. En esta glándula la testosterona es convertida a una hormona mucho más potente, la DHT.^{2, 4}

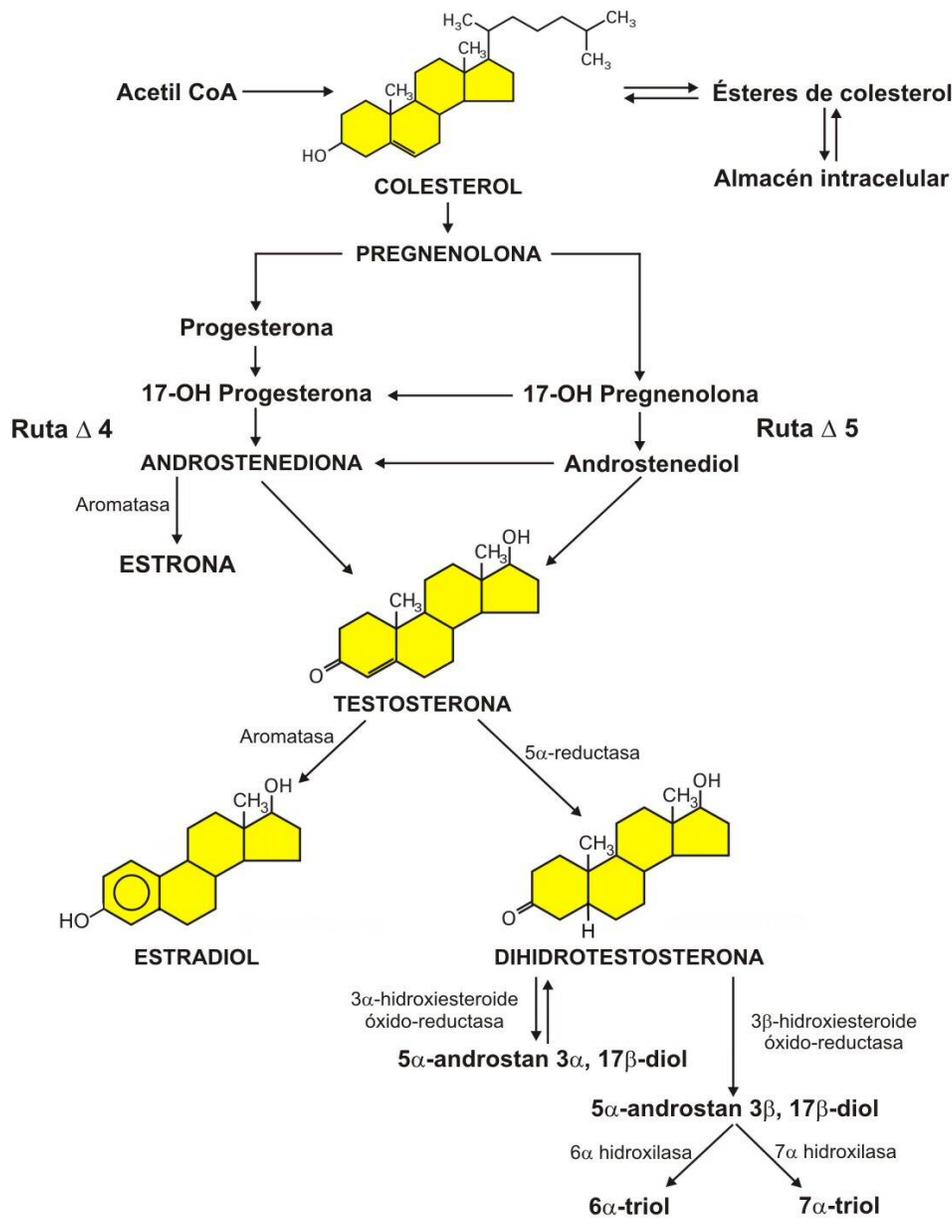


Figura 1. Metabolismo de esteroides en el testículo. La síntesis de testosterona puede llevarse a cabo a partir de la 17-hidroxi-pregnenolona (ruta $\Delta 5$) o a partir de la 17-hidroxi-progesterona (ruta $\Delta 4$). La importancia de estas dos vías varía según la especie. En el humano la vía más importante para la síntesis de testosterona es la ruta $\Delta 5$ mientras que en los roedores es la ruta $\Delta 4$. Adaptado de Bellido, 1999.

Los efectos biológicos de la testosterona y la DHT son mediados a través del RA.^{8, 11-14} El RA tiene cuatro dominios funcionales: 1) un dominio NH_2 -terminal (NTD), encargado de la activación transcripcional y es el más variable entre los receptores nucleares tanto en

longitud como en secuencia;^{7, 13} 2) un dominio de unión a DNA (DBD), localizado en la parte central de la molécula del RA, es la región más conservada dentro de la familia de los receptores nucleares y es la que se une al DNA.

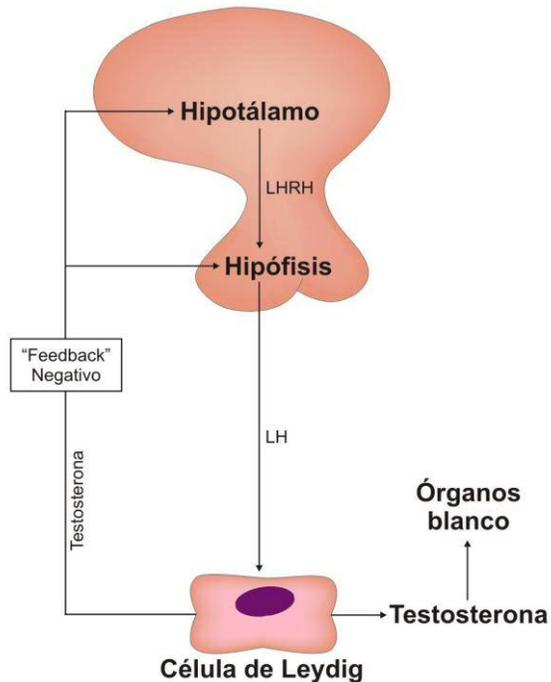


Figura 2. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. La síntesis de testosterona es estimulada por la LH, la cual a su vez es regulada por la LHRH. A través de una retroalimentación negativa es regulada la síntesis de testosterona, previniendo así la liberación de la LHRH y, en consecuencia, decrecer la sensibilidad de la adenohipófisis a la LHRH. Adaptado de Bellido, 1999.

El DBD está formado por nueve residuos de cisteína, de los cuales ocho están involucrados en la formación de dos complejos denominados *dedos de zinc*, cada uno compuesto por cuatro cisteínas unidas a un ión de Zn^{+2} [1](#), [13](#) y su función es reconocer secuencias consenso específicas del DNA; [2](#) 3) un *dominio de unión al ligando* (LBD), encargado de la dimerización y activación de la transcripción. Este dominio regula la interacción entre el RA y las proteínas de choque térmico (Hsp) e interactúa con el dominio NTD del receptor para estabilizar la unión del andrógeno; [2](#) y 4) una *región bisagra*, no conservada y flexible, encargada de unir a los dominios LBD y DBD y de regular la

unión al DNA, la translocación nuclear y la transactivación del RA. [15](#)

El RA tiene efectos importantes durante el transcurso de la vida del hombre, que van desde el desarrollo en la pubertad hasta alteraciones en su regulación que conllevan a efectos como la calvicie o al desarrollo de patologías en la próstata como la HPB y el CaP. [13](#)

En la próstata, el efecto de los andrógenos inicia con el transporte de la testosterona desde la circulación hacia la glándula. La testosterona es biotransformada a DHT en el estroma, por la acción de la enzima *5 α -reductasa*, y transportada por difusión pasiva al citoplasma de la célula epitelial. En el citoplasma, los monómeros del RA están inactivos debido a que están unidos a proteínas llamadas chaperonas, como las Hsp 90, Hsp 70, Hsp 56, p23, TPR. [12](#), [16-18](#)

Estas chaperonas “secuestran” al RA e impiden que se lleve a cabo la actividad transcripcional, pero también inducen una conformación de alta afinidad para el ligando. Cuando la DHT, o la testosterona, se unen al RA este sufre un cambio conformacional, las chaperonas se disocian y el RA es fosforilado, sólo así se transloca al núcleo. En el núcleo, el RA se dimeriza y se une a secuencias específicas del DNA conocidas como elementos de respuesta a andrógenos (ERA) para llevar a cabo la transcripción y posterior síntesis de las proteínas. El RA también interactúa con coactivadores (CoA) o factores de transcripción (TF) que ayudan a modular su actividad. La estabilidad del RA es mantenida por la fosforilación y se ha mostrado que el factor de crecimiento transformante β (TGF β), el factor de crecimiento parecido a insulina tipo I (IGF-I) y la interleucina 6 (IL6) participan aumentando la actividad del RA a través de la fosforilación del mismo receptor o de sus correguladores (CoA). [9](#), [18](#), [19](#) Gracias al mecanismo de acción del RA en la próstata, éste es capaz de regular la expresión de varios genes que conllevan a la síntesis de proteínas implicadas en estimular el desarrollo y mantener el tamaño y función

secretora de la próstata (Figura 3). Así, por ejemplo, el gen que codifica para el antígeno prostático específico (APE) tiene un ERA por lo cual el RA es capaz de reconocer y regular la expresión de este gen e inducir la síntesis de la proteína. El APE está implicado en disolver eficientemente a las semenogelinas 1 y 2 y a la fibronectina del gel seminal que se forma después de la eyaculación, lo cual es importante para llevar a cabo la liberación progresiva de la movilidad de los espermatozoides para la fecundación.^{20, 21}

1.2 El receptor a andrógenos en la patología prostática

A pesar de que el RA media los efectos biológicos de los andrógenos para el desarrollo adecuado de las células epiteliales, manteniendo la estructura y función normal de la próstata, también participa en el desarrollo y progresión de patologías de la misma asociadas con la edad del hombre como son la HPB y el CaP.^{12-14, 22} Desde este punto de vista, el estudio del papel del RA en el desarrollo del CaP es de gran interés puesto que es el cáncer más comúnmente diagnosticado en los hombres, después del cáncer de pulmón, y una de las principales causas de muerte en nuestro país. Si el cáncer se desarrolla dentro de la glándula la expectativa de vida es mayor a 5 años, pero si éste ya ha producido metástasis a hueso (lo más común) la expectativa se reduce de 1 a 3 años.²³

Inicialmente, el crecimiento del CaP es dependiente de hormonas, de ahí que el tratamiento clásico sea bloquear la acción de las hormonas relacionadas con esta estructura, especialmente los andrógenos.^{4, 12, 16, 17, 19, 24} Dentro de las terapias para bloquear la acción de los andrógenos y disminuir los niveles de estos (ablación de andrógenos) se encuentran la orquiectomía y la inyección de análogos de la LHRH (goserelina, leuprolide y buserelina) (tratamiento farmacológico).^{4, 16} También se puede bloquear la unión de los andrógenos al RA por medio de tratamientos con

antiandrógenos (terapia antiandrógenos), a través de fármacos como la flutamida o la bicalutamida o mediante un tratamiento más agresivo que es usando la combinación de la terapia antiandrógenos con la ablación de andrógenos.¹⁶

La mayoría de los pacientes que reciben estos tratamientos presentan una mejoría después de un tiempo, sin embargo, el efecto de la terapia hormonal es temporal y el cáncer, que en un principio era dependiente de andrógenos, se hace independiente de éstos. Esto significa que la presencia de los andrógenos para estimular la proliferación celular ya no es necesaria, reapareciendo la enfermedad de forma más agresiva y difícil de tratar en un período de 12 a 18 meses (en promedio). Se ha observado que más del 84% de estos pacientes presentan metástasis a hueso. Así, la progresión de un cáncer dependiente de andrógenos a uno que es independiente de éstos es un paso crítico para el desarrollo del cáncer.^{4, 12, 16, 17, 19, 23, 25, 26} A pesar de ello, el mecanismo por el cual ocurre esto es poco conocido. Sin embargo, una de las causas a la que se le atribuye la pérdida de sensibilidad a los andrógenos tiene que ver con la participación del RA.^{12, 17, 19}

De esta manera el RA juega un papel importante no sólo en el desarrollo del cáncer dependiente de andrógenos, sino también en aquel que es independiente de andrógenos. El RA se expresa tanto en el CaP dependiente como en el independiente de andrógenos, como se ha demostrado por estudios inmunohistoquímicos, sin embargo, se ha observado una mayor expresión significativa de la proteína en el CaP independiente de andrógenos,²⁷ no obstante no parece existir una correlación en la expresión del RA con el pronóstico de la enfermedad o con la duración de la sensibilidad a la terapia hormonal. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que un incremento en la heterogeneidad o una disminución en la positividad están asociados con un mayor grado de avance del cáncer.⁵

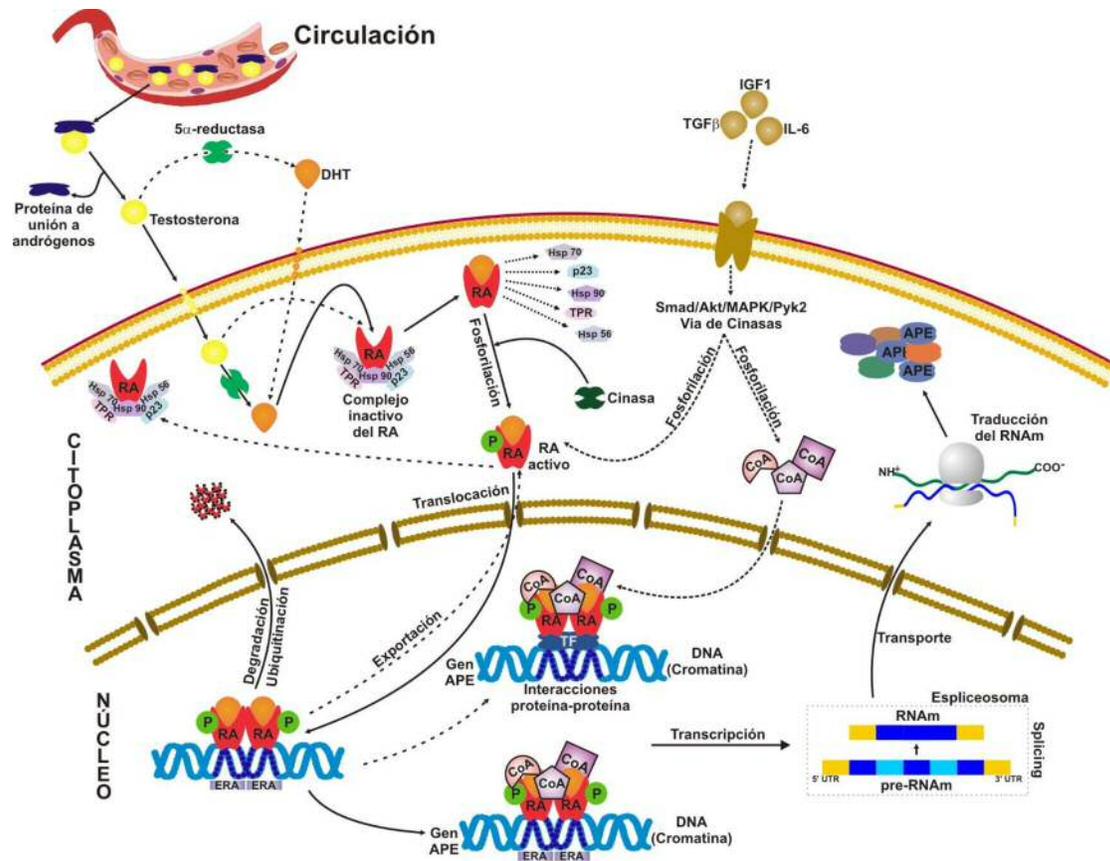


Figura 3. Mecanismo de acción del RA en una célula prostática. El efecto de los andrógenos empieza con el transporte de la testosterona al lugar de acción a través de la circulación. La testosterona es metabolizada a DHT, en el estroma, por la enzima 5α-reductasa y se transporta por difusión pasiva al citoplasma. La testosterona puede también difundir al citoplasma y metabolizarse a DHT. En el citoplasma, monómeros inactivos del RA se hayan unidos a proteínas llamadas chaperonas (Hsp 90, Hsp 70, Hsp 56, p23, TPR), que “secuestran” al RA. Cuando la DHT, o la testosterona, se unen al RA éste sufre un cambio conformacional, las proteínas chaperonas se disocian y el RA es fosforilado, solo así, el complejo hormona-receptor se transloca al núcleo. En el núcleo, el RA forma dímeros y se une al DNA, posteriormente se acoplan CoA o TF que ayudan a modular la transcripción del gen. El RA puede nuevamente disociarse del DNA y exportarse al citoplasma, un proceso regulado por fosforilación, donde es nuevamente “secuestrado” por el complejo de chaperonas. La estabilidad del RA es influenciada por la fosforilación a través de la ubiquitinación y degradación. Una vez unidos los dímeros del RA a ERAs, o haber interactuado a través de interacciones proteína-proteína, se inicia el proceso de transcripción. El gen blanco es transcrito y el RNAm es procesado para su maduración. El RNAm es transportado al citoplasma donde se lleva a cabo la traducción de la secuencia de sus nucleótidos, por los ribosomas, para la síntesis de diversas proteínas, por ejemplo, el APE. Otras vías de transducción de señal (TGFβ, IGF1, IL6) participan aumentando la actividad del RA a través de la fosforilación del RA o de sus correguladores (CoA). Adaptado de Luke y Coffey, 1994; Heinlein y Chang, 2004; Weigel y Moore, 2007.

1.3 Mecanismos de acción del RA en el CaP independiente de andrógenos

1.3.1 Amplificación o sobreexpresión del RA

La amplificación del gen del RA, que se da como consecuencia de mutaciones, es un mecanismo por el cual se ha sugerido que las

células del CaP son capaces de volverse sensibles a niveles más bajos de andrógenos, que se presentan como consecuencia de la terapia de ablación de andrógenos.¹⁹ Debido a esta amplificación, las células cancerígenas pueden proliferar en un ambiente con concentraciones bajas de andrógenos.⁴ A

través de muestras de tejido prostático humano se ha observado que la amplificación del RA rara vez se presenta en los pacientes con CaP primario que aun no han sido tratados con la terapia de ablación de andrógenos (0-5%), sin embargo, la amplificación aumenta en un 20 a 30% en el CaP que ya ha sido tratado y que no responde ya a la terapia de ablación de andrógenos.^{4, 19} lo mismo que en el CaP recurrente, es decir, cuando reaparece después de la administración del tratamiento; en otros pacientes se ha reportado una sobreexpresión del gen del RA durante la terapia de privación de andrógenos. Estos datos nos sugieren que la sobreexpresión del RA es más evidente conforme el cáncer es más independiente de la presencia de los andrógenos, observándose una mayor síntesis del RNAm para el RA como un aumento en la síntesis de la proteína.^{4, 27} Estos estudios se llevaron a cabo mediante la técnica de hibridación *in situ* fluorescente para la examinación de la amplificación del gen del RA y mediante la técnica de inmunohistoquímica para evaluar la expresión de la proteína. La sobreexpresión del RA puede ser una respuesta a las concentraciones circulantes bajas de andrógenos, ya que los pacientes que tienen una sobreexpresión del RA responden mejor al bloqueo máximo de andrógenos que los pacientes con tumores sin sobreexpresión.⁴

La asociación entre la amplificación del RA y el CaP independiente de andrógenos ha llevado a algunos autores a sugerir que la selección para un mayor número de copias del gen del RA puede ocurrir bajo condiciones de privación de andrógenos ya que un nivel elevado de la expresión del gen del RA podría contribuir a que las células del CaP proliferen en un ambiente reducido de andrógenos.¹⁹

No es claro si la amplificación del gen del RA tenga como consecuencia un aumento en los niveles de la proteína.¹⁹ Se ha mostrado que la amplificación del RA en muestras de tumores humanos insensibles a andrógenos produce un aumento tanto a nivel del RNA como de la proteína. A través de técnicas de

hibridación *in situ*, se encontró que en el CaP independiente de andrógenos, con amplificación del RA, expresaron mayores niveles del RNAm para el RA, lo cual podría traducirse a mayores niveles de la proteína, comparado con el CaP primario que no ha sido tratado.^{19, 28} También, usando técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), se reportó que en todos los CaP independientes de andrógenos estudiados tuvieron un incremento en la expresión del RNAm para el RA comparado con las muestras de HPB. Interesantemente, los tumores insensibles a andrógenos que tienen una amplificación del gen del RA tuvieron aproximadamente dos veces más proteína que los tumores sin amplificación del gen.²⁹

Por otra parte, en otros estudios se ha mostrado que la amplificación del RA está asociada con una mayor respuesta al bloqueo máximo de andrógenos (MAB= antiandrógenos más agonistas de la LHRH). Los pacientes que presentaron amplificación del gen del RA también tuvieron un decremento en los niveles séricos del APE, más a menudo después del MAB, que aquellos pacientes que no presentaron amplificación. Los tumores que presentan amplificación del gen del RA en el progreso inicial responden significativamente mejor al MAB, como terapia de segunda línea, comparado con aquellos sin amplificación, sugiriendo que la amplificación puede sensibilizar al RA para que se active por niveles bajos de andrógenos adrenales.^{4, 17} Esto sustenta el concepto de que el CaP tiene una amplificación funcional del RA que puede permitir que las células respondan a las concentraciones bajas de andrógenos que se originan como consecuencia de la castración médica o quirúrgica.^{4, 17}

1.3.2 Hipersensibilidad a los andrógenos

La hipersensibilidad del RA a los andrógenos es otro mecanismo por el cual las células cancerígenas pueden proliferar en un ambiente reducido del esteroide.⁴ En dos líneas celulares derivadas de CaP recurrentes, la línea celular CWR-R1,

derivada de células tumorales humanas CWR22, que posee un RA mutado (His874Tir) y en la línea celular humana LNCaP-C4-2, derivada de la propagación de células LNCaP en la ausencia de andrógenos, que posee un RA mutado (Thr877Ala), se mostró que la concentración de DHT usada para estimular su crecimiento es cuatro veces más baja que la requerida para estimular a las células LNCaP dependientes de andrógenos.^{4, 30} En la ausencia de andrógenos, el RA de las células LNCaP dependientes de andrógenos es inestable, con una vida media de degradación ($t_{1/2}$) de 3 horas a 37°C. En contraste, en las líneas celulares CWR-R1 y LNCaP-C4-2 derivadas de tumores recurrentes, la $t_{1/2}$ del RA es de >12 horas y de 6-7 horas, respectivamente. Además, en células CWR-R1 que crecen en la ausencia de andrógenos, la reacción inmunohistoquímica para el RA es completamente nuclear, mientras que en las células LNCaP-C4-2, bajo las mismas condiciones, el RA es predominantemente nuclear pero también es detectado en el citoplasma.³⁰

También se ha mostrado que los tumores recurrentes tienen una mayor expresión en los niveles e incremento en la estabilidad del RA.^{4, 31} Esto sugiere que no sólo ocurre la sobreexpresión del RA, sino que también aumenta la sensibilidad del mismo para que responda a niveles circulantes bajos de andrógenos. Estos resultados, en conjunto, sugieren que el RA es transcripcionalmente activo en el CaP independiente de andrógenos y puede incrementar la proliferación celular aun con niveles circulantes bajos de andrógenos (como los reportados en hombres castrados).³⁰ También se sugiere que otros mecanismos que no sean la amplificación del RA o sobreexpresión, tales como incremento en la estabilidad y localización nuclear, pueden ser responsables de un incremento en la transactivación del RA.⁴

Por otra parte, un aumento en la activación de la vía de señalización de Ras/MAPK es otro mecanismo que contribuye a la hipersensibilidad del RA.

Muchas de las vías de los factores de crecimiento implicadas en la progresión del CaP utilizan a la pequeña GTPasa c-Ras como parte de su señalización. Ras es un miembro prototípico de proteínas de bajo peso molecular de unión a GTP que participa en la regulación de varios procesos biológicos como la progresión del ciclo celular, apoptosis, organización del citoesqueleto, tráfico de membranas y diferenciación.³² Cuando hay un estímulo, Ras recluta y activa cascadas de señalización “corriente abajo” para llevar a cabo la regulación de procesos tanto citoplasmáticos como nucleares.³³ Uno de los efectores “posteriores” mejor caracterizado y conocido que es activado por Ras son las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK). Varios reportes han demostrado que, en el caso del receptor a estrógenos (RE), la vía de transducción de señal de las quinasas puede directamente fosforilarlo y de esta forma decrecer o eliminar el requerimiento de los estrógenos. No obstante, para el caso del RA, ninguno de los principales sitios de fosforilación es suficiente para regular la activación transcripcional.³² Por otra parte, se ha mostrado que varios corre reguladores transcripcionales son blancos “posteriores” de Ras. Además, se ha reportado la sobreexpresión transcripcional de los CoA como reguladores de la sensibilidad a los andrógenos en la enfermedad avanzada. Así, probablemente los CoA son los blancos principales de la vía de señalización de Ras/MAPK que regulan la dependencia a los andrógenos.³²

En células LNCaP se ha mostrado que la expresión estable de los circuitos efectores mutantes de Ras, que activan la vía Ras/MAPK (Ras T35S o E37G), es suficiente para reducir el requerimiento de andrógenos por parte de éstas células para su crecimiento, expresión del APE y tumorigenicidad.^{4, 32} Así, las células LNCaP pueden crecer adecuadamente a concentraciones 1-2 veces menores de andrógenos comparado con las células LNCaP parentales (10^9 M). Sin embargo, una reducción en las concentraciones de

andrógenos a 10^{12} M se reflejó en una reducción del crecimiento aún para aquellas células que expresan Ras, sugiriendo que las células se vuelven hipersensibles en vez de independientes a los andrógenos.^{4, 32} Cuando c-Ras es activada crónicamente, ya sea por factores de crecimiento autócrinos o parácrinos, puede favorecer la sensibilización del RA a bajas concentraciones de andrógenos.⁴

Por lo anterior, la activación crónica de Ras/MAPK puede ser un mecanismo por el cual las células cancerígenas requieren menos concentraciones de andrógenos, probablemente como consecuencia de una inducción de hipersensibilidad del RA, con respecto a la proliferación, tumorigenicidad y la expresión de genes.

1.3.3 Mutaciones del RA

Las mutaciones del RA es otro mecanismo por el cual al RA se le relaciona con la proliferación del CaP.^{2, 4} Las mutaciones del RA están asociadas con varias patologías que incluyen el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA), cáncer de mama en el hombre, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy) y CaP.³⁴ Estas mutaciones modifican las características del RA, permitiéndole que sea activado por concentraciones bajas de andrógenos o cambiando su especificidad, haciéndolo sensible a otro tipo de esteroides, más que a la propia DHT,² como por ejemplo la progesterona, el estradiol, los andrógenos adrenales, la cortisona y los anti-andrógenos no esteroideos (flutamida, nilutamida).^{4, 5} Esta "multifuncionalidad" del RA usualmente resulta de mutaciones puntuales en el dominio LBD del gen del RA, que originan un decremento en la especificidad de unión al ligando y permite la activación de los genes que son regulados por el RA aun en un ambiente donde ya no hay andrógenos.⁴

Las mutaciones puntuales del RA son muy comunes en el cáncer metastásico (nódulo linfático y hueso), particularmente si se ha usado un antiandrógeno como la flutamida.^{5, 13}

Además, se ha observado un aumento de las mutaciones puntuales en el CaP independiente de andrógenos.⁵ Estas mutaciones son muy raras y/o ausentes en el CaP primario, pero se encuentran con una alta frecuencia en aquellos pacientes con CaP avanzado, lo que sugiere que estas mutaciones se originan antes o durante la terapia de ablación de andrógenos y juegan un rol en la progresión del CaP.¹³

Las mutaciones del RA en el CaP pueden presentarse en los tres dominios de la molécula así como en la región bisagra.¹³ Las mutaciones en el dominio LBD se dan entre las hélices 3 y 4, que es común para muchos receptores a hormonas esteroideas. Puesto que el LBD es el sitio de unión al ligando, las mutaciones en esta región cambian el espectro de afinidad del ligando para el RA. Así, en lugar de solo unirse andrógenos, pueden también unirse otro tipo de moléculas (progesterona, estradiol, flutamida, nilutamida, etc.).¹³

Veldscholte y colaboradores (1992) fueron los primeros en dar a conocer que las mutaciones en el dominio LBD del RA, en las células LNCaP, permitían la activación del receptor por ligandos no androgénicos.³⁵ Se ha reportado que las mutaciones del LBD en los aminoácidos Val716Met, His874Try, Leu701His, Thr877Ala y Asp890Asn participan en este mecanismo.^{4, 25} Por su parte, la mutación Thr877Ala, reportada en células LNCaP, se ha encontrado en varios casos de cáncer de próstata independientes de andrógenos.²

Las mutaciones en el dominio NTD se han encontrado entre los aminoácidos 874-910 que son los flancos para una región que se conoce como AF-2, la cual está encargada de regular la unión de moléculas CoA como p160. Esto es importante puesto que la actividad transcripcional del RA es regulada por los CoA. Así, la actividad del RA es afectada en el CaP, también, por alteraciones en las regiones donde interactúan los CoA del RA.³⁰ Asimismo, las mutaciones en el dominio NTD pueden conducir a la síntesis de un RA que no interactúa con los andrógenos, pero puede participar como

factor de transactivación incrementando la tasa de expresión génica.²

Si bien la mayoría de las mutaciones se presentan en el dominio LBD, otro grupo de mutaciones se han observado en el dominio DBD, la región más conservada del RA, que hacen que el RA sea incapaz de activar los genes regulados por los andrógenos.²

La región bisagra, encargada de unir al dominio DBD con el dominio LBD, es frecuentemente afectada por mutaciones en el CaP. La región 668QPIF67I que se encuentra entre la bisagra y el LBD, forma una hendidura hidrofóbica que potencialmente media las interacciones con otras proteínas, quizás correpresores.¹³ Cuando la región bisagra muta probablemente cambian las características de la hendidura hidrofóbica, haciendo que los correpresores (encargados de atenuar la acción del RA e inhibir la transcripción) ya no puedan unirse y por lo tanto no se pueda regular el proceso transcripcional del RA.

Por lo anterior, las mutaciones que sufre el RA puede ser uno de los mecanismos que explique por qué el CaP es más insensible a la presencia de los andrógenos.

1.3.4 Repeticiones cortas de glutamina y glicina

La presencia de repeticiones cortas del aminoácido glutamina también parece afectar la funcionalidad del RA. La región de poliglutamina, codificada por repeticiones de CAG, en el exón I del RA es polimórfica y su longitud (8-31 repeticiones) está inversamente correlacionada con la transactivación del receptor. Debido a que el RA está presente en el CaP, diferencias polimórficas o mutaciones en la longitud de poliglutamina pueden influir en el riesgo y progreso del CaP.⁵ Se ha encontrado que en individuos que tienen un RA con repeticiones cortas de glutamina (≤ 22 repeticiones), en el dominio amino terminal del gen del RA, está asociado con un mayor riesgo de sufrir CaP en comparación con aquellos que tienen repeticiones más largas. Esto se debe a que estas mutaciones inducen un incremento en la afinidad por los andrógenos a tal grado que la célula prostática se vuelve más sensible a la

sobre estimulación de los andrógenos, resultando en un aumento de la actividad proliferativa.^{13, 22}

Las repeticiones cortas de CAG son más comúnmente encontradas en individuos afro-americanos, son menos frecuentes en individuos europeo-americanos y mucho menos frecuentes en individuos asiático-americanos. Así, las repeticiones cortas de CAG están asociadas a grupos raciales con mayor riesgo de padecer CaP, como son los afro-americanos.^{5, 17, 19}

La región repetida de CAG está localizada en un dominio del RA que se sabe interactúa con algunos corre reguladores del RA. Es posible que variaciones en el medio ambiente de los corre reguladores prostáticos contribuyan a la asociación entre las repeticiones de CAG y la enfermedad prostática.¹⁹ Los ensayos de transfección han demostrado que la interacción entre el RA y el CoA ARA24 decrece conforme las repeticiones de CAG incrementan, dando como resultado un decremento en la transactivación del RA.³⁶ Similarmente, repeticiones más largas de CAG inducen un decremento en la capacidad del RA de ser coactivado por miembros de la familia de corre reguladores de coactivadores de receptores a esteroides (SRC) [SRC-1, el factor intermediario transcripcional 2 (TIF-2) y SRC-3]. La expresión de SRC-1 y TIF-2 están elevados en algunos especímenes de CaP.

Es posible que individuos quienes normalmente tienen una expresión incrementada de un corre regulador SRC en la próstata y tienen un alelo en el RA con repeticiones cortas de CAG pueden tener un mayor riesgo de padecer CaP.¹⁹ Alternativamente, un polimorfismo en los promotores de los genes blancos del RA en combinación con alelos cortos de CAG del RA puede contribuir a una mayor susceptibilidad al CaP.¹⁹

Finalmente, un segundo tipo de repeticiones de trinucleótidos polimórficos del RA, la repetición GGC o poliglicina, está menos estudiada que la repetición CAG. Si bien las repeticiones GGC del RA son menos

polimórficas que las repeticiones CAG, varios estudios han examinado la longitud de las repeticiones de GGC y su relación con la susceptibilidad a padecer CaP. De este modo, las repeticiones cortas de GGC (≤ 14 ó 16) se han correlacionado con un incremento en el riesgo de CaP.³⁷ No obstante, en un estudio se encontró que las repeticiones largas de GGC (≥ 16) fueron asociadas con un incremento en el riesgo de CaP recurrente y con un incremento en el riesgo de muerte.³⁸ Sin embargo, estudios moleculares y epidemiológicos adicionales son necesarios para lograr establecer la relación de las repeticiones GGC del RA en la actividad transcripcional del RA y el CaP.¹⁹

1.4 Influencia de los nervios periféricos en la próstata

La próstata depende principalmente del sistema endócrino para mantener sus funciones.³⁹ La mayoría de los estudios han destacado la importancia de las hormonas en el crecimiento, función y desarrollo patológico de esta glándula. Con respecto a lo anterior, gran parte de los tratamientos están basados en la manipulación de las hormonas como terapia contra el CaP.⁴⁰ Sin embargo, un aspecto que no ha tenido mucha atención es la participación de los nervios periféricos, que inervan a la próstata, tanto en la fisiología de la glándula como también en el desarrollo de las patologías.^{39, 40}

La próstata está inervada por fibras posganglionares que salen del ganglio pélvico, el cual a su vez está inervado por el nervio hipogástrico y las ramas viscerocutáneas del nervio pélvico. Éste complejo de nervios regula la función prostática a través de vías peptidérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas.⁴⁰

En ratas macho sexualmente expertas se ha mostrado que la conducta sexual induce un incremento del RA en la próstata, que podría ser explicado como una influencia neural sobre la glándula.⁴¹ Además, se ha mostrado que la estimulación del escroto durante la cópula es importante para liberar

una cantidad normal de semen durante la eyacuación, en donde la próstata juega un papel importante.⁴² Por lo tanto, las fibras aferentes somáticas (nervios escrotales y genitofemorales) y la inervación autonómica de la próstata (nervios pélvicos e hipogástricos), que parecen integrarse en el circuito espinal, pudieran regular la función y tal vez contribuyan a la disfunción de la próstata.⁴⁰ Así, la eliminación de los nervios pélvicos y/o hipogástricos en ratas macho induce alteraciones histológicas, en el área alveolar y en la altura del epitelio, demostrándose con esto que la inervación autonómica es importante para mantener la función saludable de la próstata. Si bien la próstata depende de andrógenos y de otras hormonas como la prolactina para mantener una función adecuada, estos datos sugieren que la inervación prostática es también importante.⁴⁰ Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que la denervación puede producir alteraciones sistémicas de los andrógenos y probablemente de los RAs, induciendo así cambios en la próstata que conlleven a patologías como el CaP, pero la literatura es controversial con respecto a esto. No obstante, se ha sugerido que el CaP recurrente puede ser debido a alteraciones a nivel de las vías aferentes-eferentes que pudieran estar regulando la expresión del RA en la glándula, más que debido al fracaso de la terapia hormonal.⁴⁰

2. Conclusiones

El RA juega un papel relevante no sólo en el funcionamiento adecuado de la próstata sino también en los procesos patológicos de ésta, como el CaP. El tratamiento clásico para el CaP es bloquear la acción de los andrógenos. A pesar de ello, el cáncer, después de un tiempo de tratamiento, se vuelve insensible a los andrógenos y no responde ya al tratamiento. Entender el mecanismo por el cual el CaP pasa de un estado en el que depende de los andrógenos a uno donde se hace insensible de ellos es crucial para poder comprender el mecanismo de esta patología. Si bien los mecanismos que conllevan a esto

son poco conocidos, se cree que en gran parte está implicado el RA. Así, la sobreexpresión, la hipersensibilidad a los andrógenos, las mutaciones y/o repeticiones cortas de glutamina o glicina que presenta el RA son algunos mecanismos por los cuales se puede explicar ésta insensibilidad a los andrógenos. La participación del RA a nivel nuclear en diferentes vías de transducción de señal y su interacción con los diferentes efectores de la función de la célula prostática podría explicar su aparente comportamiento contradictorio. Además, la participación de los nervios periféricos que inervan a la próstata puede ser otro mecanismo que explique el desarrollo del CaP, probablemente a través de la modulación de los RAs. Es evidente que se requiere de un mayor estudio de los factores que regulan al RA, tanto en condiciones de salud como de la enfermedad, que permitan en un futuro el desarrollo de terapias más eficaces para el tratamiento del CaP.

3. Agradecimientos

Apoyo CONACYT 197681 a FRD con número de CVU 171160 y convenio CONACYT 106531 del cuerpo académico de neuroquímica UV-CA-137.

4. Bibliografía

1. Heemers HV, Tindall DJ: Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 2007, 28:778-808.
2. Ekman P: The prostate as an endocrine organ: androgens and estrogens. *Prostate Suppl* 2000, 10:14-18.
3. Sinowatz F, Amselgruber W, Plendl J, Kolle S, Neumuller C, Boos G: Effects of hormones on the prostate in adult and aging men and animals. *Microsc Res Tech* 1995, 30:282-292.
4. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME: Androgens and prostate cancer. *World J Urol* 2003, 21:325-337.
5. Taplin ME, Ho SM: Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:3467-3477.
6. Hsieh CL, Cai C, Giwa A et al.: Expression of a hyperactive androgen receptor leads to androgen-independent growth of prostate cancer cells. *J Mol Endocrinol* 2008, 41:13-23.
7. Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev* 2002, 23:175-200.
8. Matsumoto T, Takeyama K, Sato T, Kato S: Study of androgen receptor functions by genetic models. *J Biochem* 2005, 138:105-110.
9. Luke MC, Coffey DS: The male sex accessory tissues. Structure, androgen action, and physiology. In *The physiology of reproduction*. Vol. I Edited by Knobil E, Neill JD. Raven Press, New York; 1994:1435-1487.
10. Bellido MC: Reproducción en el varón. In *Fisiología Humana*. Edited by Tresguerres JAF. Madrid, España: McGRAW-Hill-Interamericana; 1999:1033-1047.
11. Xing N, Chen Y, Mitchell SH, Young CY: Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis* 2001, 22:409-414.
12. Dehm SM, Tindall DJ: Androgen receptor structural and functional elements: role and regulation in

- prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2007, 21:2855-2863.
13. Gelmann EP: Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 2002, 20:3001-3015.
 14. Zhu ML, Kyprianou N: Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2008, 15:841-849.
 15. Haelens A, Tanner T, Denayer S, Callewaert L, Claessens F: The hinge region regulates DNA binding, nuclear translocation, and transactivation of the androgen receptor. *Cancer Res* 2007, 67:4514-4523.
 16. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ: Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1687-1697.
 17. Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T, Ito H: Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2003, 10:209-216.
 18. Weigel NL, Moore NL: Steroid receptor phosphorylation: a key modulator of multiple receptor functions. *Mol Endocrinol* 2007, 21:2311-2319.
 19. Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004, 25:276-308.
 20. Stenman UH: Biochemistry and basic science. In *Prostate specific antigen*. Edited by Brawer MK. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 2001: 9-29.
 21. Sutkowski DM, Goode RL, Baniel J et al.: Growth regulation of prostatic stromal cells by prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1663-1669.
 22. Nelson KA, Witte JS: Androgen receptor CAG repeats and prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2002, 155:883-890.
 23. Hara T, Miyazaki H, Lee A, Tran CP, Reiter RE: Androgen receptor and invasion in prostate cancer. *Cancer Res* 2008, 68:1128-1135.
 24. Whitacre DC, Chauhan S, Davis T, Gordon D, Cress AE, Miesfeld RL: Androgen induction of in vitro prostate cell differentiation. *Cell Growth Differ* 2002, 13:1-11.
 25. Han G, Buchanan G, Ittmann M et al.: Mutation of the androgen receptor causes oncogenic transformation of the prostate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102:1151-1156.
 26. Henshall SM, Quinn DI, Lee CS et al.: Altered expression of androgen receptor in the malignant epithelium and adjacent stroma is associated with early relapse in prostate cancer. *Cancer Res* 2001, 61:423-427.
 27. Edwards J, Krishna NS, Grigor KM, Bartlett JM: Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2003, 89:552-556.
 28. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C et al.: Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997, 57:314-319.
 29. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T: Amplification and overexpression

- of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001, 61:3550-3555.
30. Gregory CW, Johnson RT, Jr., Mohler JL, French FS, Wilson EM: Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001, 61:2892-2898.
 31. Gregory CW, He B, Johnson RT et al.: A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res* 2001, 61:4315-4319.
 32. Bakin RE, Gioeli D, Sikes RA, Bissonette EA, Weber MJ: Constitutive activation of the Ras/mitogen-activated protein kinase signaling pathway promotes androgen hypersensitivity in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003, 63:1981-1989.
 33. Katz ME, McCormick F: Signal transduction from multiple Ras effectors. *Curr Opin Genet Dev* 1997, 7:75-79.
 34. Cutress ML, Whitaker HC, Mills IG, Stewart M, Neal DE: Structural basis for the nuclear import of the human androgen receptor. *J Cell Sci* 2008, 121:957-968.
 35. Veldscholte J, Berrevoets CA, Ris-Stalpers C et al.: The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992, 41:665-669.
 36. Hsiao PW, Lin DL, Nakao R, Chang C: The linkage of Kennedy's neuron disease to ARA24, the first identified androgen receptor polyglutamine region-associated coactivator. *J Biol Chem* 1999, 274:20229-20234.
 37. Hakimi JM, Schoenberg MP, Rondinelli RH, Piantadosi S, Barrack ER: Androgen receptor variants with short glutamine or glycine repeats may identify unique subpopulations of men with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997, 3:1599-1608.
 38. Edwards SM, Badzioch MD, Minter R et al.: Androgen receptor polymorphisms: association with prostate cancer risk, relapse and overall survival. *Int J Cancer* 1999, 84:458-465.
 39. McVary KT, McKenna KE, Lee C: Prostate innervation. *Prostate Suppl* 1998, 8:2-13.
 40. Diaz R, Garcia LI, Locia J et al.: Histological modifications of the rat prostate following transection of somatic and autonomic nerves. *An Acad Bras Cienc* 2010, 82:397-404.
 41. Hernandez ME, Soto-Cid Aranda-Abreu GE et al.: A study of the prostate, androgens and sexual activity of male rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2007, 5:11.
 42. Garcia LI, Soto-Cid A, Carrillo P, Toledo R, Hernandez ME, Manzo J: Characteristics of ejaculated rat semen after lesion of scrotal nerves. *Physiol Behav* 2007, 91:120-125.

Recibido: 18 de marzo de 2011

Aceptado: 23 de mayo de 2011