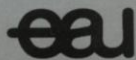




European Urology
Your Platinum Journal

EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS



European Association of Urology

EU-ACME

accredited
content

Estratto in italiano da Vol. 8, N. 13, pp. 863-893, Dicembre 2009

**La correlazione tra infiammazione,
IPB e carcinoma prostatico**

Guest Editor:

Bob Djavan, New York, USA



Editoriale

La correlazione tra infiammazione, IPB e carcinoma prostatico

Bob Djavan

Minimal Invasive and Prostate Translational Center, Department of Urology, New York University, School of Medicine, 150 East 32nd Street, New York, NY 10016, USA

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è la forma più comune di adenoma che riguarda il sesso maschile e rappresenta una causa clinicamente significativa di ostruzione all'efflusso vescicale fin nel 40% degli uomini nel corso della vita. La diagnosi di IPB viene posta sempre più frequentemente a causa dell'aumento dell'aspettativa di vita e della generale tendenza a richiedere un parere medico in uno stadio più precoce della malattia.

Il trattamento predominante per la IPB negli ultimi 60 anni si è fondato sull'approccio chirurgico ablativo. Le conoscenze recentemente acquisite sull'epidemiologia e la fisiopatologia (di prostata e vescica), così come le informazioni ricavate grazie a studi di endocrinologia e urodinamica, hanno indotto gli urologi a una rivalutazione delle linee guida convenzionali su cui si fondano sia la diagnosi sia la terapia. La maggiore consapevolezza pubblica sulle nuove opzioni di trattamento disponibili ha rafforzato questa tendenza e ha determinato un progressivo allontanamento dall'ablazione chirurgica della prostata a favore, alternativamente, della chirurgia minimamente invasiva oppure, in particolar modo, della terapia farmacologica.

La crescente importanza della fitoterapia per la cura delle patologie prostatiche, più specificamente nel contesto della medicina complementare, non deve essere ulteriormente ignorata e deve invece attrarre l'attenzione degli urologi che operano nella pratica clinica.

L'interesse nei confronti della fitoterapia va sviluppandosi stabilmente dal momento che le cifre indicano che il 30-50% dei pazienti urologici negli Stati Uniti si sta orientando all'assunzione di estratti di piante. Nell'anno 2000 i prodotti a base di erbe medicinali si collocavano tra i primi 200 farmaci tra i 2000 maggiormente prescritti e rimborsati dalle assicurazioni sanitarie statali in Europa. Fondandosi su una tradizione di lunga data, gli estratti di piante rappresentano il trattamento iniziale più comunemente raccomandato agli uomini con sintomi del tratto urinario inferiore da lievi a

moderati in Germania e Francia, Paesi in cui i prodotti fitoterapici sono farmaci prescrivibili e vengono sottoposti alle classiche procedure di registrazione. La storia naturale della IPB rende questa patologia un target logico per la medicina alternativa. La nozione di un farmaco che è composto da ingredienti naturali, con bassi effetti collaterali e che può avere una validità è particolarmente attraente, in particolare nella prospettiva dei pazienti che preferiscono alternative "naturali e non dannose" ai prodotti chimici e di sintesi. I medici devono riconoscere e affrontare questa evoluzione. I clinici devono inoltre stabilire un equilibrio tra la fitoterapia e la accresciuta consapevolezza dell'importanza e della necessità di prendere le decisioni mediche con un approccio basato sulle evidenze. Ci si chiede se la fitoterapia non sia più efficace di quanto abitualmente ritenuto e se il suo meccanismo d'azione non sia più sofisticato di quanto previsto.

Dal momento che la IPB non è una condizione potenzialmente fatale, il trattamento deve essere ponderato rispetto a quanto è efficace e a quanto è tollerabile per il paziente. Quando i sintomi sono giudicati gravi e/o sussiste un'emergenza clinica, il trattamento più efficiente continua a essere quello chirurgico; tuttavia casi da lievi a moderati possono essere affrontati con una vigile attesa, con inibitori della 5 α -reduzione, con α -bloccanti e, in maniera crescente, con farmaci fitoterapici.

È stato in precedenza sottolineato che gli estratti di piante devono essere considerati come miscele complesse di diverse sostanze e, in un certo senso, come prodotti unici in quanto le procedure di estrazione differiscono da azienda ad azienda, l'esatta composizione delle preparazioni varia ed è definita solo in parte dal punto di vista chimico. Di conseguenza, il prodotto di un'azienda può essere differente da quello di un'altra in rapporto alla composizione specifica e, forse, ai componenti efficaci, anche se le preparazioni originano dalla stessa pianta [1]. Ciascuna delle differenti preparazioni dei diversi produttori con le loro dosi raccomandate deve essere

sottoposta a valutazioni distinte, dal momento che i risultati della ricerca di base e degli studi clinici non possono essere trasferiti automaticamente da un prodotto a un altro.

Malgrado gli studi di ampie dimensioni, controllati con placebo, condotti sugli inibitori della 5 α -reduttasi e i bloccanti dei recettori α -adrenergici, in aggiunta al braccio placebo, siano rari, l'estratto di piante indagato nel modo piú rigoroso è fino a ora un estratto lipidosterolico di *Serenoa repens*, costituito da diversi composti e diffusamente commercializzato nel mondo con il nome commerciale Permixon®. I possibili meccanismi d'azione possono essere raggruppati in tre classi generali [2].

- Attività antiandrogenica: il prodotto sembra sviluppare proprietà antiandrogeniche e ha dimostrato di essere un inibitore dell' α -reduttasi, sia per l'enzima 1 sia per l'enzima 2 [3-6]. Non è chiaro perché Permixon® non abbia effetti sui livelli sierici di antigene prostatico specifico [7].
- Attività antiproliferativa: sono state oggetto di pubblicazione alcune informazioni sulla sua attività antiproliferativa, inibizione dei fattori di crescita e induzione dell'apoptosi (riduzione delle concentrazioni del fattore di crescita epidermico ed effetto sulla proliferazione delle cellule prostatiche indotta da b-FGF) [4,8-10].
- Attività antinfiammatoria: il prodotto ha anche evidenziato un'attività sui mediatori proinfiammatori (interleuchina 1, *transforming growth factor* β) [11] e un effetto sugli enzimi della cascata dell'acido arachidonico, fosfolipasi A2 [12], lipossigenasi [13] e ciclossigenasi [13], e dunque tramite la riduzione della produzione di prostaglandine e leucotrieni.

In anni recenti l'infiammazione è emersa come un'entità nuova e largamente trascurata nella patogenesi delle malattie prostatiche benigne e maligne. Le vie dell'infiammazione cronica non portano solo ai sintomi, ma scatenano anche una serie di meccanismi mediati da linfocine che influiscono da ultimo sulla progressione e la storia naturale della malattia. Dati recenti hanno mostrato un impatto diretto di *Serenoa repens* su queste vie infiammatorie.

Questo supplemento si focalizzerà sui risultati piú recenti riguardanti l'infiammazione come via primaria nello sviluppo e nella progressione della IPB, così come sui risultati che suggeriscono un impatto clinico come conseguenza dell'individuazione del processo infiammatorio come bersaglio della somministrazione di *Serenoa repens*.

Conflitti di interesse

L'Autore non ha nulla da dichiarare.

Supporto finanziario

Nessuno.

Bibliografia

- [1] Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200.
- [2] Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-9.
- [3] Bayne CW, Donnelly F, Ross M, Habib FK. *Serenoa repens* (Permixon): a 5 α -reductase types I and II inhibitor-new evidence in a coculture model of BPH. *Prostate* 1999;40:232-41.
- [4] Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1998;37:77-83.
- [5] Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Luz Macairan M, Cruz Santos PB, Tyler VE. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology* 2001;57:999-1005.
- [6] Bayne CW, Ross M, Donnelly F, Habib FK. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J Urol* 2000;164:876-81.
- [7] Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5 α -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer* 2005;114:190-4.
- [8] Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud J-P, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;33:340-7.
- [9] Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;45:259-66.
- [10] Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004;61:73-80.
- [11] Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, López-Farré A. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-55.
- [12] Raga A, Ragab-Thomas JMF, Delhan A, et al. Effects of Permixon (*Serenoa repens* in Spain) on phospholipase A2, activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. In: Di Silverio F, Steg A, editors. *New trends in bladder cancer chemotherapy - new trends in BPH etio-pathogenesis*. Rome, Italy: ActaMedica; 1998. p. 293-6.
- [13] Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:299-304.

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Iperplasia prostatica benigna e sue eziologie

Alberto Briganti*, Umberto Capitanio, Nazareno Suardi, Andrea Gallina, Andrea Salonia, Marco Bianchi, Manuela Tutolo, Valerio Di Girolamo, Giorgio Guazzoni, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi

Dipartimento di Urologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia

Informazioni sull'articolo

Parole chiave:

Iperplasia prostatica benigna
Patogenesi
Infiammazione

EU*ACME
[www.eu-acme.org/
europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology)

Visitate
[www.eu-acme.org/
europeanurology](http://www.eu-acme.org/europeanurology)
per rispondere
alle domande online.
I crediti EU-ACME
saranno assegnati
automaticamente.

Abstract

Contesto: L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione ben nota, caratterizzata da una crescita della prostata accompagnata da sintomi del tratto urinario inferiore. Diversi meccanismi sembrano coinvolti nello sviluppo e nella progressione della IPB.
Obiettivo: Effettuare una revisione dei risultati più importanti riguardanti i meccanismi chiave coinvolti nella fisiopatologia della IPB.

Acquisizione delle evidenze: Nel corso del congresso annuale 2009 della European Association of Urology svoltosi a Stoccolma, Svezia, è stato tenuto un simposio satellite sulla IPB e il suo trattamento. Questo articolo si fonda su una delle presentazioni del simposio. È stata effettuata una revisione completa e strutturata della letteratura utilizzando i dati recuperati da recenti articoli di revisione, articoli originali e abstract.

Sintesi delle evidenze: Diversi meccanismi sembrano implicati nella fisiopatologia della IPB. Essi corrispondono alle modificazioni tissutali correlate all'età, alle alterazioni ormonali e alla sindrome metabolica, così come all'infiammazione. Nonostante gli androgeni non siano causa di IPB, lo sviluppo di una IPB richiede la presenza degli androgeni. Inoltre, diversi studi supportano un'associazione tra diabete mellito non insulino-dipendente, ipertensione, obesità e colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità e lo sviluppo della IPB. Infine, recenti evidenze in aumento sembrano supportare l'idea che la IPB sia un disturbo su base infiammatoria. L'infiammazione sarebbe iniziata da uno stimolo sconosciuto che creerebbe un milieu proinfiammatorio all'interno della ghiandola. Questa teoria è confermata da diversi studi di ricerca di base e clinici che hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa tra l'infiammazione e la gravità e progressione della IPB.

Conclusioni: Nonostante la patogenesi della IPB non sia pienamente compresa, diversi meccanismi sembrano essere implicati nello sviluppo e progressione della malattia. Essi comprendono principalmente alterazioni ormonali e vascolari, sistemiche e locali, così come un'infiammazione prostatica che stimolerebbe la proliferazione cellulare. L'infiammazione sarebbe iniziata da uno stimolo sconosciuto in grado di generare un ambiente proinfiammatorio all'interno della prostata. Sulla base dei recenti studi di ricerca di base e clinici, un approccio innovativo alla gestione clinica della IPB potrebbe dunque focalizzarsi sul processo infiammatorio implicato nello sviluppo e progressione della malattia.

© 2009 Pubblicato da Elsevier B.V. per conto della European Association of Urology.

1. Introduzione

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione progressiva, caratterizzata da un aumento delle dimensioni della prostata accompagnato da sintomi a carico del tratto urinario inferiore (*lower urinary tract symptoms*, LUTS) [1,2]. La IPB insorge nelle zone periuretrali e di transizione della ghiandola prostatica e rappresenta un fenomeno inevitabile correlato all'invecchiamento della popolazione maschile [3]. Nonostante la IPB non sia comune prima dei 40 anni d'età, circa il 50% degli uomini sviluppa sintomi correlati a IPB a 50 anni. L'incidenza di IPB aumenta del 10% per decade e raggiunge l'80% a circa 80 anni d'età [4,5]. Si stima che il 75% degli uomini >50 anni d'età abbia sintomi originati da una IPB e che il 20-30% degli uomini che raggiungono gli 80 anni richieda un intervento chirurgico per la gestione di una IPB [1,2]. Nonostante l'elevato impatto della IPB sulla salute pubblica, la patogenesi della malattia resta ancora in larga misura non chiarita. In effetti, nonostante siano state proposte molteplici teorie, l'eziologia della IPB rimane ancora incerta in alcuni aspetti. Diversi meccanismi sembrano essere implicati nello sviluppo e nella progressione della IPB. Nonostante l'invecchiamento rappresenti il meccanismo centrale implicato, recenti risultati innovativi hanno anche sottolineato il ruolo chiave delle alterazioni ormonali, della sindrome metabolica e dell'infiammazione [3,6-12] (Fig. 1). Il presente articolo propone una revisione dei risultati più importanti riguardanti i meccanismi chiave implicati nella fisiopatologia della IPB.

2. Acquisizione delle evidenze

Nel corso del congresso annuale 2009 della European Association of Urology svoltosi a Stoccolma, Svezia, è stato tenuto un simposio satellite sulla IPB e sul suo trattamento. Questo

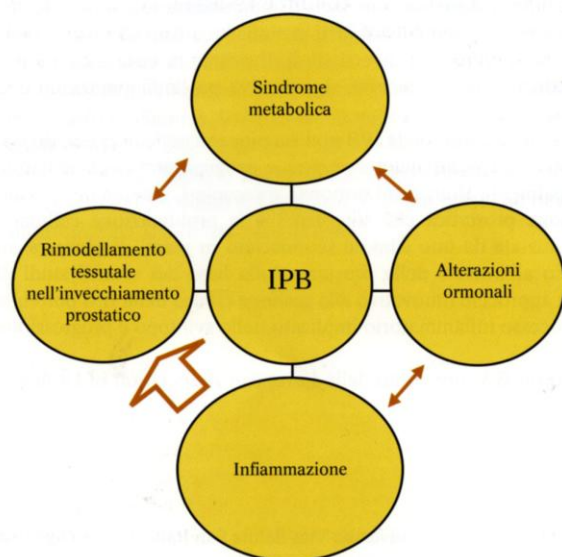


Fig. 1 - Correlazione tra età, sindrome metabolica, infiammazione e alterazioni ormonali e iperplasia prostatica benigna (IPB).

articolo si fonda su una delle presentazioni del simposio. È stata effettuata una revisione completa e strutturata della letteratura. Ricerche separate sono state effettuate nella banca dati MEDLINE e nella The Cochrane Library Central Search. I termini iniziali utilizzati nella ricerca sono stati *benign prostatic hyperplasia* (iperplasia prostatica benigna, *ndr*) e *physiopathology* (fisiopatologia, *ndr*). In base ai risultati di queste ricerche iniziali, ricerche aggiuntive distinte sono state eseguite utilizzando il termine *benign prostatic hyperplasia* in combinazione con *metabolic syndrome* (sindrome metabolica, *ndr*), *aging* (invecchiamento, *ndr*), *inflammation* (infiammazione, *ndr*) e *hormonal alterations* (alterazioni ormonali, *ndr*). Nonostante la selezione di testi in lingua inglese non costituisca uno specifico parametro di ricerca, nella valutazione finale sono state considerate solo pubblicazioni in lingua inglese. Complessivamente sono stati selezionati 73 lavori che sono stati inclusi nella bibliografia di questo articolo di revisione.

3. Sintesi delle evidenze

3.1. Rimodellamento tessutale nell'invecchiamento della prostata

L'invecchiamento è il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo della IPB e per la comparsa di LUTS [3,10-12]. Diversi studi hanno dimostrato una relazione tra età e marcatori di progressione della IPB [13-16]. Per esempio, nello studio di popolazione Olmsted County, sintomi urinari da moderati a gravi sono stati registrati nel 13% degli uomini di 40-49 anni d'età rispetto a una percentuale del 28% tra i soggetti >70 anni [16]. Recentemente, Loeb et al. hanno studiato con indagini in risonanza magnetica della pelvi 278 uomini senza carcinoma prostatico, valutando nel tempo le misure del volume prostatico. Gli Autori hanno segnalato un tasso mediano di variazione del volume prostatico di 0,6 ml per anno d'età, che corrispondeva a una percentuale di crescita annua mediana del 2,5% [17].

Nell'invecchiamento maschile, un significativo processo di rimodellamento tessutale avviene all'interno della prostata, in particolar modo nella zona di transizione (ZT). Si assiste a un'interferenza nel delicato equilibrio delle vie di segnale dei fattori di crescita che interagiscono tra loro, e le interazioni tra stroma ed epitelio generano un aumento del volume prostatico. In particolare, le variazioni più significative si verificano nelle cellule basali che modificano il loro metabolismo intracellulare, aumentano di dimensioni e si ipertrofizzano. Lo sviluppo di una IPB è anche accompagnato dalla presenza di corpi amilacei e calcoli prostatici. Questi elementi contengono tipicamente sali fosfati di calcio, magnesio, potassio, carbonato di calcio o calcio ossalato [18]. Successivamente, le secrezioni alterate delle cellule luminali e la presenza di corpi amilacei e calcoli prostatici portano a un'ulteriore calcificazione e si rendono visibili i dotti intasati [19]. Nell'insieme questo rimodellamento tessutale determina alterazioni dei tipi di cellule altamente specializzati responsabili dell'omeostasi e funzionalità tessutale.

Dal momento che una crescita tessutale è la conseguenza di un aumento della proliferazione cellulare o di una dimi-

nuzione della morte cellulare, è stato suggerito che anche l'attività apoptotica sia un cofattore chiave nello sviluppo e progressione della IPB. Nonostante alcuni Autori abbiano segnalato livelli simili di apoptosi nell'epitelio della IPB rispetto a quelli misurati nell'epitelio normale, altre segnalazioni più recenti hanno indicato che alterazioni della regolazione dell'apoptosi possono essere associate alla IPB [6-8]. Kiprianou et al. hanno esaminato l'espressione relativa di due proteine coinvolte nella regolazione dell'apoptosi prostatica: il *transforming growth factor* (TGF) β 1 e Bcl-2, un potente soppressore dell'apoptosi [7]. Un'analisi in situ dell'incidenza di apoptosi, effettuata utilizzando la tecnica della colorazione della transferasi terminale con marcatura dell'estremità della sonda (*end-labelling*) per l'individuazione della frammentazione del DNA nucleosomale, ha evidenziato una colorazione apoptotica infrequente nelle cellule epiteliali prostatiche isolate, basali e secretorie.

Gli Autori hanno anche dimostrato che l'indice apoptotico delle cellule secretorie e basali dell'epitelio prostatico era più elevato nella prostata normale rispetto al tessuto con IPB, mentre vi era un significativo aumento dell'indice proliferativo delle rispettive popolazioni cellulari nella prostata iperplastica [7]. Ponderando le attività apoptotiche rispetto alle attività proliferative, è stata evidenziata una riduzione netta sostanziale dell'apoptosi nei compartimenti cellulari epiteliali sia ghiandola sia basale nel caso della prostata ipertrofica rispetto alla ghiandola normale. Anche l'espressione del TGF- β nelle cellule epiteliali ha dimostrato di essere più alta nel tessuto di IPB rispetto alla prostata normale. Nell'insieme questi risultati suggeriscono un coinvolgimento potenziale di un'espressione aumentata delle proteine antiapoptotiche nella perdita di regolazione dei meccanismi normali di morte cellulare per apoptosi della prostata umana, determinando quindi uno squilibrio della crescita a favore della proliferazione cellulare, evento che può da ultimo supportare l'iperplasia. Successivamente, l'induzione dell'apoptosi e/o necrosi è divenuta un argomento sempre più attraente ai fini del disegno e della valutazione di terapie innovative per le malattie prostatiche [6-8].

3.2. Alterazioni ormonali

Nonostante gli androgeni non causino la IPB, lo sviluppo di una IPB richiede la presenza di androgeni di origine testicolare durante lo sviluppo della prostata, la pubertà e l'invecchiamento. Studi condotti sui livelli ormonali di steroidi sessuali intraprostatici hanno mostrato che i livelli di testosterone prostatico biodisponibile declinano con l'età [20,21]. Le cellule secretorie luminali richiedono androgeni, in particolare il metabolita intracellulare del testosterone, diidrotestosterone (DHT), ai fini della differenziazione terminale e delle funzioni secretorie. Il DHT viene generato in modo predominante dalla 5α -reduttasi prostatica che è presente nei fibroblasti dello stroma e nelle cellule epiteliali basali. In due interessanti articoli, Roberts et al. hanno segnalato un'attività del DHT più elevata nella IPB rispetto al tessuto della ghiandola prostatica normale [20,21] che diventerebbe un mediatore permissivo, più che trasformativo, di sviluppo di IPB. Inoltre, in studi basati sull'analisi di

campioni da cadavere, un aumento dell'accumulo di DHT è stato osservato nei tessuti di IPB [22,23]. Al contrario, altri Autori non hanno segnalato differenze nei pattern di DHT allorché sono stati utilizzati campioni freschi di tessuto di prostata [24]. Recentemente O'Malley et al. sono riusciti a quantificare l'espressione di quattro differenti geni androgeno-responsivi, alternativamente nel tessuto di IPB o nel tessuto normale: fattore 2 associato a ELL (*EAF2*, noto anche come *U19*), fattore di allungamento 2 RNA polimerasi II, 2 (*ELL2*), proteina 5 di legame a FK506 (*FKBP5*) e fosfoferina aminotransferasi 1 (*PSAT1*, noto anche come *PSA*) [25]. Questi Autori hanno dimostrato che tutti i geni valutati evidenziavano un aumento dell'espressione nella IPB rispetto al tessuto ghiandola normale adiacente e hanno concluso che il segnale androgeno è significativamente aumentato nel tessuto iperplastico rispetto alla prostata normale adiacente. La comprensione dei meccanismi in causa nell'aumento del segnale degli androgeni può portare a chiarire il ruolo del DHT nella fisiopatologia della IPB e, potenzialmente, all'identificazione di approcci innovativi per la sua prevenzione e/o trattamento.

Altri studi hanno valutato anche il ruolo degli estrogeni nella IPB. I livelli circolanti di estradiolo libero si mantengono costanti nell'uomo che invecchia come conseguenza di un aumento correlato all'età del peso corporeo e delle cellule adipose. In effetti, la prevalenza di tessuto grasso è responsabile dell'espressione di livelli elevati di aromatasi, che produce la conversione estrogenica [26]. L'aumento dello stimolo estrogenico sulla prostata nell'uomo che invecchia può portare a una riattivazione della crescita prostatica [27,28]. Aberrazioni indotte dagli estrogeni nella crescita dell'epitelio prostatico sono state osservate anche nei cani e nelle scimmie, oltre che negli esseri umani [29-31]. In aggiunta agli effetti epiteliali, gli estrogeni stimolano anche la proliferazione delle cellule stromali [29-31]. Gli studi in vitro suggeriscono infatti che la up-regolazione del recettore estrogenico α nelle cellule stromali di prostata in coltura è associata anche a una up-regolazione del fattore 2 di crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor 2*, FGF-2), così come di altri fattori di crescita. Inoltre diversi studi hanno dimostrato che l'aggiunta degli androgeni down-regola il recettore degli estrogeni e diversi fattori di crescita di derivazione stromale [32-34]. Infine, gli effetti estrogenici sulla ghiandola prostatica possono essere mediati indirettamente anche attraverso alterazioni di altri ormoni nel siero [35-37].

3.3. Sindrome metabolica

Recentemente è stata studiata anche l'associazione tra sindrome metabolica e IPB. Hammarsten et al. sono stati i primi a dimostrare che il diabete mellito non insulino-dipendente (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM), l'ipertensione, l'obesità e i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoprotein cholesterol*, C-HDL) rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di IPB [38,39]. In uno studio svedese condotto su 250 pazienti con IPB, gli Autori hanno segnalato un tasso mediano di crescita della IPB di 1,04 ml/anno. Gli uomini con una IPB in rapido aumento hanno evidenziato una prevalenza più

elevata di NIDDM ($p = 0,02$) e ipertensione ($p = 0,04$) [40]. Inoltre, essi presentavano livelli plasmatici elevati di insulina a digiuno ($p = 0,02$) e bassi livelli di C-HDL ($p = 0,02$) rispetto agli uomini con una IPB a crescita lenta. Il tasso annuo di crescita della IPB è risultato correlato positivamente con la pressione arteriosa diastolica ($p = 0,01$), l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) ($p < 0,001$) e i livelli di insulina plasmatica a digiuno ($p = 0,008$). Al contrario, esso ha mostrato una correlazione negativa rispetto al livello di C-HDL ($p = 0,001$) [40]. Gli Autori hanno concluso che la IPB è una componente della sindrome metabolica e che i pazienti con IPB possono condividere le stesse alterazioni metaboliche di una captazione deficitaria del glucosio mediata da insulina e di una iperinsulinemia secondaria, al pari dei pazienti con sindrome metabolica [40]. Questi risultati vanno a supporto dell'ipotesi di una relazione causale tra livelli elevati di insulina e sviluppo di una IPB, e sollevano l'ipotesi di un aumento dell'attività nervosa simpatica negli uomini con IPB. In un recente articolo, Ozden et al. hanno confermato che i pazienti affetti da IPB e sindrome metabolica presentavano livelli mediani significativamente più elevati di peso corporeo, BMI, glucosio sierico, trigliceridi sierici e antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*, PSA) a fronte invece di livelli sierici di C-HDL minori, rispetto ai pazienti con IPB ma senza sindrome metabolica. Il tasso totale mediano di crescita della prostata (1,0 ml/anno) e il tasso mediano di crescita della ZT (1,25 ml/anno) sono risultati significativamente più elevati nel primo gruppo rispetto al secondo (rispettivamente, 0,64 ml/anno e 0,93 ml/anno; $p < 0,05$) [41].

Diversi altri studi hanno suggerito un'associazione specifica tra IPB e diabete. Nello specifico, Boon et al. hanno mostrato che uomini con NIDDM presentavano un tasso di crescita mediano annuo della prostata significativamente più elevato rispetto a quelli senza diabete [42]. Inoltre, è stato segnalato che il diabete si associa a una maggiore gravità dei sintomi di IPB [39,42,43]. Una possibile spiegazione per l'associazione tra IPB e diabete può derivare dal fatto che queste condizioni possono causare sintomi urologici simili. Sia la IPB sia il diabete sono effettivamente associati ai LUTS, tra cui una riduzione della velocità di flusso massimo e un

aumento del volume residuo post-svuotamento. Nonostante il meccanismo attraverso cui il diabete si correla alla IPB non sia chiaro, segnalazioni precedenti hanno mostrato che il danno vascolare indotto dal diabete di tipo 2 può promuovere la IPB [38].

È stato suggerito che anche l'ipertensione sia implicata nella fisiopatologia della IPB. L'ipertensione arteriosa si verifica circa nel 25% dei pazienti con IPB [44,45]. Gli studi epidemiologici hanno mostrato che gli uomini ipertesi hanno una maggiore probabilità di sviluppare una IPB e di essere sottoposti a una terapia medica e chirurgica rispetto ai soggetti sani [46,47]. In questi studi è stato ipotizzato che i nervi noradrenergici possano contribuire alla componente funzionale dell'ostruzione dello sbocco vescicale causata dall'IPB [46,47]. Studi condotti su modelli animali hanno inoltre dato ulteriore supporto all'associazione tra ipertensione e IPB [48]. Il legame tra ipertensione e IPB, suggerito da tutti questi studi, si fonda sull'attività del sistema nervoso simpatico che ha dimostrato di regolare sia il tono arterioso sia la fisiologia dello svuotamento [49,50]. È stato anche segnalato un livello elevato di catecolamine nell'ipertensione essenziale. In studi precedenti era stato ipotizzato che il sistema nervoso simpatico potesse esercitare un effetto sulla crescita della prostata rallentando il processo di apoptosi [49,51,52].

3.4. Infiammazione

Negli ultimi anni, è emerso il ruolo dell'infiammazione cronica nella patogenesi della IPB (Tabella 1). La IPB è stata in effetti associata di frequente alla prostatite cronica. Si ritiene che l'infiammazione cronica sostenga il processo di crescita fibromuscolare nella IPB [53]. Kohnen et al. hanno segnalato una prevalenza di infiltrato infiammatorio nel 98% di 162 campioni di IPB analizzati [54]. Anche lo studio Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events ha confermato una correlazione significativa tra infiammazione associata a IPB e sintomi di IPB [55,56]. L'analisi di sottogruppo del Medical Therapy of Prostate Symptoms Study ha evidenziato un infiltrato infiammatorio cronico nel 43% degli uomini. Inoltre, l'infiammazione è risultata associata in modo significativo a prostate di dimensioni maggiori, a più alti livelli

Tabella 1 – Dati più significativi basati sulle evidenze a supporto del ruolo dell'infiammazione nella fisiopatologia dell'iperplasia prostatica benigna

Studio	Evidenze
Kohnen et al. [54]	Elevata prevalenza di infiltrato infiammatorio nei campioni di IPB
Kramer et al. [53]	Infiammazione cronica che sostiene il processo di crescita fibromuscolare nella IPB
Kramer e Marberger [58]	Infiammazione associata in modo significativo a prostate di dimensioni maggiori, livelli più alti di PSA e maggiore rischio di ritenzione urinaria acuta
Theyer et al. [59]	Tessuto di IPB che contiene un infiltrato disseminato di linfociti T, linfociti B e macrofagi
Steiner et al. [60]	Mediatori di infiammazione cronicamente attivati nella IPB
Steiner et al. [68]	Up-regolazione di IL-17 nelle cellule T dell'infiltrato
Kakehi et al. [63]	Down-regolazione del gene per MIC-1 nella IPB
Handisurya et al. [67]	Up-regolazione di IL-15 nelle cellule stromali
Royuela et al. [69]	Up-regolazione di IFN- γ nelle cellule basali e stromali
Giri e Ittmann [70]	Up-regolazione di IL-8 nelle cellule epiteliali

IPB = iperplasia prostatica benigna; IFN = interferone; IL = interleuchina; MIC-1 = *macrophage inhibitory cytokine-1*, citochina inibitoria macrofagica-1; PSA = *prostate-specific antigen*, antigene prostatico specifico.

di PSA e a un maggiore rischio di ritenzione urinaria acuta [57,58]. La prostata è normalmente popolata da un numero limitato di cellule T, linfociti B, macrofagi e mastociti [59,60]. È di interesse rilevare che numerosi studi hanno mostrato che il tessuto prostatico nei pazienti con IPB contiene un infiltrato disseminato di linfociti T e B, con numerose colonie di macrofagi [59,61]. La risposta immune nella prostata è principalmente mediata dalle cellule T, con presenza di cellule T regolatorie (CD4) nello stroma e di cellule T citotossiche (CD8) nell'epitelio [62]. In questo contesto, ricorrendo a un'analisi dell'espressione dei marcatori di attivazione T-cellulare, Steiner et al. hanno dimostrato che questo tipo di mediatori di infiammazione permane attivato in modo cronico [60]. Dal momento che l'accumulo locale di linfociti attivati può causare una distruzione di tessuto, elevate concentrazioni di citochine e, conseguentemente, una ricostituzione di tessuto possono contribuire alla patogenesi della IPB.

Per quanto i fattori che scatenano l'infiltrazione da parte di quei mediatori infiammatori siano in parte non identificati, diversi articoli recenti hanno suggerito differenti possibili scenari. Kakehi et al. hanno riferito che pazienti con IPB manifestavano una down-regolazione del gene per la citochina inibitoria macrofagica-1 (*macrophage inhibitory cytokine-1*), una citochina dotata di effetti inibitori sull'attività dei macrofagi [63]. Nel contesto della localizzazione intraprostatica degli elementi di infiammazione, gli infiltrati popolano in modo predominante l'interstizio, si raccolgono intorno ai dotti epiteliali e dislocano l'epitelio ghiandolare [64-66]. Bierhoff et al. hanno descritto un tipo di infiammazione "scattered" nella IPB caratterizzata da un aumento significativo di infiltrati diffusi di linfociti T nei noduli stromali fibroblastici e muscolari lisci [61]. Inoltre, è stata registrata un'infiltrazione ridotta dei noduli mesenchimali rispetto allo stroma circostante [59,61].

L'infiammazione evidenziata nella IPB può contribuire al danno tissutale e le citochine prodotte dalle cellule infiammatorie possono fungere da motore per la produzione di un fattore di crescita locale e per l'angiogenesi nei tessuti come risposta a tipo "guarigione delle ferite". In effetti, una up-regolazione di una serie di citochine proinfiammatorie è stata segnalata nel tessuto di IPB, in particolare riguardante interleuchina (IL)-15 nelle cellule stromali [67], IL-17 nelle cellule T dell'infiltrato [68], interferone- γ nelle cellule basali e stromali [69] e IL-8 nelle cellule epiteliali [70]. Inoltre è stato anche proposto che IL-8 funga da legame tra infiammazione prostatica cronica e proliferazione cellulare stromale autocrina/paracrina. Questo mediatore stimola, in effetti, una crescita eccessiva promuovendo direttamente la proliferazione delle cellule epiteliali senescenti e l'acquisizione di un fenotipo reattivo stromale da miofibroblasto, e inducendo in modo indiretto la secrezione di FGF-2 [70]. Questo complesso microambiente proinfiammatorio è strettamente correlato alla iperproliferazione stromale della IPB. Tutti i dati disponibili sembrano suggerire che il danno indotto dall'infiammazione del tessuto prostatico rappresenti un processo cronico di guarigione delle ferite che attiva processi iperproliferativi che portano alla riattivazione ciclica dell'infiammazione prostatica.

In un contesto di rimodellamento tissutale su base infiam-

matoria, anche l'ipossia locale come risultato di un aumento della domanda di ossigeno delle cellule proliferanti può svolgere un ruolo nella fisiopatologia della IPB. Un'ipossia locale ha mostrato di indurre bassi livelli di specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS) promuovendo la neovascolarizzazione e la transdifferenziazione da fibroblasti a miofibroblasti. Nello specifico, la secrezione in vitro di fattore di crescita endoteliale vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), FGF-7, TGF- β , FGF-2 e IL-8 risulta aumentata in condizioni di ipossia rispetto a condizioni di normale ossigenazione. I livelli di TGF- β , VEGF e IL-8 hanno mostrato di essere aumentati nelle cellule ipossiche. In accordo con questi risultati basati su studi in vitro, l'immunostochimica dei fattori inducibili dall'ipossia ha evidenziato un aumento di attività nel tessuto di IPB. Le cellule stromali prostatiche rispondono all'ipossia up-regolando la secrezione di diversi fattori di crescita. Ciò suggerisce che l'ipossia possa scatenare la crescita prostatica. Come conferma del ruolo chiave delle ROS nella storia naturale della IPB, è stata notata una up-regolazione della ciclossigenasi nei macrofagi e nelle cellule epiteliali nel tessuto iperplastico [71]. L'infiammazione cronica ha dimostrato di essere una fonte di stress ossidativo che porta a danno tissutale nelle aree di infiltrazione. Questo aumento dello stress ossidativo è stato anche monitorato nella prostata e nel liquido seminale di pazienti con prostatite cronica [72,73].

4. Conclusioni

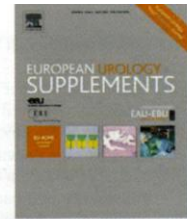
Per quanto la patogenesi della IPB non sia ancora pienamente compresa, diversi meccanismi sembrano essere implicati nello sviluppo e progressione della malattia. Questi comprendono principalmente alterazioni ormonali e vascolari sistemiche e locali, così come un'infiammazione della prostata che stimolerebbe una proliferazione cellulare. In effetti, recenti evidenze suggeriscono che la IPB è una malattia infiammatoria immune. L'infiammazione sarebbe iniziata da uno stimolo sconosciuto che darebbe origine a un ambiente proinfiammatorio all'interno della prostata. Questa teoria è confermata da diversi studi autoptici e clinici che hanno evidenziato una correlazione significativa tra infiammazione e gravità e progressione della IPB. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare un putativo autoantigene, l'influenza delle cellule infiammatorie dell'infiltrato sul dialogo crociato stroma/epitelio e una nuova classificazione della IPB che quantifichi la risposta infiammatoria/immune locale e sistemica in relazione alla sua rilevanza clinica. Sulla base di tutti i dati disponibili, il controllo dell'infiammazione nella gestione clinica dei pazienti con IPB appare essere di importanza fondamentale. Nuovi trattamenti per la IPB che indagano queste specifiche vie infiammatorie avranno un ruolo chiave nel prossimo futuro.

Conflitti di interesse

Gli Autori non hanno nulla da dichiarare.

Supporto finanziario

Nessuno.



Meccanismi complessi nella risposta infiammatoria prostatica

Bob Djavan^{a,*}, Elisabeth Eckersberger^a, Geovanni Espinosa^a, Gero Kramer^b,
Alessandra Handisurya^b, Chung Lee^c, Michael Marberger^b, Herbert Lepor^a, Georg E. Steiner^b

^aDepartment of Urology, New York University, New York, NY, USA

^bDepartment of Urology, University of Vienna, Vienna, Austria

^cDepartment of Urology, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Informazioni sull'articolo

Parole chiave:

Leucocita
Prostatite
Citochina proinfiammatoria
Interleuchina
Interferone- γ
IPB

EU*ACME

www.eu-acme.org/
[europeanurology](http://europeanurology.com)

Visitate

www.eu-acme.org/
[europeanurology](http://europeanurology.com)
per rispondere
alle domande online.
I crediti EU-ACME
saranno assegnati
automaticamente.

Abstract

Contesto: L'immunologia della prostata si è evoluta dando origine a un nuovo ambito di ricerca urologica. Gli incrementi della popolazione leucocitaria non sono ancora pienamente compresi, ma è stato dimostrato che la maggior parte del tessuto prostatico resecato mostra segni di risposta infiammatoria.

Obiettivo: In questo articolo vengono proposte una revisione dei risultati recenti e una discussione dei complessi meccanismi implicati nella risposta infiammatoria prostatica e nelle funzioni immunologiche della prostata, nonché del ruolo svolto dalla risposta infiammatoria prostatica come causa di malattia dell'organo, quale l'iperplasia prostatica benigna (IPB).

Acquisizione delle evidenze: Abbiamo condotto una ricerca nella letteratura medica con PubMed, utilizzando parole chiave come *prostate cancer* (carcinoma prostatico, *ndr*), *inflammation of the prostate* (infiammazione della prostata, *ndr*), *leukocytes* (leucociti, *ndr*), *estrogen* (estrogeni, *ndr*) e *cytokine* (citochine, *ndr*), e sull'espressione genica nell'infiammazione. Gli articoli e i dati sono stati valutati per rilevanza con criteri di inclusione ed esclusione determinati in modo prospettico.

Sintesi delle evidenze: Le evidenze che mostrano che l'infiammazione della prostata svolge un ruolo nel carcinoma prostatico (PCa) sono in aumento. Esistono differenti tipi di infiammazione, distinti in base alla distribuzione e alla localizzazione dei leucociti e all'istologia del tessuto circostante. La maggior parte del tessuto prostatico resecato mostra segni di risposta infiammatoria e si può ritrovare una correlazione tra infiltrazione delle cellule T e proliferazione stromale. Possono essere inoltre rinvenute evidenze dell'importanza degli estrogeni e delle citochine proinfiammatorie della famiglia delle interleuchine (IL; IL-6, IL-8, IL-15, IL-17). Gli stadi iniziali di indagine sulle funzioni immunologiche della prostata mostrano che sia le cellule epiteliali sia le cellule stromali esprimono membri della famiglia dei recettori *toll-like* e sono dunque in grado di riconoscere gli antigeni estranei con cui entrano in contatto.

Conclusioni: Nonostante si tratti di una nuova area di studio, l'immunologia e le risposte infiammatorie della prostata sono considerate componenti importanti per ulteriori studi sulle patologie prostatiche quali PCa e IPB. I dati a sostegno del ruolo dell'immunologia e dei leucociti attivati sulle cellule maligne sono inoltre un risultato importante che può forse condurre a nuove conoscenze per quanto riguarda le cellule maligne.

© 2009. Pubblicato da Elsevier B.V. per conto della European Association of Urology.

*Autore responsabile della corrispondenza.
E-mail: Bob.Djavan@nyumc.org (B. Djavan).

1. Introduzione

Trascurata e spesso sottostimata nel suo significato, l'immunologia della prostata si è evoluta in una nuova area di ricerca in urologia, in cui lo studio delle linfocine sta assumendo particolare importanza.

Nonostante la ricerca sia ancora in uno stadio precoce, sappiamo che sia le cellule epiteliali sia le cellule stromali prostatiche esprimono alcuni membri della famiglia dei recettori *toll-like* (*toll-like receptor*, TLR) e sono quindi in grado di riconoscere l'arrivo di antigeni estranei. Le conseguenze funzionali del legame antigenico delle cellule prostatiche attraverso i TLR sono in larga misura non definite, ma dati preliminari suggeriscono che entrambi i tipi cellulari rispondano con una produzione aumentata di citochine proinfiammatorie. Un altro punto di interesse sono le alterazioni associate al processo infiammatorio cronico, di frequente insorgenza, che accompagna sia le variazioni in senso atrofico sia quelle in senso iperplastico benigno. In questo articolo di revisione, riassumiamo i dati recenti e discutiamo le interazioni regolatorie complesse tra le cellule della prostata e i leucociti.

2. Acquisizione delle evidenze

I dati sono stati acquisiti tramite ricerca nella letteratura medica con PubMed, utilizzando parole chiave quali *prostate cancer* (carcinoma prostatico, *ndr*), *inflammation of the prostate* (infiammazione della prostata, *ndr*), *leukocytes* (leucociti, *ndr*), *estrogen* (estrogeni, *ndr*) e *cytokine* (citochine, *ndr*), e sull'espressione genica nell'infiammazione. Gli articoli e i dati sono stati valutati in funzione della loro rilevanza con criteri di inclusione ed esclusione determinati in modo prospettico. Poiché si tratta di un ambito relativamente nuovo e non studiato, le evidenze non si sono limitate ai dati raccolti nell'uomo; nella revisione sono stati inclusi i dati provenienti da studi su modelli animali (topi, ratti e cani) in modo da fornire un quadro delle evidenze il più possibile aggiornato.

3. Sintesi delle evidenze

3.1. Leucociti

La prostata è popolata da un modesto numero di cellule T $\alpha\beta$, linfociti B, macrofagi e mastociti [1,2]. I linfociti T popolano la prostata già alla 12^a settimana di gestazione e raggiungono il picco tra la 21^a e la 30^a settimana [3]. Nonostante il numero di leucociti declini durante le settimane 31-40 di gestazione, la prostata normale ospita ancora $7,3 \pm 3,3$ linfociti T CD3⁺ per millimetro quadrato, due terzi dei quali sono cellule T CD8⁺. Nella prostata normale, i linfociti T sono distribuiti regolarmente lungo tutto l'interstizio e tra le cellule epiteliali [1]. Il numero di linfociti T aumenta, in generale, con l'età.

Nei campioni prelevati da pazienti di 50 anni di età, ad esempio, sono stati contati fino a 55 linfociti T per millimetro quadrato senza presenza di raggruppamenti né di alterazioni istopatologiche.

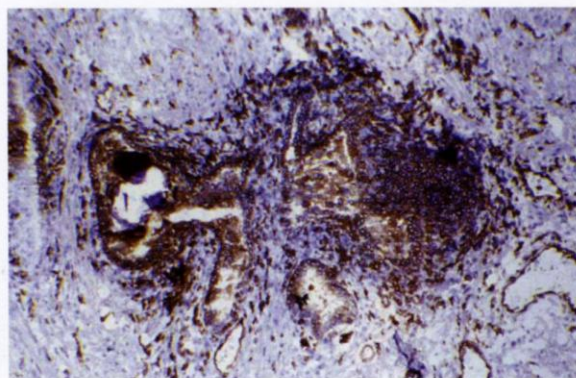


Fig. 1 - Atrofia infiammatoria proliferativa: immunistoichimica con anti-CD3. Riprodotta per gentile concessione di MedReviews®, LLC. Steiner GE, Djavan B, Kramer G, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. Rev Urol 2002;4:171-7. Reviews in Urology è una pubblicazione con copyright MedReviews®, LLC. Tutti i diritti riservati [8].

3.2. Infiammazione

Nonostante gli incrementi dei leucociti non siano ancora pienamente compresi, è accettato che la maggior parte del tessuto prostatico resecato mostra segni di reazioni infiammatorie. Esistono differenti tipi di infiammazione che devono essere distinti in funzione della distribuzione e della sede dei leucociti e dell'istologia del tessuto circostante. Il primo tipo, in passato denominato *atrofia postinfiammatoria* [4], *prostatite cronica* [5] e *prostatite linfocitica* [6], è stato recentemente definito *atrofia infiammatoria proliferativa* (*proliferative inflammatory atrophy*, PIA) [7]. La PIA si caratterizza per focolai discreti di epitelio ghiandolare proliferativo con l'aspetto morfologico dell'atrofia semplice o dell'iperplasia postatrofica, che si sviluppa in associazione a un'infiammazione. Le caratteristiche chiave della PIA sono la presenza di due distinti strati cellulari di cellule epiteliali, cellule infiammatorie mononucleate e/o polimorfonucleate (che per l'80-85% sono cellule T CD3⁺) sia nel compartimento epiteliale sia in quello stromale e atrofia stromale con quantità variabili di fibrosi [8] (Fig. 1). Un secondo tipo di infiammazione si verifica in caso di iperplasia prostatica benigna (IPB). Kohnen e Drach hanno segnalato che il 98% di 162 campioni di IPB analizzati evidenziava un infiltrato infiammatorio [9]. È stato dimostrato che i campioni di IPB sono spesso infiltrati da leucociti e che la maggior parte dei linfociti T dell'infiltrato è composta da linfociti T CD4⁺ della memoria [1,2,7,8,10,11]. Bierhoff et al. [12] hanno descritto un tipo di infiammazione "scattered" nella IPB, caratterizzato da un aumento significativo di infiltrati diffusi formati da linfociti T all'interno dei noduli stromali fibroblastici, fibromuscolari e muscolari lisci, ma con una riduzione dell'infiltrazione dei noduli mesenchimali rispetto allo stroma circostante (Fig. 2). Gli Autori hanno concluso che gli infiltrati di linfociti dei noduli stromali devono essere rigorosamente distinti dalle alterazioni infiammatorie che accompagnano frequentemente l'IPB. Una valutazione funzionale delle cellule T che infiltrano il tessuto di IPB ha mostrato che esse evidenziano le

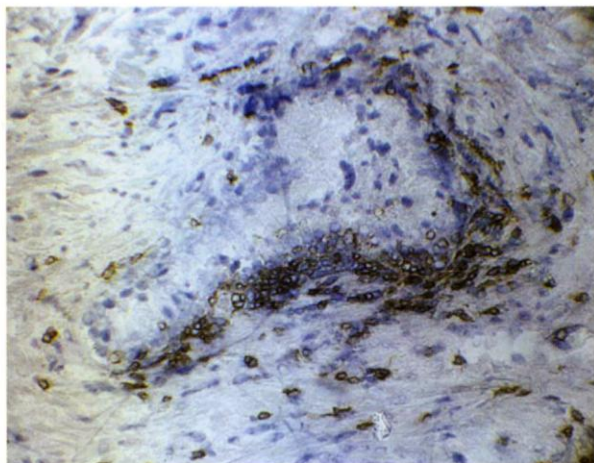


Fig. 2 - Infiammazione di tipo "scattered" (diffusa): immunostochimica con anti-CD3. Riprodotta per gentile concessione di MedReviews®, LLC. Steiner GE, Djavan B, Kramer G, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. Rev Urol 2002;4:171-7. Reviews in Urology è una pubblicazione con copyright MedReviews®, LLC. Tutti i diritti riservati [8].

caratteristiche funzionali dei linfociti T attivati [3], sebbene non sia chiaro se la reazione immunitaria associata alla IPB sia scatenata da antigeni estranei, autoantigeni o entrambi.

L'incidenza di malattie prostatiche infiammatorie croniche di origine non infettiva ha dimostrato di essere di otto volte più alta di quella della prostatite batterica [13]. Taguchi et al. hanno utilizzato per primi il termine *prostatite autoimmune* nel 1985 [14], dopo aver dimostrato che la prostata viene infiltrata a seguito di una timectomia neonatale. Zisman et al. [15] hanno in seguito individuato anticorpi anti-antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*, PSA) nei sieri di pazienti con IPB e hanno concluso che la IPB può rappresentare una condizione autoimmune organo-limitata senza attivazione policlonale delle cellule B. Modelli animali di induzione di prostatite autoimmune o indipendenti da antigeni sono oggi accettati [16,17], suggerendo che alcuni determinanti delle proteine prostatiche normali non sono tollerati dal sistema immunitario.

Le proteine prostatiche umane normali, come il PSA e l'antigene di membrana prostata-specifico, sono state recentemente utilizzate con successo come vaccini (Fig. 3) [18-20]. Esperimenti funzionali su topi [15], cani [21] e ratti [22], oltre che sull'uomo [23], suggeriscono che l'infiammazione prostatica sia almeno in parte sotto l'influenza ormonale e possa essere causata da una riduzione degli androgeni e da un simultaneo incremento degli estrogeni. Esistono evidenze aggiuntive che nei ratti anche una base genetica e l'età siano associate alla suscettibilità all'infiltrazione linfoide della prostata [24]. Si ipotizza che fattori di crescita rilasciati da questi linfociti infiltranti possano alterare la crescita delle cellule stromali vicine e contribuiscano quindi all'iperplasia prostatica [2,13].

Kramer et al. hanno dimostrato una relazione diretta tra infiltrazione T-cellulare, linfocine e iperproliferazione stromale nella IPB [25]. A differenza dei tessuti prostatici normali, i tessuti di IPB contenevano quantità considerevoli di RNA messaggero (mRNA) per interleuchina (IL)-2 e IL-4 (in un rapporto di 10:13). Lo screening per la fonte principale di produzione di linfocine ha rivelato che le linee di cellule T generate dal tessuto esprimevano quantitativi elevati di mRNA per interferone (IFN)- γ , IL-2 e IL-4, oltre che modeste quantità di mRNA per il fattore di crescita dei fibroblasti (*fibroblast growth factor*, FGF)-2, indipendentemente dal loro rapporto CD4/CD8 (Tabella 1).

L'espressione dell'mRNA per IFN- γ , IL-2 e IL-4 nei tessuti iperplastici benigni suggerisce che la malattia si associ a entrambi i tipi classici di risposta T-cellulare, le risposte immuni di tipo 1 e di tipo 2 [26,27]. I linfociti T di tipo 1 sono fonti di IFN- γ , IL-2 e IL-10 e sono coinvolti nelle reazioni infiammatorie cellulo-mediate. I linfociti di tipo 2 sono negativi per IFN- γ e positivi per IL-4, IL-5 e IL-13 e si rinvencono in associazione a forti risposte anticorpali e allergiche [28,29]. La maggior parte dei tessuti iperplastici benigni e tutte le linee T-cellulari derivate dal tessuto, coltivate a lungo termine e policlonali non hanno evidenziato questo tipo di dicotomia, mentre al Southern blot hanno mostrato bande quando saggiate con IFN- γ , IL-2 e IL-4. Risultati preliminari ottenuti mediante individuazione delle citochine intracellulari hanno confermato questi dati e hanno evidenziato conte sostanziali di linfociti T prostatici IFN- γ e



Fig. 3 - Cinetica del killing delle cellule epiteliali da parte dei linfociti T prostatici. Microscopia time-lapse parallela del killing di cellule epiteliali autologhe da parte di linfociti T prostatici derivati da un campione prostatico di iperplasia prostatica benigna. Riprodotta per gentile concessione di MedReviews®, LLC. Steiner GE, Djavan B, Kramer G, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. Rev Urol 2002;4:171-7. Reviews in Urology è una pubblicazione con copyright MedReviews®, LLC. Tutti i diritti riservati [8].

Tabella 1 – Panoramica

Ruolo proliferativo Leucociti (PIA) [7]
Coinvolti nella IPB Linfociti T (cellule T CD4 ⁺ della memoria) [1,2,8-11] Mancanza di attivazione policlonale delle cellule B [16,17] IL-2 [25] IL-4 (rapporto rispetto a IL-2 di 10:13) [25-27] IL-7 [24] IL-8 [37] IL-15 [32] IL-17 [44,45] mRNA di IFN- γ [26,27] Estrogeni (attraverso un aumento dell'attività di IFN- γ) [31] 3 β -HSD (attraverso la formazione degli estrogeni) [46]
Coinvolti nel carcinoma prostatico IL-6 [22,32] IL-8 [37] Citochine proinfiammatorie [47] Cellule T regolatorie sinergiche (attraverso una down-regolazione delle citochine) [47] Mutazioni di geni: E265X e M11 [49]
3 β -HSD = 3 β -idrossideidrogenasi/isomerasi di tipo 1; IPB = iperplasia prostatica benigna; IFN = interferone; IL = interleuchina; mRNA = RNA messaggero; PIA = <i>proliferative inflammatory atrophy</i> , atrofia infiammatoria proliferativa.

IL-2⁺ che co-esprimevano citochine Th2 (IL-4 e IL-13). Una spiegazione è che l'IFN- γ influenzi la differenziazione e che la combinazione di *transforming growth factor* (TGF)- β 1 e IFN- γ mantenga le cellule T CD4⁺ nello stato di proliferazione e secrezione di IL-2 proprio delle cellule T helper di sottotipo 0 [30] con un fenotipo della memoria simile a quello descritto per le cellule T della IPB.

In uno studio recente [23] sono state mostrate differenze marcate tra cellule stromali normali e cellule stromali prostatiche da IPB. Le linee cellulari stromali di prostata normale erano un popolazione eterogenea dal punto di vista funzionale che non rispondeva a IL-2, IL-7 e IFN- γ , ma che ha evidenziato un'inibizione significativa e dose-dipendente della proliferazione a opera di IL-4. Al contrario, la maggior parte delle linee cellulari stromali policlonali di prostata con IPB ha risposto a IL-2, IL-7 e IFN- γ con un aumento della proliferazione, che si è mantenuta relativamente elevata anche dopo inibizione da parte di IL-4.

3.3. Espressione di citochine proinfiammatorie

Numerose teorie spiegano le cause dell'infiammazione leucocitaria. L'effetto degli ormoni sulla regolazione dei geni proinfiammatori è stato affrontato in numerosi studi.

3.4. Estrogeni

Le evidenze suggeriscono che gli estrogeni svolgano un ruolo importante nella suscettibilità all'infiammazione e nella regolazione della produzione di IFN- γ [31]. L'estradiolo (E2) ha dimostrato di aumentare l'attività o l'espressione di mRNA del promoter dell'IFN- γ nei linfociti. Il trattamento

di ratti con E2 ha portato alla up-regolazione dei trascritti proinfiammatori della proteina infiammatoria macrofagica (*macrophage inflammatory protein*, MIP) 2, della sintasi inducibile dell'ossido nitrico, di IL-6, IL-1- β (*ndr*) e del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF)- α (*ndr*) nella prostata dopo appena 4 giorni, ben prima dell'insorgenza dell'infiammazione cellulare. I segni istologici di infiammazione si rendono evidenti solo dopo 2-4 settimane di esposizione a E2 (impianto di capsule di E2 solido).

Le cellule infiammatorie erano in predominanza linfociti T e sono state individuate in modo costante dapprima nell'interstizio prostatico e poi negli acini [31]. Tra i vari trascritti proinfiammatori up-regolati, i risultati più netti sono stati evidenziati per la chemochina C-X-C e per MIP-2, seguiti da IL-6. Per quanto riguardava IL-1 β e TNF- α è stato identificato solo un modesto incremento (1,5-3 volte). Inoltre, negli animali trattati con E2 è stata misurata una modesta up-regolazione dei trascritti di IL-4, IL-5 e IL-10, senza variazioni dell'espressione di IL-2 e IL-12 né della cicloossigenasi (COX) 2 [24].

3.5. Interleuchina 6

Nel contesto dell'infiammazione cronica e dell'espressione di citochine proinfiammatorie, IL-6 è uno dei principali mediatori fisiologici di reazioni di fase acuta. Si tratta di una citochina pleiotropica che influenza le risposte immuni antigene-specifiche e le reazioni infiammatorie, nonché l'ematopoiesi, il metabolismo osseo e lo sviluppo nervoso. Fonti riconosciute di IL-6 comprendono fibroblasti, macrofagi o monociti attivati, cellule T e B attivate, cellule endoteliali, cellule stromali e varie cellule tumorali. IL-6 è secreta da cellule epiteliali prostatiche sia normali sia tumorali e può fungere da fattore di crescita per le cellule epiteliali prostatiche normali, così come per le cellule di carcinoma prostatico (*prostate cancer*, PCa) [32,33].

Le linee di PCa abitualmente utilizzate (PC3, DU145, LNCaP) esprimono recettori ad alta affinità per IL-6, mentre le linee cellulari PC3 e DU145 secernono IL-6 [34,35]. È stata di conseguenza suggerita l'esistenza di un circolo vizioso di fattori di crescita autocrini [36]. Inoltre, le concentrazioni proteiche di IL-6 risultano aumentate (approssimativamente di 18 volte) nel PCa localizzato rispetto al tessuto prostatico normale. Un aumento dell'espressione del recettore per IL-6 si correla a un aumento della proliferazione in vivo, valutata mediante immunistochimica per Ki67.

3.6. Interleuchina 8

Un'altra citochina dotata di proprietà proinfiammatorie è IL-8, spesso indotta in vitro insieme a IL-6 in risposta agli stimoli, tra cui stimoli chimici e microbici e citochine selezionate. IL-8 è dotata di proprietà chemiotattiche, con attrazione di neutrofili e cellule mononucleate nelle sedi di infiammazione. Si tratta primariamente di una citochina infiammatoria, secreta da monociti, linfociti T stimolati da mitogeni, neutrofili, eosinofili, fibroblasti, cellule sinoviali, cellule endoteliali, cellule mesoteliali, epitelioцитi e cheratinociti.

Ferrer et al. hanno segnalato una produzione di IL-8 da parte di numerose linee cellulari prostatiche in vitro, nonché da parte di cellule di tumore prostatico in vivo [37]. Le cellule epiteliali nella prostata normale e nei campioni di IPB sono risultate negative per IL-8. Un altro interessante risultato è che l'espressione dell'mRNA di IL-8 è risultata up-regolata con aumenti fino a 5 volte nei linfociti del sangue periferico dei pazienti con PCa [38]. La IL-8 prodotta dalle cellule epiteliali prostatiche può agire come un induttore paracrino della produzione di FGF-2 (un potente fattore di crescita per le cellule stromali prostatiche) da parte delle cellule stromali prostatiche in vitro [39].

I test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) eseguiti su tessuti normali e di IPB hanno evidenziato quantità sostanziali di IL-8 nella prostata normale e livelli elevati nella prostata iperplastica. Grabstein et al. hanno concluso che la proliferazione stromale possa essere controllata, almeno in parte, dalla IL-8 secreta dalle cellule epiteliali prostatiche [40]. Nonostante i dati riguardanti la produzione di IL-8 da parte delle cellule epiteliali normali e/o di IPB siano conflittuali, questi studi hanno mostrato che elevate quantità di IL-8 possono essere espresse all'interno della prostata. Studi aggiuntivi hanno mostrato che IL-8 nel tessuto di prostata patologica può essere ascritta alle cellule stromali così come alle cellule epiteliali, con un ruolo funzionale nella generazione di leucociti con espressione dei recettori di IL-8, CXCR1 e CXCR2 [41].

3.7. Interleuchina 15

IL-15 è stata identificata per la prima volta nel sovrantante di cellule epiteliali di rene in base alla sua capacità di sostituire la IL-2 [42]. A differenza della IL-2, che viene prodotta principalmente da cellule T attivate, IL-15 è espressa in modo costitutivo da un'ampia varietà di tessuti e tipi cellulari, ma non dai linfociti T normali a riposo o attivati. IL-15 svolge un ruolo importante nell'omeostasi dei linfociti e agisce come un potente fattore chemiotattico, inducendo la movimentazione e la migrazione dei linfociti T umani [31] e contribuendo alle risposte immuni protettive nei confronti dei patogeni microbici.

Handisurya et al. hanno dimostrato che nella prostata normale IL-15 veniva intensamente espressa dalle cellule muscolari lisce, debolmente espressa dalle cellule endoteliali ed espressa in modo molto debole (spesso solo irregolarmente o per nulla) dalle cellule epiteliali [43]. Tuttavia, in campioni di IPB un aumento dell'espressione di IL-15 è stato rinvenuto frequentemente nelle cellule epiteliali secretorie luminali. Poiché IL-15 è un potente fattore di stimolazione della proliferazione dei linfociti T della IPB, Wilkinson e Liew hanno suggerito che la IL-15 prostatica possa svolgere un ruolo importante nell'infiltrazione linfocitica e nel mantenimento dell'infiammazione cronica nel tessuto di IPB [42]. In teoria, questi linfociti generano condizioni infiammatorie caratterizzate da un aumento della produzione di IFN- γ . Handisurya et al. hanno inoltre mostrato che livelli elevati di IFN- γ aumentano la produzione di IL-15 da parte delle cellule prostatiche, il che potrebbe determinare un aumento dell'attività chemiotattica e l'arruolamento di un maggior

numero di linfociti T grazie alla facilitazione della migrazione transendoteliale nei tessuti perivascolari [43].

3.8. Interleuchina 17

Steiner et al. hanno recentemente identificato un altro attore molto potente nella prostata: IL-17, una citochina proinfiammatoria di derivazione T-linfocitaria [44]. È espressa principalmente dai linfociti prostatici attivati e aumenta la produzione di altri membri della famiglia delle citochine proinfiammatorie, motivo per cui viene chiamata *local fine tuner* (regolatore di precisione locale) della risposta immune. Nello studio di Steiner et al., IL-17 ha mostrato enormi capacità di stimolare di molte volte la produzione di mRNA e proteine IL-6, IL-8 e IL-1 α e β ed è risultata più potente, ad esempio, del lipopolisaccaride o dell'attivatore protein chinasi forbole miristato acetato. Nonostante l'espressione dell'mRNA per IL-17 nella prostata umana sia frequente, questa citochina non viene prodotta dalle cellule prostatiche sane o è prodotta solo in quantità molto basse, mentre i livelli sono molto aumentati nel tessuto prostatico patologico. La vasta maggioranza della IL-17 prostatica è di derivazione T-cellulare ed è stato dimostrato che solo i linfociti T di IPB attivati producono e secernono IL-17 [45].

3.9. La rete citochinica

È accertato che TGF- β inibisce la crescita, mentre FGF-2 la stimola. È meno noto se quantità sostanziali di entrambe le citochine che regolano la crescita siano prodotte dai linfociti T [24]. Una via aggiuntiva attraverso cui le cellule T possono influenzare l'equilibrio tra le cellule e i fattori di crescita passa attraverso IFN- γ , che è l'antagonista naturale del TGF- β . La sintesi dell'mRNA del TGF- β 1 da parte delle cellule stromali prostatiche è stimolata da IFN- γ , mentre la captazione di TGF- β 1 da parte delle cellule stromali prostatiche è inibita. Come discusso in precedenza, IFN- γ stimola simultaneamente la produzione di IL-15, aumentando quindi l'afflusso di ulteriori cellule T. Queste cellule T sono attivate da un antigene non noto e rispondono producendo linfocine come IL-4 e IL-13. Entrambe le linfocine hanno dimostrato di indurre la produzione di 3 β -idrossideidrogenasi/isomerasi di tipo 1 (3 β -*hydroxydehydrogenase*, 3 β -HSD) da parte delle cellule epiteliali prostatiche. È noto che la 3 β -HSD catalizza un passaggio essenziale nella formazione di androgeni ed estrogeni attivi a partire dal deidroepiandrosterone [46].

3.10. Carcinoma prostatico

Un'infiammazione cronica è stata frequentemente associata alla carcinogenesi in modelli umani e animali. Le citochine proinfiammatorie sono risultate correlate in modo significativo al carcinoma e all'aumento dell'età in un modello di topo; tuttavia, i tessuti prostatici e intestinali non presentavano evidenza di infiltrati di cellule infiammatorie a eccezione dei mastociti. Recenti risultati ottenuti da Poutahidis et al. [47] suggeriscono che i linfociti proteggano nei confronti del tumore e che la protezione rispetto al PCa derivi da cellule T regolatorie (Treg) CD4⁺CD25⁺ che down-regolano

le citochine infiammatorie. Gli Autori hanno rilevato che la supplementazione con cellule Treg singeniche raccolte da topi wild-type otteneva una riduzione dei livelli di IL-6 ($p < 0,05$) e IL-9 ($p < 0,001$) e riduceva il rischio di PCa ($p < 0,05$). Una deplezione di cellule CD25⁺ in animali di due mesi di vita aumentava l'espressione di IL-6 ($p < 0,005$) all'interno della prostata e incrementava la frequenza di neoplasie prostatiche intraepiteliali ad alto grado ($p < 0,05$) e PCa microinvasivi ($p < 0,05$) nella prostata dorsolaterale. Una deplezione di cellule CD25⁺ nei giovani animali ha anche aumentato la frequenza di carcinoma intestinale nel topo Min. Nell'insieme, gli Autori hanno mostrato che citochine proinfiammatorie aumentate in modo cronico promuovevano un carcinoma nel topo Apc(Min/+). I linfociti Treg down-regolavano i processi di carcinogenesi associati all'infiammazione e contribuivano all'omeostasi immune ed epiteliale.

L'approccio globale dell'indagine di Ravenna et al. ha mostrato una up-regolazione nei campioni di PCa di tutti i geni studiati, con l'eccezione del recettore β degli estrogeni [48]. Gli Autori hanno evidenziato che un approccio di microdissezione con *laser-capturing* metteva in luce l'iperpressione di molecole proinfiammatorie in ciascuno dei campioni tumorali esaminati e hanno osservato una traslocazione nucleare della subunità p65 del fattore nucleare- κ B nei tessuti del tumore. Ravenna et al. hanno concluso che questi dati supportavano l'evidenza secondo la quale molecole tipiche del sistema immune innato, simili a quelle dei linfociti attivati, sono prodotte da cellule epiteliali prostatiche e che la loro espressione è up-regolata nelle cellule maligne.

3.11. Basi genetiche e geni infiammatori nel carcinoma prostatico

Secondo De Marzo et al. [49], è stato identificato un numero limitato di fattori di rischio genetici in correlazione all'infiammazione. Infatti, varianti alleliche di geni coinvolti nell'immunità innata e acquisita hanno un ruolo vitale nel determinare un PCa ereditario e varianti alleliche dei geni coinvolti nelle vie infiammatorie sono candidate come determinanti genetici del rischio di PCa. Mutazioni inattive (E265X e M11) della ribonucleasi L segregano con PCa in due famiglie tumorali: E265X in una di origine europea e M11 in una di origine africana. Mutazioni ricorrenti di inattivazione del *macrophage scavenger receptor 1* sono state rinvenute, in aggiunta, in numerose famiglie con PCa.

4. Conclusioni

Trattandosi di una nuova area di studio, l'immunologia e le risposte infiammatorie della prostata sono componenti importanti per ulteriori ricerche sulle malattie prostatiche, come PCa e IPB. Dati aggiuntivi a sostegno del ruolo dell'immunologia e dei leucociti attivati nelle cellule maligne sono anch'essi importanti e possono forse portare a nuove conoscenze riguardanti le cellule maligne. Anche il ruolo degli estrogeni e delle citochine proinfiammatorie della famiglia delle IL (IL-6, IL-8, IL-15, IL-17) merita ulteriori studi, con la speranza di ottenere una conoscenza più approfondita della loro influenza sullo sviluppo delle cellule prostatiche. I dati

e i risultati degli studi attuali rappresentano un promettente inizio di questo nuovo ambito di ricerca e possono essere considerati una solida base per studi ulteriori.

Conflitti di interesse

Gli Autori non hanno nulla da dichiarare.

Supporto finanziario

Nessuno.

Bibliografia

- [1] Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in BPH. *Lab Invest* 1992;66:96-107.
- [2] Steiner G, Gessl A, Kramer G, et al. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1994;151:480-4.
- [3] Bierhoff E, Walljasper U, Hofmann D, et al. Morphological analogies of fetal prostate stroma and stromal nodules in BPH. *Prostate* 1997;31:234-40.
- [4] McNeal JE. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990;17:477-86.
- [5] Bennett BD, Richardson PH, Gardner WA. Histopathology and cytology of prostatitis. In: Lepor H, Lawson RK, eds. *Prostate Diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993. p. 399-414.
- [6] Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16:975-81.
- [7] De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate. *Am J Pathol* 1999;155:1985-92.
- [8] Steiner GE, Djavan B, Kramer G, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. *Rev Urol* 2002;4:171-7.
- [9] Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755.
- [10] McClinton S, Eremin O, Miller ID. Inflammatory infiltrate in prostatic hyperplasia - evidence of a host response to intraprostatic spermatozoa? *Br J Urol* 1990;65:606-10.
- [11] Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Adult Urol* 2000;56:828-32.
- [12] Bierhoff E, Vogel J, Benz M, et al. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996;29:345-54.
- [13] Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, et al. Prevalence and significance of prostatic inflammation. *J Urol* 1981;125:215-9.
- [14] Taguchi O, Kojima A, Nishizuka Y. Experimental autoimmune prostatitis after neonatal thymectomy in the mouse. *Clin Exp Immunol* 1985;60:123.
- [15] Zisman A, Zisman E, Lindner A, et al. Autoantibodies to prostate-specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154:1052-5.
- [16] Keetch DW, Humphrey P, Ratliff TL. Development of a mouse model for nonbacterial prostatitis. *J Urol* 1994;152:247-50.
- [17] Alexander RB, Brady F, Ponniah S. Autoimmune prostatitis: evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology* 1997;50:893-9.
- [18] Murphy B, Tjoa B, Ragde H, et al. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 1996;29:371-80.
- [19] Tjoa BA, Erickson SJ, Bowes VA, et al. Follow-up evaluation of prostate cancer patients infused with autologous dendritic cells pulsed with PSMA peptides. *Prostate* 1997;32:272-8.
- [20] Corman JM, Sercarz EE, Nanda NK. Recognition of prostate-specific antigenic peptide determinants by human CD4 and CD8 T-cells. *Clin Exp Immunol* 1998;114:166-72.
- [21] Mahapokai W, van den Ingh TS, van Mil F, et al. Immune response in hormonally-induced prostatic hyperplasia of the dog. *Vet Immunol Immunopathol* 2001;78:297-303.
- [22] Harris MT, Feldberg RS, Lau KM, et al. Expression of proinflammatory genes during estrogen-induced inflammation of the rat prostate. *Prostate* 2000;44:19-25.

