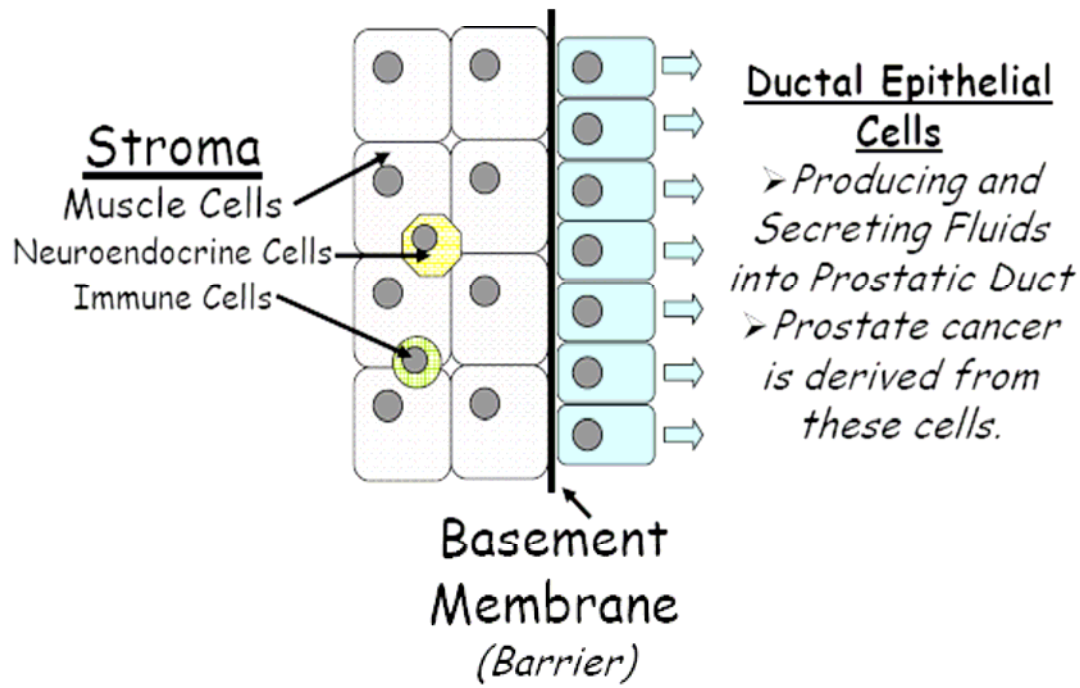


# Il Carcinoma della Prostata: *Caratteristiche Biologiche*



# Prostate Tissue: A Diagram



# Carcinoma della prostata

## EPIDEMIOLOGIA

**Più comune neoplasia del sesso maschile  
(20% di tutti i tumori di nuova diagnosi)**

**Seconda causa di morte per neoplasia nel sesso maschile  
(9% delle morti per cancro in EUROPA \*)**

\* Cancer incidence and mortality in the European Union for 1990. Eur J Cancer 1997; 33: 1075-107

***Durante la vita ad 1 su 6 uomini viene diagnosticato un carcinoma della prostata e 1 su 30 muore***

**Raro < 50 anni, l'incidenza del carcinoma prostatico aumenta con l'età, (incremento del 3-4% ogni anno).**

**Dati che si riferiscono al carcinoma clinico**

**Se si considerano le forme asintomatiche l'incidenza è molto più elevata**

***Studi autoptici hanno evidenziato piccole neoplasie prostatiche occulte***

**80% degli uomini > 80 anni**

# Carcinoma della prostata

## EPIDEMIOLOGIA

### Incidenza

*Stati Uniti* 70/100000 casi anno

*Europa* 40/100000 casi anno

*Asia* 3-4/100000 casi anno (raro)

*Neri americani* 137/100000 casi anno



***Incidenze così diverse sono imputabili a fattori genetici, stile di vita, dieta, fattori ambientali***

# BIOLOGIA DEL PCa

"The slow growing cancer"

10 anni per progredire dalla forma  
localizzata a quella metastatica



Rosen et al urology 1995

# STORIA NATURALE

30% CISTOPROSTATECTOMIE

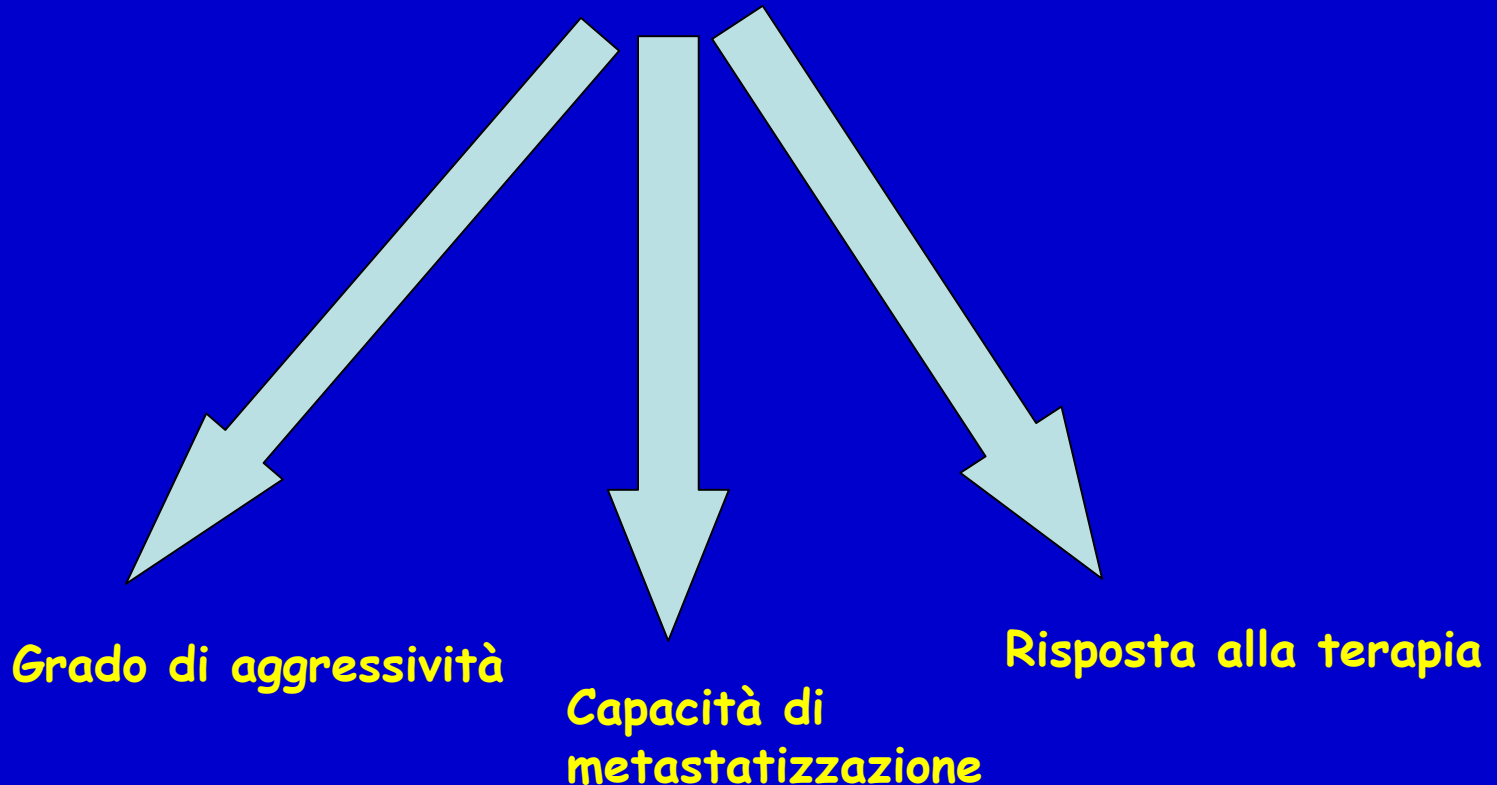
- Montironi et al. Human Path. 2005

42% AUTOPSIE DI UOMINI > 50 ANNI

- 10-25% di questi cancri diventano clinicamente evidenti
- 20-25% dei pazienti con diagnosi clinica di PCa muoiono a causa del cancro

# Comportamento biologico imprevedibile

Patterns eterogeneo



# CARCINOGENESI

**Overexpression of oncogenes**

**Mutation in suppressor genes**



# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### FATTORI AMBIENTALI

*Dieta*

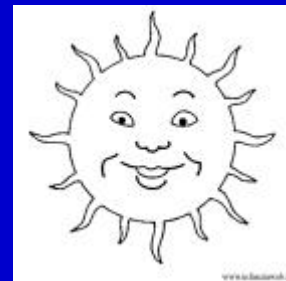
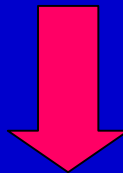


Dieta ricca in grassi animali e carne rossa  
povera in frutta e verdura



Consumo di vegetali e di micronutrienti antiossidanti

*Esposizione  
Luce Solare*



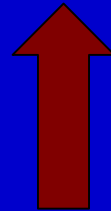
# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### PREDISPOSIZIONE GENETICA

#### FAMILIARITÀ

1, 2, 3 parenti di primo grado  
con carcinoma della prostata



rischio di sviluppo di  
malattia di 2, 5 e 11  
volte rispettivamente

Studi condotti su gemelli monozigoti hanno mostrato  
un alto livello di concordanza nello sviluppo do cr prostatico

#### GENI DI SUSCETTIBILITÀ

***RNasiL (HPC1)***

Localizzazione 1q25

***MSR1***

Localizzazione 8p22

Mutazioni germinali a carico  
di questi geni predispongono  
allo sviluppo della neoplasia

# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### PREDISPOSIZIONE GENETICA

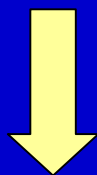
Mutazioni germinali e predisposizione ereditaria

***RNasiL***

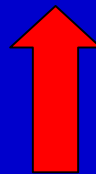
Codifica per una endoribonucleasi della via di degradazione dell'RNA interferon- $\alpha$ -inducibile

*Degradazione RNA virale*

Riduzione/perdita di espressione di RNasiL



Attività IFN $\alpha$



*Suscettibilità alle infezioni virali*

Riduzione apoptosi



# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### PREDISPOSIZIONE GENETICA

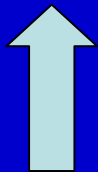
Mutazioni germinali e predisposizione ereditaria

#### **MSR1**

Codifica per una subunità del recettore scavenger dei macrofagi

*Legame al lipopolisaccaride e all'acido lipotecoico batterico*

Riduzione/perdita di espressione di MSR1



Vulnerabilità alle infezioni da *Listeria Monocytogenes*,  
*Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, HSV1

*Queste mutazioni germinali hanno portato a supporre che le infezioni e/o le infiammazioni possano contribuire alla patogenesi del cr prostatico*

MSR1: Macrophage scavenger receptor

# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### INFIAMMAZIONE, ATROFIA INFIAMMATORIA PROLIFERATIVA E CANCRO DELLA PROSTATA

*Negli ultimi anni si sono accumulate evidenze  
a supporto del ruolo critico  
svolto dalla **infiammazione prostatica**  
nella patogenesi del **cancro della prostata***

*Nella prostata di uomini sottoposti  
a prostatectomia radicale  
per **cr prostatico**  
sono quasi sempre presenti  
modificazioni infiammatorie*

# Carcinoma della prostata

## EZIOPATOGENESI

### INFIAMMAZIONE, ATROFIA INFIAMMATORIA PROLIFERATIVA E CANCRO DELLA PROSTATA

*Evidenze a favore della relazione  
infiammazione/infezione prostatica  
e cr prostatico*

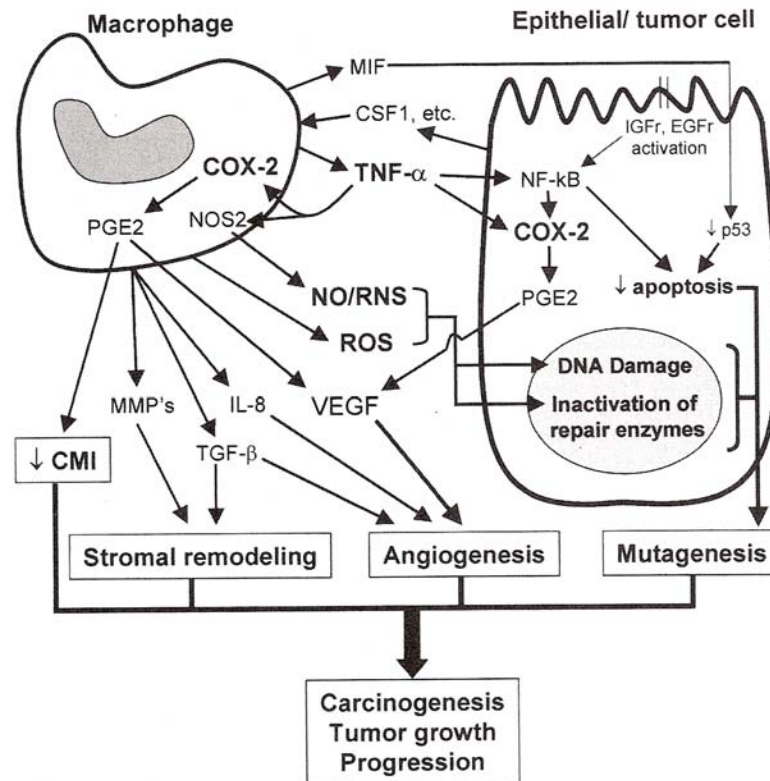
1. **PIA (proliferative inflammatory atrophy)**

probabile precursore di

**PIN (prostatic intraepithelial neoplasia)**

**Carcinoma prostatico**

**INFLAMMATION AS TARGET FOR PROSTATE CANCER CHEMOPREVENTION:  
 PATHOLOGICAL AND LABORATORY RATIONALE  
 M. SCOTT LUCIA AND KATHLEEN C. TORKKO  
 THE JOURNAL OF UROLOGY  
 VOL 171,S30-S35, FEBRUARY 2004**



Inflammatory mechanisms and processes implicated in carcinogenesis, tumor growth and progression. *EGFr*, epidermal growth factor receptor, TGF- $\beta$ , transforming growth factor-beta. *CMI*, cell mediated immunity.

**INFLAMMATION AS TARGET FOR PROSTATE CANCER CHEMOPREVENTION:  
PATHOLOGICAL AND LABORATORY RATIONALE  
M. SCOTT LUCIA AND KATHLEEN C. TORKKO  
THE JOURNAL OF UROLOGY  
VOL 171,S30-S35, FEBRUARY 2004**

- **Elaborazione di citochine e fattori di crescita tissutale**
- **Induzione della COX-2 nei macrofagi e nelle cellule epiteliali → PGE2 → VEGF**
- **Generazione di M ROS – M RNS  
(mutagenic reactive oxygen species -  
mutagenic reactive nitrogen species )**



## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND CYCLOOXYGENASE-2 SELECTIVE INHIBITORS FOR PROSTATE CANCER CHEMOPREVENTION

JOSEPH W. BASLER\* AND GARY A. PIAZZA

From the University of Texas Health Sciences Center and The Institute for Drug Development, San Antonio, Texas

### ABSTRACT

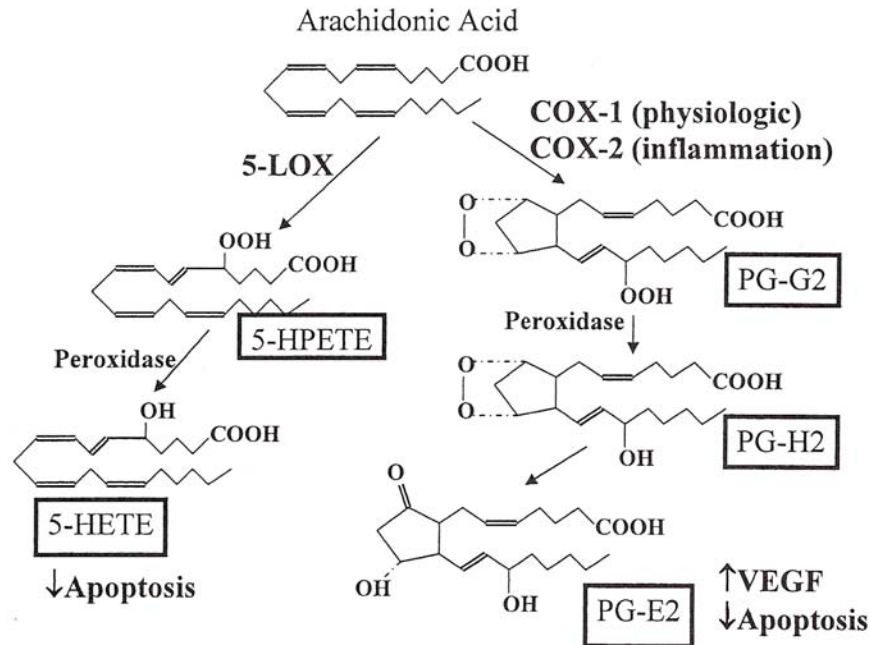
**Purpose:** There is increasing evidence that using nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the incidence of clinically apparent prostate cancer. We review the potential mechanisms of cancer reduction with cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and the clinical evidence suggesting their effectiveness.

**Materials and Methods:** A literature review using MEDLINE was conducted of animal, observational, and clinical studies of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer, specifically prostate cancer. The Physician Data Query database was searched for current studies of COX-2 inhibitors for chemoprevention of prostate cancer.

**Results:** Research suggests that COX-2 inhibiting medications are determinants in lower cancer incidence rates. Other studies have suggested up-regulation of the COX-2 enzyme in prostate cancer compared with normal prostate tissue. Selective COX-2 inhibitors are currently under study to evaluate their potential roles in preventing prostate cancer in high-risk patients (rofecoxib) or the recurrence of bladder cancer (celecoxib). Agents such as exisulind, which is a selective apoptotic antineoplastic drug, are also under investigation.

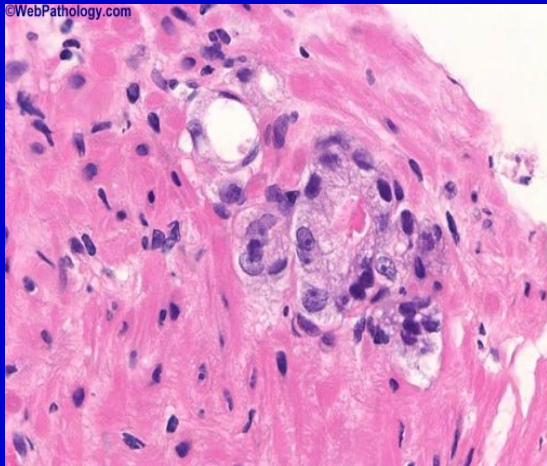
**Conclusion:** COX-2 inhibitors are promising agents for the chemoprevention of prostate cancer but further research is needed.

**KEY WORDS:** prostatic neoplas; anti-inflammatory agents, non-steroidal; cyclooxygenase inhibitors; pulindac

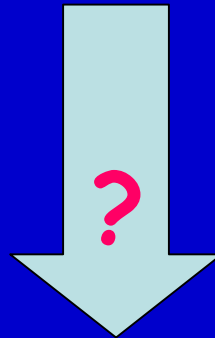


Arachidonic acid metabolism and oxygenases. Arachidonic pathway to prostaglandins (PG-xx) is inhibited by COX-1 and COX-2 inhibiting medications. 5-LOX, 5-lipoxygenase. VEGF, vascular endothelial growth factor.

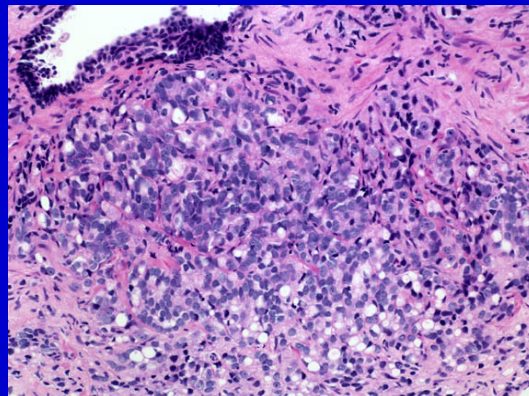
Atypical adenomatous  
Hyperplasia



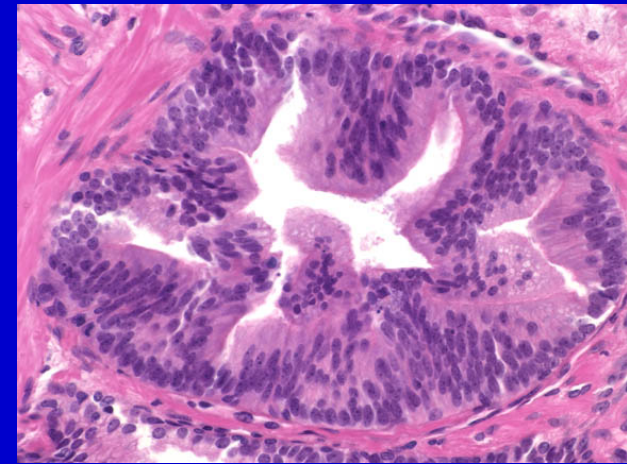
Progressione



Tumore invasivo



PIN



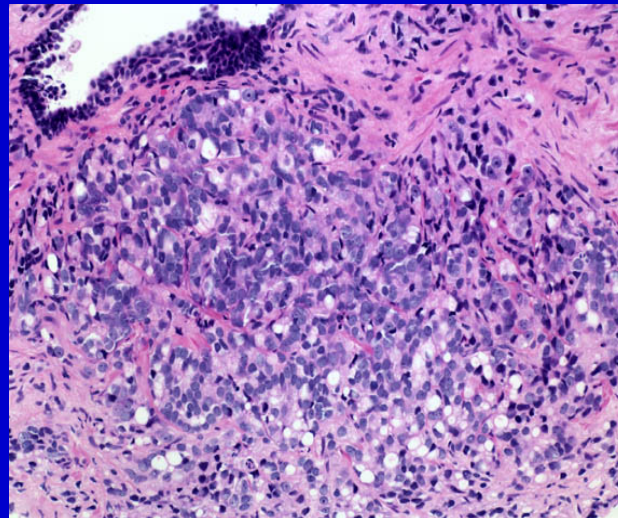
# MOMENTI CRITICI DEL PROCESSO DI CARCINOGENESI PROSTATICA

TOLLERANZA IMMUNITARIA

INIBIZIONE APOPTOSI

AUTOSUFFICIENZA NEI SEGNALI DI CRESCITA

INSENSIBILITA' AI FATTORI INIBENTI LA CRESCITA



NEOANGIOGENESI

INVASIONE TISSUTALE E METASTATIZZAZIONE

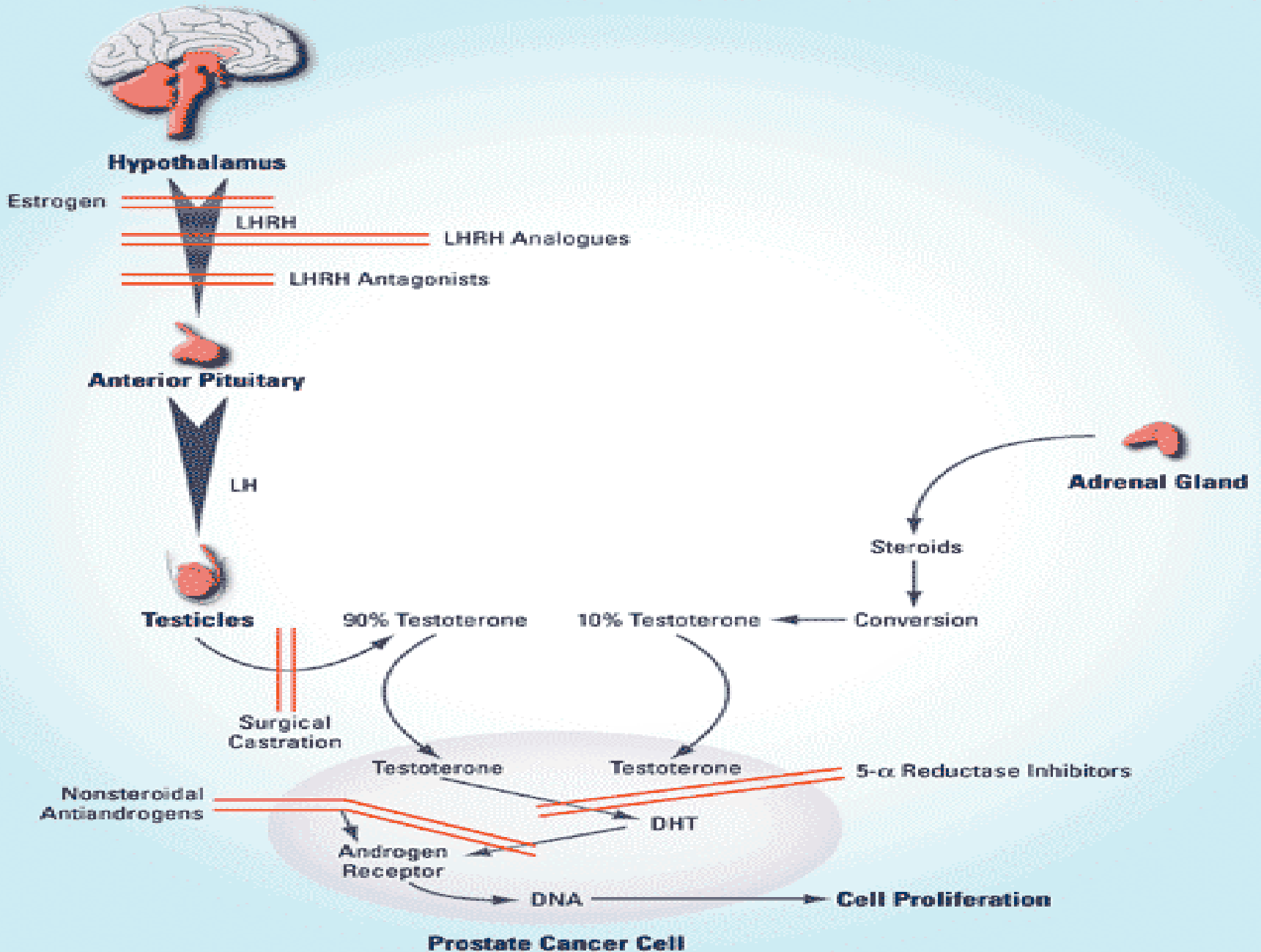
ILLIMITATO POTERE REPLICATIVO

# Carcinoma della prostata

*Il carcinoma prostatico come il tessuto prostatico normale risponde agli androgeni per la presenza di recettori androgenici (AR) nel citosol cellulare*

**Il recettore AR attivato dal DHT attiva la proliferazione, la differenziazione e l'inibizione della morte cellulare nella prostata**

*Nella fase iniziale dell'evento neoplastico la **crecita** e la **sopravvivenza** delle cellule neoplastiche dipende dagli androgeni*



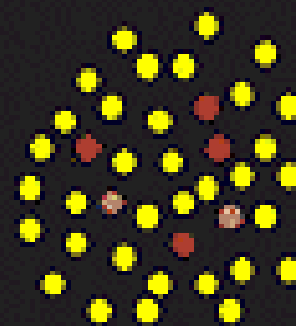
# Transcriptional Profiling of Changes in Gene Expression after Castration and During AI Progression

- Programmatic drift in gene expression
- upregulation of androgen-repressed or apoptosis-related genes

Androgen Dependent

Regressing Tumor

Androgen Independent



++ PSA

- Bcl-2

- EGFR

- clusterin

- IGFBP 2&5

- TGFb

++IGFBP 3 & 4

-YB-1

++survivin

- PSA

++ Bcl-2

++Bclx-L

- EGFR

+++ clusterin

++++IGFBP 5

↓ IGFBP 3 & 4

+c-myc

+YB-1

-survivin

++ PSA

+++ Bcl-2

++Bclx-L

+ EGFR

+ clusterin

++ IGFBP 2 & 5

++c-myc

++YB-1

++ survivin

# Progressione verso l'ormono indipendenza

## Processo multifattoriale

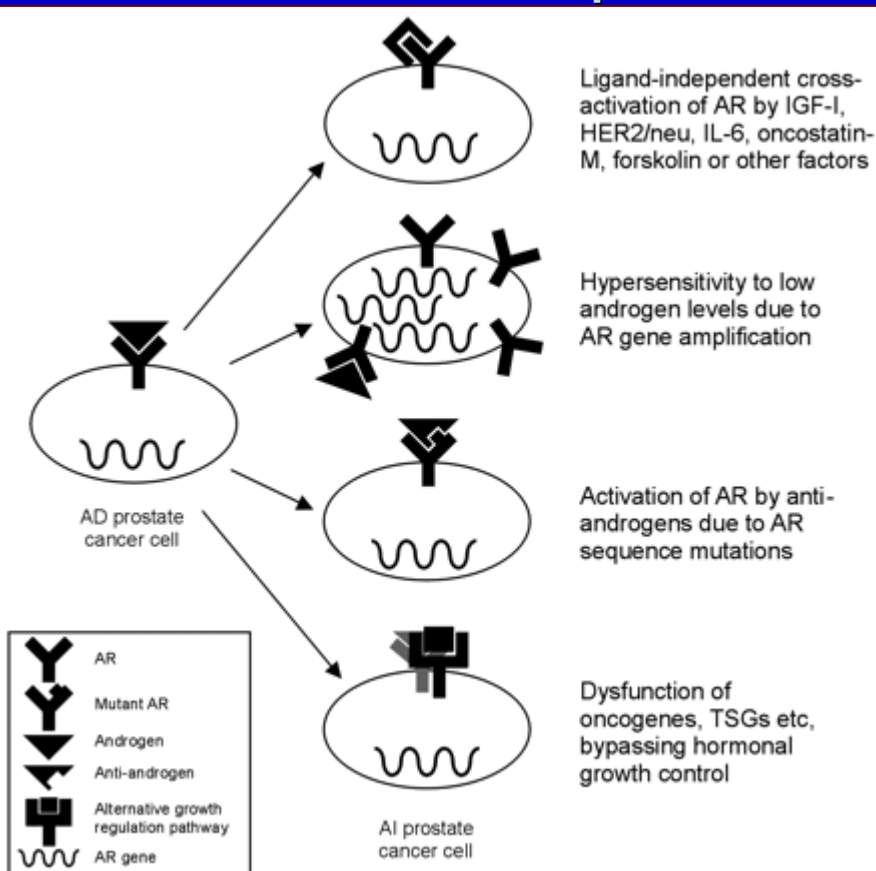
- Selezione clonale
- Adattamento (Up-regulation di geni di sopravvivenza → Bcl-2; Clusterina; Vie alternative dei vari fattori di crescita)
- Legati al recettore ormonale (AR)  
(Overamplification- Mutazioni-  
Cross-talk (fosforillazione))

# Carcinoma della prostata

## PATOGENESI MOLECOLARE INDIPENDENZA DAGLI ANDROGENI

**In condizioni di deprivazione androgenica**  
la maggioranza delle neoplasie androgeno-indipendenti esprimono AR

Meccanismi alla base di questo fenomeno:



- 1. Cross attivazione di AR da parte di agenti non androgenici**
- 2. Iperespressione di AR dipendente da fenomeni di amplificazione genica di AR**
- 3. Mutazioni somatiche di AR**
- 4. Sopravvivenza cellulare indipendente dalla attivazione di AR**





ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 92 (2004) 317–325

The Journal of  
Steroid Biochemistry  
&  
Molecular Biology

[www.elsevier.com/locate/jsmb](http://www.elsevier.com/locate/jsmb)

## The role of Vitamin D<sub>3</sub> metabolism in prostate cancer

Y.-R. Lou<sup>a</sup>, S. Qiao<sup>a</sup>, R. Talonpoika<sup>a</sup>, H. Syväälä<sup>a</sup>, P. Tuohimaa<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Anatomy, Medical School, SF-33014 University of Tampere, Finland

<sup>b</sup> Clinical Chemistry, Tampere University Hospital, Finland



Review

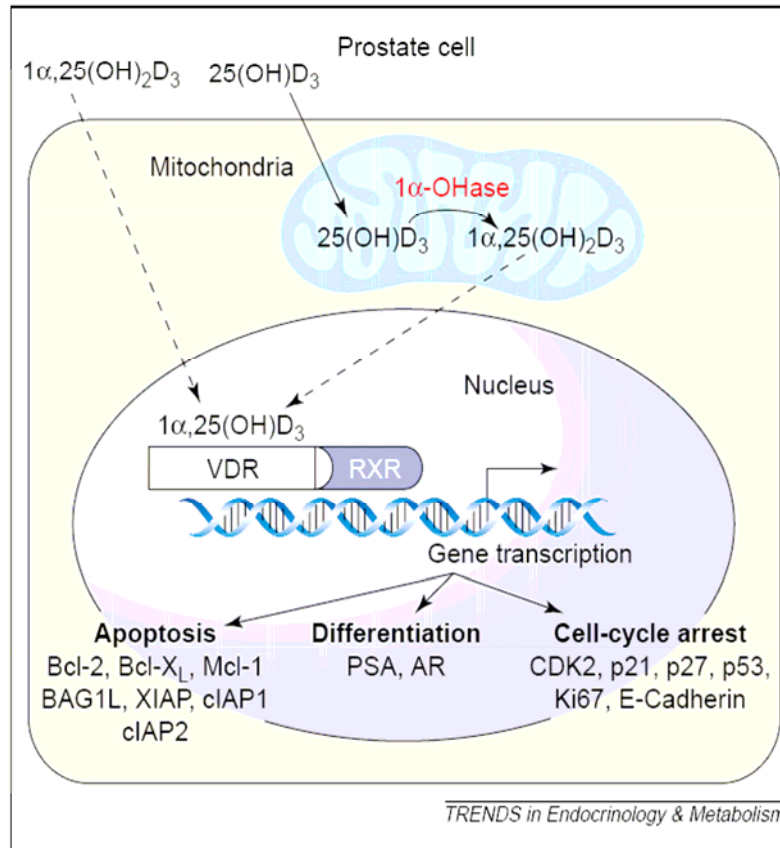
TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol.14 No.9 November 2003

423

# Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment

Tai C. Chen and Michael F. Holick

Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory, Section of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA

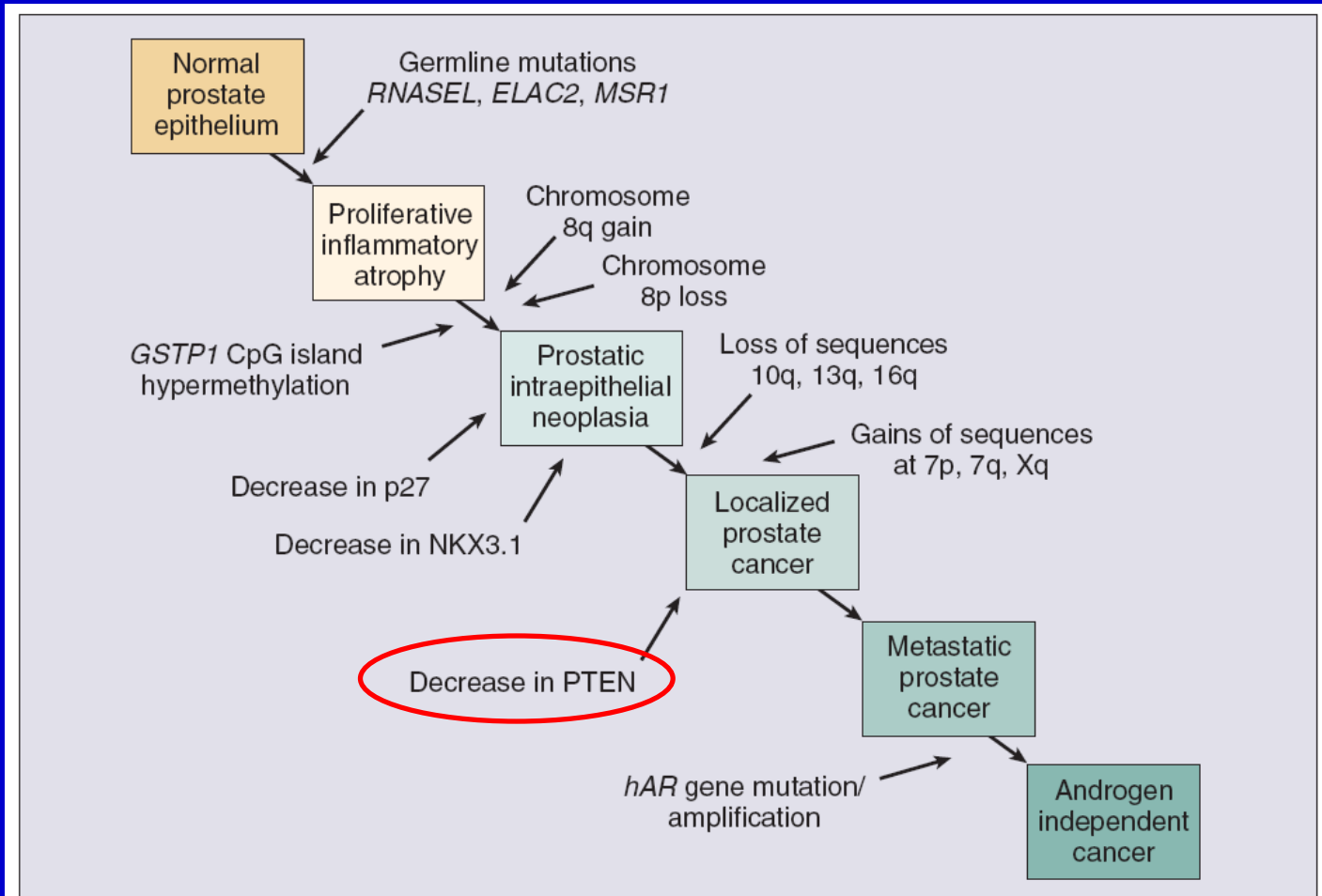


**Fig. 2.** Mechanism of vitamin D<sub>3</sub> activity. Both 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] and 1α,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> [1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] are transported into prostate cells. 25(OH)D<sub>3</sub> is then converted to 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> by 25(OH)D-1α-hydroxylase (1α-OHase) in mitochondria. Binding of 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> to the vitamin D receptor (VDR) causes the VDR to heterodimerize with the retinoid X receptor (RXR). The VDR–RXR heterodimer binds to specific vitamin D-response elements in the promoter region of vitamin D<sub>3</sub>-responsive genes and induces gene transcription. The gene products include proteins involved in apoptosis (Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Mcl-1, BAG1L, XIAP, cIAP1 and cIAP2), differentiation [prostate specific antigen (PSA) and the androgen receptor (AR)], and cell-cycle regulation, including cyclin-dependent kinase (CDK), CDK inhibitors (p21 and p27), tumor suppression (p53 and E-Cadherin), and cell proliferation-associated nuclear antigen (Ki 67).

# Carcinoma della prostata

## PATOGENESI MOLECOLARE

### MUTAZIONI SOMATICHE



**Table 2. -- Common Genetic Alterations in Prostate Cancer**

Gene	Effect on Tumorigenesis	Normal Gene Function	Comments
ras	Oncogene	Regulates DNA replication through cell cycle	Mutated in only 2%-5% of prostate cancers in US men
bcl-2	Oncogene	Interfaces with the p53 pathway and inhibits apoptosis	Elevated in most androgen-independent and advanced prostate cancers
c-myc	Oncogene	DNA regulatory protein involved in DNA repair and cell proliferation	May be involved in prostate cancer progression
GST-P1	Suppressor gene	Detoxifies potential carcinogens	Most common genomic alteration in prostate cancer; found in over 98% of cases
p53	Suppressor gene	G <sub>1</sub> checkpoint in response to DNA damage; also involved in apoptosis	Mutation associated with androgen-independent progression
p21	Suppressor gene	Cell-cycle control and apoptosis pathway	Suppresses prostate cancer cell lines <i>in vitro</i>
p16	Suppressor gene	Binds to and inhibits cdk4, cell-cycle regulation	Inhibits growth of prostate cancer cell lines
Retinoblastoma	Suppressor gene	Cell-cycle regulation	Allelic loss in ~27% of prostate cancers
E-cadherin	Suppressor gene	Cell adhesion molecule	Reduced or absent in about half of prostate cancers; normal expression is a marker of locally confined disease
C-CAM1	Suppressor gene	Cell adhesion molecule	Downregulated in some prostate cancers; inhibits prostate cancer growth in animals

CAM1 = cell adhesion molecules 1

GST = glutathione-s-transferase gene P1

# Aberrazioni molecolari nel Carcinoma della Prostata

*D.I. Quinn et al. / European Journal of Cancer 41 (2005) 858–887*

859

Table 1  
Summary of molecular aberration in prostate cancer

Process	Key molecules/markers	Selected references
Apoptosis	p53, Bcl-2	[128–133,174]
Androgen receptor signalling	AR, possible alternate signal transduction pathways	[194,199,205,217,231,232,238,369]
Signal transduction	Epidermal growth factor receptor family	[240,241]
Cell cycle regulation	c-Myc, p16 <sup>INK4A</sup> , p27 <sup>KIP1</sup> , pRb, apoptotic index, Ki67	[42,47,48,54,119,122]
Cell adhesion and cohesion	E-cadherin, $\alpha$ -catenin, metalloproteinases, chondroitin sulphate	[285–287,289,317,318,331,370–374]
Angiogenesis	VEGF, VEGF receptors, nitric oxide	[139,141,322,323,326]

AR, androgen receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

# Caratteristiche del cancro

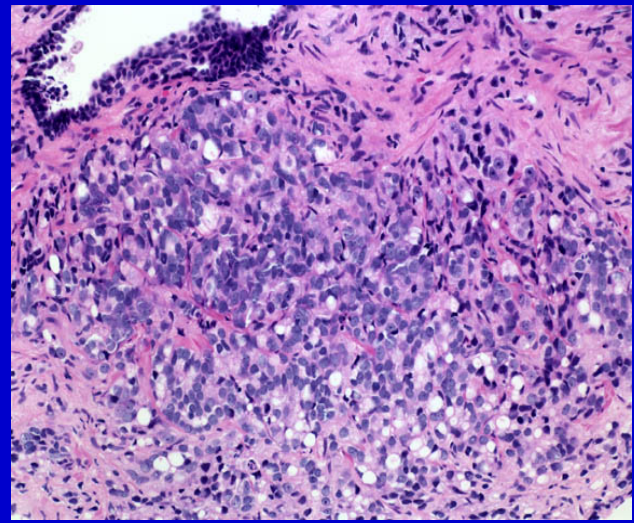
TOLLERANZA IMMUNITARIA

INIBIZIONE APOPTOSI

- ↑ Ras
- ↑ Bcl-2
- ↑ C-myc

↑ EGFR  
AUTOSUFFICIENZA NEI SEGNALI DI CRESCITA

INSENSIBILITA' AI FATTORI INIBENTI LA CRESCITA



↑ PGE2  
↑ VEGF  
NEOANGIOGENESI

↓ E-CATHERIN  
↑ EGF-TGF-FGF-Hepsin  
INVASIONE TISSUTALE E METASTATIZZAZIONE

↓ P53  
↓ P21  
↓ p16  
ILLIMITATO POTERE REPLICATIVO  
↑ attività telomerasica

↓ CD44

# Angiogenesi e tumori

I tumori solidi per sostenere la propria crescita oltre **1-2 mmc** hanno bisogno di nuova vascolarizzazione

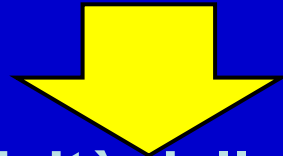
L'apporto vascolare fornisce:

- **ossigeno e nutrienti,**
- **fattori di crescita,** prodotti anche dalle cellule endoteliali,
- **via di disseminazione metastatica**

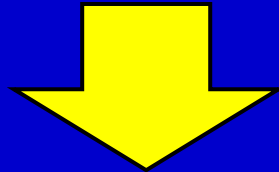
La formazione di **nuova vascolarizzazione** si origina soprattutto da vasi preesistenti: **angiogenesi**

# CARCINOMA DELLA PROSTATA

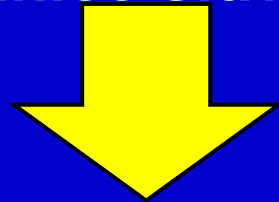
L'ATTIVITÀ ANGIOGENETICA SI CORRELA POSITIVAMENTE CON



**aggressività della malattia**



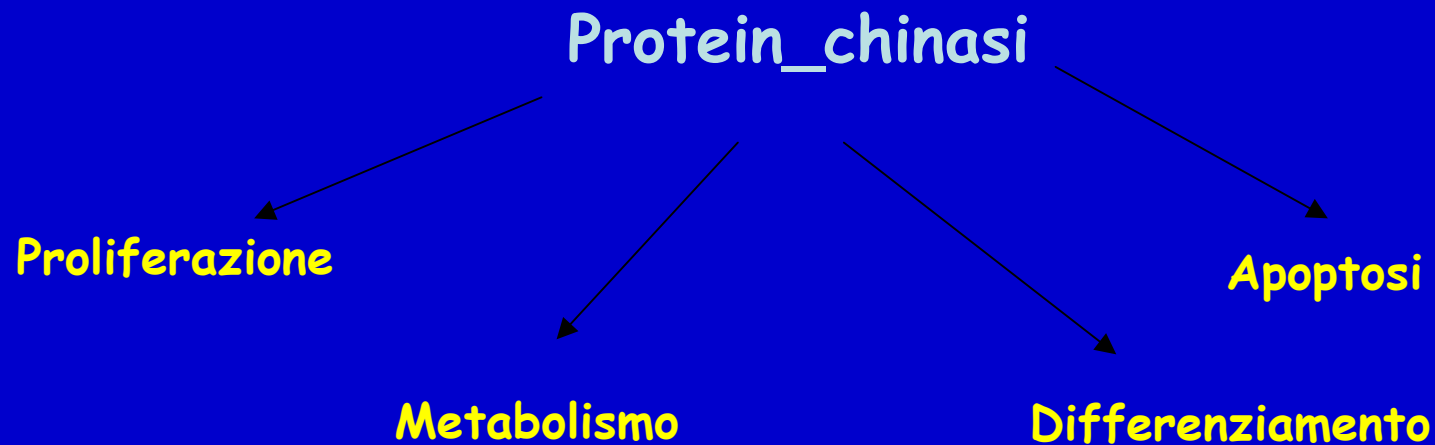
**esito clinico sfavorevole**



**ridotta sopravvivenza globale**



Quasi tutte le mutazioni associate agli oncogeni produce una **perdita dell'inibizione del attività catalitica della Protein-chinasi**



**Coinvolgimento nello sviluppo del tumore**

**Primo bersaglio della terapia molecolare**

# Terapia molecolare

Terapia diretta contro l'evento molecolare  
che causa la neoplasia



Colpisce solo le cellule malate



Assenza degli effetti collaterali tipici della chemioterapia

## Novel Experimental Therapeutic Approaches for Prostate Cancer

Ilaria T.R. Cavarretta, Zoran Culig, Helmut Klocker, Iris E. Eder\*

*Department of Urology, Medical University Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Austria*

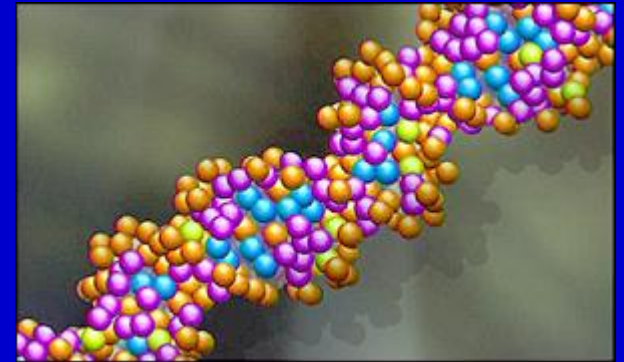
**Table 1**

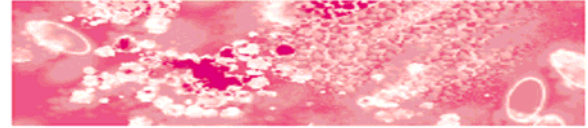
Summary of drugs which have reached clinical evaluation

Brand name	Code of the molecule	Generic name	Category of the drug	Molecular Target
	S1, S4		SARMs	AR
GENASENSE®	G3139	geldanamycine derivative (17-AAG)	antibiotic	Hsp90
	B717	oblimersen	ASO	<i>bcl-2</i>
	OGX-011		siRNA	<i>bcl-2</i>
IRESSA®	ZD1839	gefitinib	tyrosine kinase inhibitor	<i>clusterin</i>
	OMNITARG™	2C4	antibody	ErbB1
XINLAY™	ABT-627	pertuzumab	antibody	ErbB2
		combretastatin A4 prodrug (CA4P)	anti-mitotic	tubulin
AVASTIN®		atrasentan	ET <sub>A</sub> receptor antagonist	ET <sub>A</sub>
VELCADE®	PS-341	bevacizumab	antibody	VEGF
	AVI-4126	bortezomib	proteasome inhibitor	26S proteasome
	GTI-2040		ASO	<i>c-myc</i>
	L12ADT	thapsigargin prodrug	SERCA pump inhibitor	Small subunit (R2) of RNR
	BAY 43-9006	sorafenib	SERCA pump inhibitor	SERCA pump
	CCI-779	derivative of rapamycine	tyrosine kinase inhibitor	VEGFR2, PDGFRB
	ZD6474		serine/threonine kinase inhibitor	mTOR
			tyrosine kinase inhibitor	VEGFR

# TERAPIA GENICA

- Appropriato gene terapeutico →  
Proteine soppressive la  
crescita,  
proapoptosiche, citokine,  
proteine antiangiogenetiche,  
proteine proattivatrici di farmaci
- Introdotto in maniera appropriata
- Espresso per un tempo  
sufficiente con scarsi effetti  
secondari





## Gene-based therapy in prostate cancer

THE LANCET Oncology Vol 5 August 2004 <http://oncology.thelancet.com>

Ruth Foley, Mark Lawler, and Donal Hollywood

Attualmente ci sono minimo 15 trials in fase I/II



**PROMETTENTI RISULTATI PRELIMINARI**

# Carcinoma della Prostata

## Prospettive

Nel futuro sarà possibile eseguire il **profilo genotipico** di ogni singolo tumore per comprenderne la biologia e per eseguire una terapia ottimale e calibrata

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**

