

Inflamación crónica, la clave de la carcinogénesis Chronic inflammation, the key of carcinogenesis

Dres. J. Nicolás Fernández¹

Introducción: En la actualidad el cáncer es la segunda causa de muerte en la población general luego de los eventos cardiovasculares. En los hombres, el cáncer de próstata es el segundo en mortalidad luego del cáncer pulmonar.

Todos los esfuerzos encaminados al conocimiento de la fisiopatología del cáncer han logrado grandes avances en este ámbito. Actualmente está establecido que los procesos inflamatorios crónicos tienen una relación directa con la evolución hacia cáncer.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura teniendo como criterios de inclusión los eventos inflamatorios crónicos y los eventos moleculares con relación al cáncer prostático.

Resultados: Hallazgos tan evidentes como los son la atrofia proliferativa inflamatoria y su conversión en carcinoma *in situ* permiten determinar la directa relación entre la inflamación y la carcinogénesis. Ahondando más en la cascada de eventos moleculares, las alteraciones de radicales libres y el daño de éstos sobre el material genético y otros componentes celulares nos acercan aún más a los puntos clave del desarrollo de neoplasias.

Conclusiones: El desbalance entre procesos nocivos (radicales libres, etc.), mecanismos protectores (antioxidantes), alteraciones en el material genético (mutaciones en genes involucrados en procesos pro y antiinflamatorios) son la clave de futuras intervenciones terapéuticas. La importancia del presente artículo es dar a conocer el estado del arte en la carcinogénesis prostática y facilitar herramientas de manejo.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma; Carcinógenos; Próstata; Inflamación; Fisiopatología.

Introduction: Cancer is the second cause of death in the general population after cardiovascular events. Specifically in males the prostate cancer is the second in mortality rates after the lung carcinoma. Human scientists have made great efforts to describe all the pathophysiology events involved in the carcinogenesis of prostate cancer. One of the most important ones is the chronic inflammation as prerequisite for the development of cancer.

Methods: A systematic analysis of the literature was made. The criteria were molecular basis of inflammation and its relationship with the development of prostate cancer.

Results: It is well established the relationship between inflammation and cancer. Findings such as the proliferative inflammatory atrophy of the prostate as a precursor for a carcinoma *in situ* are key features to confirm the hypothesis. Beyond this, at a more molecular basis, alterations made by reactive oxygen species (ROS) on the DNA and other cell structures are very important in the understanding of the prostate cancer pathophysiology.

Conclusions: The imbalance between harmful events made by (ROS) and protective mechanisms such as antioxidants, Alterations and genes involved in inflammatory events are the key for future interventional therapies for the prostate carcinoma.

KEY WORDS: Carcinoma; Carcinogens; Prostate; Inflammation; Pathophysiology.

¹ Médico y Cirujano
Hospital Universitario San Ignacio
Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá - Colombia
Tel: (571) 6107370.
Email: fernandez.j@javeriana.
edu.co
nicolasfernandezb@gmail.com
Transv 23 # 103 a 17. APTO 301

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad multifactorial, con un componente hereditario y uno ambiental. Cuando el tejido es proclive a desarrollar alteraciones genotípicas (componente hereditario) y es expuesto a un microambiente que favorece los distintos tipos de lesión celular, a nivel del material genético, se van desarrollando mutaciones. Estas mutaciones se van acumulando hasta que se producen cambios fenotípicos suficientes como para que el ciclo celular se altere y empiecen con una multiplicación anormal y descontrolada.¹ Se han propuesto diferentes hipótesis al respecto. Actualmente los procesos inflamatorios crónicos son la clave en el estudio de la etiología y desarrollo de mutaciones. Aproximadamente un cuarto de las lesiones malignas tienen origen en un proceso inflamatorio crónico.²

Desde la propuesta de *Virchow* en 1863 se ha hablado de la relación entre la carcinogénesis y los eventos inflamatorios crónicos.³

La inflamación en general es una respuesta del cuerpo ante un agente nocivo. En otras palabras es un mecanismo de defensa del hospedero en contra de un huésped exógeno o de algún componente endógeno reconocido. Para generar una respuesta inflamatoria es necesario que el cuerpo reconozca el agente (microorganismos, proteínas, agentes inorgánicos, etc.) y organice una respuesta para controlar la presencia de ese material reconocido. El principal objetivo es proteger al cuerpo de cualquier lesión exógena y/o endógena. Los mismos mecanismos inflamatorios, principalmente los mediados por radicales libres, cuando se extienden en el tiempo y en intensidad, dejan de ser un mecanismo de defensa y se convierten en eventos nocivos para el mismo cuerpo. Se producen alteraciones estructurales en el ADN que al expresarse fenotípicamente darán origen a células de comportamiento tumoral. (Figura 1). La respuesta inflamatoria es la base de muchas patologías, como lo son el asma, la aterosclerosis, la artritis reumatoidea, e indudablemente con respecto al cáncer, la inflamación desempeña un papel fundamental. En la actualidad múltiples estudios han permitido demostrar la relación entre inflamación crónica y el desarrollo de cáncer. Los agentes infecciosos se han considerado un gatillo en el inicio de una respuesta inflamatoria, tales son los casos del *Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer gástrico, el virus de la hepatitis B y C y su relación con el hepatocarcinoma, la esquistosomiasis y su relación con el carcinoma de vías biliares.^{4,5,6}

Dicho modelo de inflamación crónica se ha propuesto en la carcinogénesis del cáncer de próstata (CaP) mediante una gran cantidad de estudios. Algu-

nos de éstos, enfocados en las terapias como los son los agentes antioxidantes, han logrado establecer una relación entre los procesos inflamatorios y el CaP.^{7,8,9}

Se sabe que el factor del tiempo de evolución para el desarrollo y acumulación de mutaciones es innegable, esto se ha demostrado mediante estudios epidemiológicos que demuestran que a mayor edad, mayor es el riesgo de presentar una neoplasia en el tejido prostático.¹⁰

Lamentablemente las manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria prostática (prostatitis) no se correlacionan directamente con la severidad de la enfermedad y por lo tanto no es posible establecer en forma clínica una relación epidemiológica entre el CaP y los procesos inflamatorios. Por lo tanto, la mayoría de estudios son a nivel molecular con las limitaciones que esto implica.^{11,12,13}

El presente artículo tiene como objetivo el presentar los conocimientos que se tienen hasta la actualidad de los distintos agentes involucrados en la compleja cascada inflamatoria y su relación con el desarrollo del CaP.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el CaP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en el hombre adulto y es la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón.

En los años 80 y 90's se generó un cambio en la incidencia de esta patología por la implementación de pruebas de tamizaje con marcadores tumorales como el PSA. Actualmente la incidencia ajustada para la edad es de 170,3 por 100.000 habitantes. Cuando se mira raza por raza, los afroamericanos tienen una incidencia de 258,3 por 100.000 habitantes, los latinos por su parte tienen una incidencia de 141,1 por 100.000 habitantes y los de menor incidencia son los asiáticos con 96,8 por 100.000 habitantes.^{14,15}

El *National Cancer Institute* estima que para finales del año 2006, 234.460 hombres serán diagnosticados con CaP y 27.350 morirán por dicha enfermedad.¹⁶

La edad promedio de muerte en pacientes con CaP (independientemente del grado) es a los 80 años de edad. La mortalidad entre los 75 y 84 años de edad es del 29,1%.

La edad promedio de diagnóstico es a los 68 años de edad, aunque cada vez se ven pacientes más jóvenes con este diagnóstico. Este resultado puede deberse a la implementación de las pruebas de tamizaje.¹⁷

En la mayoría de poblaciones occidentales el comportamiento del CaP es relativamente similar en cuanto a historia natural, expectativa de vida y mortalidad.

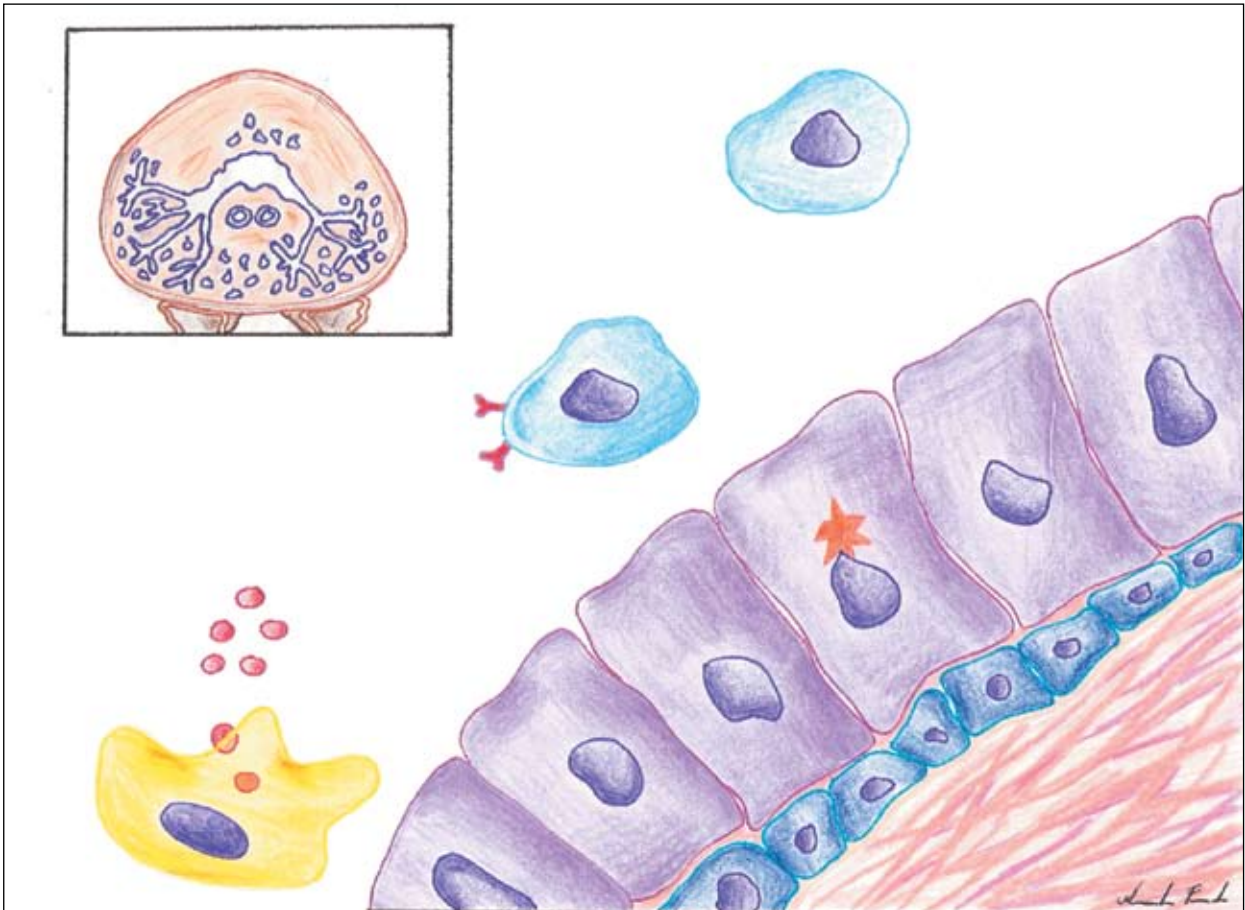


Figura 1. Cascada de eventos moleculares generales en la inflamación y carcinogénesis prostática. A. Es un corte coronal de una próstata. B. Aumento esquemático del tejido glandular prostático. 1. Las células presentadoras de antígenos captan los diferentes antígenos. 2. Envían citoquinas a los linfocitos y macrófagos para activar su respuesta. 3. Se reclutan más células y se inicia la respuesta citotóxica con producción de radicales libres para la destrucción de los agentes nocivos. 4. Simultáneamente se comprometen las células epiteliales prostáticas por los radicales libres con lesiones sobre su material genético y desarrollo de cambios fenotípico neoplásicos.

En Europa, se ha demostrado que existe una mayor proporción de CaP en países escandinavos con respecto a países del sur de este mismo continente.

Por otro lado, Japón y China son los países con la menor incidencia de CaP a nivel mundial.

Las sutiles diferencias que existen entre las diferentes culturas se deben a dos causas principales: Los factores genéticos y los ambientales. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que pacientes orientales al ingresar en la cultura occidental adquieren los mismos factores de riesgo y por lo tanto su comportamiento con respecto a la enfermedad cambia.

Con la implementación del PSA como método de tamizaje en el año de 1990, la incidencia de enfermedad en estado metastásico para el momento del diagnóstico, ha disminuido dramáticamente. Para el año de 1995 la

incidencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico bajó en un 17,9% con respecto a 1990.¹⁸

Aunque son pocos los datos sólidos que se tienen con respecto a la epidemiología del CaP en Latinoamérica, algunos estudios han demostrado que es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en la población hispana en el sexo masculino mayores de 50 años de edad.¹⁹ Durante el año 2003 aproximadamente ocurrieron 1.200 muertes por este tipo de neoplasia siendo así la segunda causa de muerte por cáncer después del carcinoma colorrectal.

Cuba es uno de los pocos países latinoamericanos que ha realizado un estudio serio con respecto a la supervivencia por cáncer. Los resultados para el CaP fueron: Para el año de 1999, el riesgo relativo de supervivencia, a 5 años era inferior al comparado con USA.²⁰

En un estudio realizado por el departamento de patología de la Universidad del Valle (Cali, Colombia) se encontró una incidencia promedio de 27,5 por 100.000 habitantes.²¹

Por otro lado, la enfermedad inflamatoria prostática es una patología que clínicamente es muy inespecífica. Un meta-análisis reveló una significancia estadística en pacientes quienes tuvieron alguna vez de sus vidas prostatitis un *odds ratio* de 1,57 con relación al desarrollo de CaP.⁵ Hay que tener en cuenta de todos modos que los pacientes que acuden por sintomatología de prostatitis tienen una mayor probabilidad de ser estudiados y diagnosticados incidentalmente.

Existen también estudios en los que se ha demostrado una relación entre el antecedente de enfermedades de transmisión sexual y el CaP. Esto implica un proceso infeccioso inflamatorio crónico que resulta en un microambiente favorable para la formación de atipias celulares.

Focos de prostatitis crónica en prostatectomías radicales muestran una prevalencia de focos inflamatorios de hasta en el 95%. *Gerstenbluth y col.* encontraron que en un 57% de los casos estudiados había una asociación entre infiltrados inflamatorios y adenocarcinoma.

Por otro lado se ha demostrado con estudios de patología obtenidos en pacientes con factores de riesgo para CaP, (niveles de PSA elevados y tacto rectal anormal.) una alta incidencia de hallazgos de infiltrados inflamatorios crónicos acompañados de una alta tasa de proliferación, lo cual se conoce como atrofia proliferativa inflamatoria (de sus siglas en inglés PIA, *proliferative inflammatory atrophy*).^{22,23} Se ha establecido que la PIA es una lesión premaligna que puede progresar en dirección a atipias celulares y finalmente a CaP. Muestras de tejido prostático obtenidas de prostatectomías radicales, han demostrado hallazgos positivos de PIA en 34,5% de los casos relacionados con focos de carcinoma *in situ*.³

INFLAMACIÓN Y CAP

Virchow en 1863, fue el primero en proponer que eventos inflamatorios eran lesiones que facilitaban el desarrollo de cambios celulares malignos.²⁴ Gran cantidad de estudios han sido encaminados en la búsqueda de la respuesta a dicho supuesto. Los resultados han sido abundantes y confirman las relaciones. Sin embargo, la investigación actual busca esclarecer los detalles de esta cascada de eventos.

El principal mecanismo de defensa es el sistema inmune celular el cual tiene la facultad de combatir antígenos estimulados por la producción de una gran

cascada de eventos moleculares (citoquinas). Una de las herramientas usadas por el sistema inmune es la producción de radicales libres. Sustancias producidas por fagocitos mediante la reducción incompleta del oxígeno.

Estos radicales libres tienen la facultad de destruir los agentes infecciosos. Sin embargo, tienen también el potencial de generar lesiones en las células produciendo cambios ultraestructurales como oxidación de lípidos, transiciones, transversiones y deaminaciones, alquilaciones y oxidación de bases nucleotídicas.^{25,26} Dichos cambios dependen de la intensidad y duración de la exposición a estos agentes. La acumulación de estas lesiones lleva a que las células pierdan su funcionalidad y se comporten como células malignas. Algo característico de las células tumorales es la pérdida del mecanismo normal de apoptosis en el que las células tienen su ciclo celular alterado con lo que hay una proliferación anárquica.

La importancia de la edad de los pacientes y el incremento de la incidencia con el paso de los años de vida tiene su explicación a nivel molecular. A medida que pasan los años, el ser humano tiene un menor potencial apoptótico comparado con pacientes más jóvenes; de igual forma la actividad enzimática, específicamente las enzimas antioxidantes presentan una disminución en su actividad. Todo esto favorece la acumulación de lesiones a nivel del ADN, como ha sido mencionado anteriormente.

ATROFIA PROLIFERATIVA INFLAMATORIA PROSTÁTICA

En el año de 1988, aparece en la literatura una descripción detallada del vínculo entre un proceso inflamatorio y la presencia de tejido atrófico en el parénquima prostático. *McNeal* propuso que los hallazgos de atrofia focal se debían a lesiones secundarias a procesos inflamatorios crónicos.²⁷ Luego, para el año de 1992 *Blumenfeld y col.* propusieron el término de prostatitis linfocítica dada por los hallazgos de infiltrados linfocíticos focales que circunscribían al tejido atrófico.²⁸

Siete años más tarde, aparece en la literatura el término de atrofia proliferativa prostática (PIA), propuesto por primera vez por *De Marzo y col.* En dicho reporte determinaron la correlación de la PIA con el desarrollo de CaP.^{29,30}

Hasta la actualidad, los estudios no han podido esclarecer en forma concisa la etiología de los focos de PIA. Se considera que puede deberse a una lesión principalmente inflamatoria sobre el tejido glandular y en respuesta se desencadena un proceso regenerativo con un aumento en la tasa proliferativa celular; se

pueden considerar como dichas lesiones los procesos infecciosos, isquemia o exposición a toxinas del medio ambiente, radicales libres y sustancias presentes en la dieta como comidas ricas en grasas saturadas.³¹

La atrofia del tejido prostático se reconoce por la pérdida del volumen de tejido glandular y del estroma circundante. Se definen dos tipos diferentes de atrofia: local y difusa. En el caso de la atrofia difusa, ésta se debe a la privación o disminución en los niveles hormonales circulantes sobre el tejido prostático. Por lo contrario, el tipo local se ha encontrado en estrecha relación con infiltrados inflamatorios de tipo linfocítico y de macrófagos, con un predominio de los linfocitos T CD3+, B CD20+ y macrófagos CD68+. Por lo general, el tejido circundante a los focos de atrofia suele ser normal.³²

Por lo general, la localización de los focos de atrofia es más en la periferia del tejido prostático, zona en donde la incidencia de CaP es mayor. De igual forma se observa con mayor proporción, focos de PIA a mayor sea la edad del paciente, lo cual confiere una estrecha relación con la aparición de dichos hallazgos y la necesidad de largo tiempo de evolución para que se den los cambios necesarios para el desarrollo de la atrofia tisular y el posterior paso a CaP.

Con respecto a las alteraciones cromosómicas, se ha encontrado una relación entre la PIA, PIN con la pérdida de la heterocigocidad en el cromosoma 8 p. Aproximadamente el 80% de los CaP en fase metastásica han demostrado una alteración en el cromosoma 8p21. El gen comprometido en dicha ubicación es el NKX3.1.³³ Estudios de ratones knockout para este gen presentan alteraciones en la morfogénesis ductal y alteraciones en las secreciones de ciertas proteínas. Con el tiempo estos ratones han demostrado una aparición mucho más temprana de lesiones neoplásicas en la próstata.³⁴ La expresión del NKX3.1 se aumenta con la presencia de andrógenos. Por esto se considera que la importancia de este gen tiene mayor importancia en la progresión tumoral derivada de andrógenos que de procesos inflamatorios simplemente.

Puede que el término de atrofia resulta algo paradójico con respecto a su potencial para desarrollar lesiones malignas. Recientemente se ha encontrado que en las zonas focales de atrofia existe una mayor tasa proliferativa en comparación con el tejido sano. De igual forma el índice apoptótico en estas zonas no es mayor con respecto a lo normal.

Con el uso de marcadores moleculares para la proliferación celular como el Ki-67, se confirmó dicho supuesto encontrando que los focos de PIA presentan una tasa proliferativa activa y mayor a lo normal.³⁵

Más del 70% de la actividad proliferativa se encuen-

tra en la capa basal del tejido epitelial, el cual presenta una alta expresión de p63, Bcl-2, receptores para factor epidérmico de crecimiento, y keratinas 5 y 14 y una baja expresión de keratinas 8 y 18 al igual que una baja expresión de receptores para andrógenos, siendo estos últimos sobreexpresados en las capas más superficiales.³⁵ La comunicación celular es vital en la homeostasis tisular. Cuando se pierde esta comunicación intercelular, se inicia un desbalance funcional, siendo importante las alteraciones en la proliferación celular. Las comunicaciones celulares son las uniones GAP, las zónulas adherens; para estas últimas las keratinas resultan la base estructural.

En las lesiones de PIA, se ha demostrado que existe una mayor expresión de K5 (39,2% +/- 7,4%) comparado con el tejido epitelial normal en el cual la expresión de K5 alcanza sólo el 2,4% +/- 2,3% siendo estas mediciones en las capas lumbales de los distintos tejidos. ($p < 0,00001$)³⁵

Por otro lado, se ha demostrado que casi un 100% de las lesiones de PIA expresan K8/18.

Dichos resultados permiten establecer que se puede determinar cualquier lesión de PIA si cumple los siguientes criterios: Hallazgos en los estudios de histología con hematoxilina y eosina que demuestren características de atrofia a nivel luminal, es decir que tengan una apariencia cuboide y sean basofílicas. El otro criterio es que haya una expresión a nivel luminal de keratinas basales como lo es la K5.³⁵

Teniendo en cuenta la distribución y actividad mitótica por capas en el tejido glandular, se puede establecer un punto clave para poder determinar en qué lugar es donde hay mayor probabilidad para que se den los cambios premalignos. Para poder esclarecer dicho supuesto se requerirán estudios complementarios. Los estudios actuales se encuentran enfocados en las capas intermedias, ya que es aquí donde se sospecha se dan la mayoría de mutaciones y cambios fenotípicos premalignos.

Continuando con los estudios moleculares que han permitido determinar la relación entre la PIA y el CaP, encontramos que la expresión de p27kip1 se encuentra disminuida en los focos de PIA, al igual como ha sido demostrado en los adenocarcinomas. La p27kip1 tiene como posible función la supresión de la proliferación del tejido epitelial prostático.

De igual forma se reportó una expresión aumentada del Bcl-2 relacionado directamente con los bajos índices de apoptosis encontrados en la PIA.

Por otro lado, la Glutathion S-transferasa 1 (GSTP1) es una enzima cuya función es la de detoxificar las células de radicales libres.³⁶ Brooks y col., encontraron que el promotor CpG para dicha enzima se

encuentra hipermetilado en el 70% de los carcinomas *in situ* (PIN) y en el 90,9 a 100% de los adenocarcinomas.³⁷ Estudios de microdissección con láser demostraron que no hay hipermetilación del promotor CpG en el epitelio sano.³⁶

Focos de PIA tienen una sobreexpresión del GSTP1, siendo interpretado como una respuesta a un estrés del oxidativo celular. En caso de que se sobrepasen los mecanismos de defensa celulares, los daños sobre éstas (afección sobre el material genético) serán inevitables. En el 40% de los casos las lesiones de PIN emergen directamente de los focos de PIA.³⁸

Al igual que la GSTP1, los niveles de la COX-2 se han encontrado incrementados en los focos de PIA confirmando así que las células epiteliales se encuentran en una respuesta frente al estrés del microambiente dado principalmente por los radicales libres producidos por la respuesta inflamatoria.

CICLOOXIGENASA Y ANTIOXIDANTES

La fisiopatología molecular del CaP ha demostrado tener un gran componente de alteraciones a nivel del material genético y la expresión de proteínas relacionadas con los procesos proinflamatorios. De las vías moleculares, una de las más estudiadas es la vía de la ciclooxigenasa y los radicales libres.³⁹

El nombre de prostaglandinas se deriva por supuesto del lugar en donde fueron descubiertas, la próstata. Es en el tejido prostático donde se encuentran las mayores concentraciones con respecto al resto de tejidos en el cuerpo. Su actividad fisiológica a nivel del tracto genitourinario masculino es la de coadyuvar en la fecundación del óvulo mediante su actividad vasoactiva y la estimulación del músculo liso.

En la actualidad es ampliamente conocida la importancia de los radicales libres en la carcinogénesis; los resultados de múltiples estudios sobre agentes antioxidantes como posibles terapias antineoplásicas, confirman esta teoría.

Un importante indicativo de la presencia de un estrés oxidativo en los tejidos neoplásicos es la medición de productos de dicho proceso celular como lo son los aductos de ADN, proteínas oxidadas entre otros. Algunos estudios han encontrado elevados niveles de metabolitos en las lesiones tumorales con un predominio mucho más acentuado en las lesiones de CaP en estado metastático.

La principal fuente de radicales libres está dada por la producción a nivel celular en los procesos inflamatorios principalmente. Cuando dicho proceso se

prolonga, la exposición a los radicales libres favorece una cascada de eventos procarcinogénicos que de lo contrario, en una exposición de menor tiempo o intensidad, no se producirían. Por esta razón la cronicidad juega un papel fundamental como ha sido mencionado anteriormente.

Los radicales libres tienen un efecto directo sobre el DNA generando la oxidación de las bases nucleotídicas produciendo así cambios promutagénicos como los son la 8-hidroxideoxiguanosina, también conocida como aductos de DNA. Por otro lado, los procesos oxidativos crónicos producen una peroxidación de los lípidos, especialmente los de la membrana celular, produciendo metabolitos tóxicos como el malonaldehído, sustancia capaz de producir aductos de DNA. Factores transcripcionales como el c-fos y c-jun cuya actividad es altamente oncogénica, favorecen la transformación neoplásica de los tejidos.^{25,39}

Un estudio de casos y controles reportó una disminución del 70% del riesgo para desarrollar CaP en pacientes bajo terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's).¹⁰ Estudios *in-vitro* han demostrado que las células de CaP presentan niveles elevados de COX-2 al igual que de prostaglandinas, especialmente el tipo E2 con niveles 10 veces más altos a los normales.⁴⁰ Al momento en que se agregó a dicho cultivo celular AINE's se observó una reducción en la tasa de proliferación celular y un aumento en la tasa de apoptosis.⁴¹

Normalmente aunque los niveles encontrados en muestras de tejido prostático normal reportan presencia de ciclooxigenasa-2 (COX-2), para fines fisiopatológicos, la cantidad de COX-2 expresada no se considera importante.⁴² Por el contrario, resultados en la medición de COX-2 en muestras de adenocarcinomas reportan niveles significativamente elevados.

Un estudio reciente demostró que en el 85% de los casos de adenocarcinomas estudiados existe una metilación del gene que codifica para la COX-2, mientras que en ninguno de los tejidos normales se encontró dicha alteración.⁴³

La COX-2, entre sus funciones proinflamatorias conocidas, cumple un papel poco conocido sobre el ciclo celular, estimulando la proliferación e inhibiendo la apoptosis. Su modulación de la respuesta inmune resulta crucial en el proceso antineoplásico propio del cuerpo.

La angiogénesis es un proceso fundamental para la proliferación tumoral, ya que el rápido crecimiento celular demanda un mayor consumo metabólico.⁴⁴ Por lo general, la demanda metabólica se hace más evidente a partir de tumores sólidos mayores de 2 mm

de diámetro. La proliferación vascular alrededor de las células tumorales resulta directamente proporcional a las demandas metabólicas.

Estudios con AINE's han permitido descubrir la actividad antineoplásica mediante la inhibición de la angiogénesis produciendo así un incremento en la apoptosis y una disminución del tamaño tumoral.

De forma indirecta, la sobreexpresión de la COX-2 en las células neoplásicas tiene un efecto sobre la formación de las E-cadherinas, moléculas de vital importancia en las uniones intercelulares.⁴⁵

Otra acción indirecta de la COX como agente pronocogénico es la producción de prostaglandina E₂, la cual tiene un efecto estimulante de la apoptosis sobre las células natural killer y linfocitos T citotóxicos produciendo una respuesta inmunológica inadecuada.^{44,45}

Estudios posteriores realizados en tejidos celulares de células prostáticas tumorales (LNCaP) demostraron que los niveles expresados de COX - 2 se encontraban elevados con respecto a los niveles normales esperados. Paralelamente se analizaron los niveles de expresión del gen Bcl-2 luego de agregar al cultivo celular un inhibidor selectivo de la COX-2 lo que produjo una disminución en la actividad enzimática y una elevación en los niveles de expresión del gen.⁴⁴ Por lo tanto, se propuso que puede entonces haber una relación entre la COX-2 y la actividad genética mediadora de la apoptosis.^{25,41,44,46} De esta forma entonces se puede explicar la relación entre la COX-2 y la apoptosis como agente involucrado en el ciclo celular.⁴⁷

Al hacer mediciones más selectivas de la expresión enzimática por zonas del tejido prostático.²⁵ se encontró un predominio de sobreexpresión en los lóbulos periféricos. Estos hallazgos se fueron acentuando a mayor fuera la edad del paciente.

La vía de la lipooxigenasa (LOX) se encarga de la producción de leucotrienos, los cuales son potentes quimiotácticos (LTB₄). Su posible participación en el CaP ha sido estudiada. Se han vinculado algunos de los metabolitos de esta vía como la 15-LOX, la cual se encuentra sobreexpresada. Por el contrario, se ha encontrado que la 15-LOX-2 se halla sobreexpresada en el tejido prostático normal y disminuida en el CaP.⁴⁸

En cuanto a la 12-LOX, los estudios demuestran que está sobreexpresada en neoplasias con potencial maligno y agresividad mayor.

Una gran cantidad de estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de agentes antioxidantes disminuye el riesgo de desarrollar CaP. El uso prolongado de AINE's y aspirina reduce el riesgo en un 30 a 50% de desarrollar cáncer colorrectal; resultado que se puede extrapolar en teoría a otros tipos de cáncer como ha

sido demostrado en el adenocarcinoma esofágico, gástrico, seno, pulmón, próstata, vejiga y ovario.⁴⁹

Existe una gran variedad de moléculas que tienen acción antioxidante y por lo tanto resultan atractivas para ser estudiadas. Entre las más conocidas y estudiadas en el CaP, se encuentran: las vitaminas C, E, selenio, la enzima glutation-S-transferasa y carotenoides; todos éstos intracelulares. Los extracelulares son: el licopene y la vitamina D principalmente.⁵⁰

Dietas ricas en licopene como lo son los productos derivados del tomate (salsa de tomate siendo la de mayor concentración) han demostrado reducir el riesgo de presentar CaP, cáncer de seno, pulmón y endometrio, al igual que de forma colateral disminuyen significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.⁵¹

La isoforma más activa del licopene es la trans, siendo el 59,8% de la encontrada en la dieta normal.⁵²

La licopene ciclasa tiene la capacidad de convertir el licopene ingerido en la dieta y transformarlo en - caroteno, otro tipo de antioxidante celular.⁵²

Su acción antineoplásica es ser antioxidante. En un estudio en el cual se dio a los pacientes una dieta de 25 g de puré de tomate durante 14 días lo que corresponde a 7 mg de licopene y 0,3 mg de - caroteno. Se demostró una elevación de los niveles de licopene en sangre comparados con la muestra al inicio del estudio. Un resultado adicional fue el de una mayor resistencia linfocítica al estrés oxidativo ($p < 0,0001$).^{51,52}

El licopene a niveles fisiológicos (0,1 $\mu\text{M/l}$) logra una inhibición en el crecimiento de las células tumorales mediante la interacción con receptores de membrana. La presencia del licopene estimula la expresión del gen que codifica para la proteína conexina-43. Esta es una proteína que cumple su función en la formación de uniones celulares tipo GAP, las cuales se encuentran disminuidas y deficientes en los tejidos neoplásicos, por lo cual su estimulación puede favorecer la formación y funcionalidad de dichas comunicaciones intercelulares permitiendo una inhibición de la proliferación celular.^{52,53}

Otro mecanismo de acción posible del licopene como agente antiproliferativo es la disminución de la función del factor de crecimiento insulina-like (por sus siglas en inglés IGF-I) con lo cual se vio una inhibición en la proliferación celular. Esta disminución en la función del IGF-I se debe a un bloqueo de los receptores para dicha molécula.⁵²

Un mecanismo que tal vez no se considera como antineoplásico, pero sí como protector frente al desarrollo del cáncer, es su capacidad hipocolesterolemica. Es conocido que las células neoplásicas tienen las vías del metabolismo de los lípidos alteradas, lo

cual va a favorecer un microambiente proclive a las lesiones sobre el ADN.⁵³ Algunos estudios atribuyen una actividad antiinflamatoria del licopene, ya que se ha demostrado una disminución en los niveles de la interleuquina 1-.

La combinación de licopene con vitamina D (1,25-dihidroxi vitamina D₃) tiene un efecto sinérgico sobre la inhibición de la proliferación tumoral.

La vitamina E, se ha demostrado que su uso de forma crónica tiene un efecto en la disminución en los niveles de andrógenos, forma por la cual se supone se cumple su efecto protector. Por otro lado se le ha atribuido también una acción como agente modulador del ciclo celular deteniéndolo el paso de G1 a S; dicho proceso ocurre al parecer por proteínas dependientes de la vitamina E como lo son la ciclina D1, D3 y E.

Continuando con los agentes antioxidantes, las dismutasas son un grupo de enzimas que catalizan el paso de los radicales superóxido en agua.⁵⁴ Existen dos formas principales de dismutasas, una que se encuentra intracelularmente en el citosol dependiente de cobre y zinc, la otra se encuentra a nivel mitocondrial. Algunos estudios han demostrado que la actividad de los dos tipos de enzimas se encuentra disminuida en las células del CaP. Por lo tanto, la capacidad de responder al estrés oxidativo resulta ineficiente y favorece la acumulación de daños en el material genético.⁵⁵

Resultados similares se han encontrado al analizar las catalasas cuya función es la de convertir los peróxidos de hidrógeno en agua. Al hacer la medición en células tumorales, su inmunorreactividad se vio disminuida.⁵⁶

El selenio cumple su efecto como cofactor de la enzima glutatión peroxidasa. Recientemente se ha demostrado que el selenio tiene un efecto sobre la activación del p53 mediante un mecanismo de oxidoreducción, favoreciendo así la reparación en los daños ocasionados sobre el DNA.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Los estudios del DNA han determinado una gran variedad de diferentes genes implicados en el CaP. Sin embargo, los mencionados a continuación, además de presentar una relación con el CaP, tienen importancia en los diferentes eventos de la respuesta inmunológica y la inflamación crónica.⁵⁷

Rnase1

Posiblemente el gen más estudiado por su directa relación con el CaP se encuentra ubicado en el locus del cromosoma 1q24.25. A esta región se le conoce como HPC1 por sus siglas en inglés (*hereditary prostate*

cancer - 1) El gen implicado se conoce como el RNA-SEL y se expresa de forma constitutiva codificando una endorribonucleasa.⁴ La función de dicha enzima es la mediar la respuesta inmune del sistema innato mediante el sistema de interleuquinas que reaccionan frente a procesos virales; de igual forma tiene la facultad de participar como agente proapoptótico.⁵⁸ La forma como regula la inducción del sistema de muerte celular programada se basa en que una vez la célula es expuesta al interferón, el gen RNASEL se activa y codifica una enzima encargada de la degradación del RNA de una sola hebra iniciando así el proceso de apoptosis.⁵⁹

Por lo tanto, al ser un gen supresor tumoral, las mutaciones se manifestaran con alteraciones en la apoptosis favoreciendo así el crecimiento de células neoplásicas.⁶⁰ La forma de mutación más frecuente encontrada es la de tipo missense Arg462Gln. Se ha observado que los pacientes heterocigotos para esta alteración tienen un 50% más de riesgo de desarrollar CaP que los no portadores y con respecto a los homocigotos portadores de la lesión, tienen más del doble de riesgo de desarrollar la neoplasia. Por lo general, las mutaciones en este gen han demostrado una reducción en la expresión de aproximadamente 1/3 con respecto a los valores normales.^{61,62}

La ausencia de un sistema inmune apropiado que permita una adecuada respuesta frente a agentes virales, indica que este gen tiene una relación con procesos infecciosos e inflamatorios.⁶³

HPC2

Otro gen relacionado con el CaP se encuentra ubicado en el cromosoma 17. Su locus se conoce como el HPC2. El gen implicado es el ELAC2. Se considera como un gen crítico, ya que gran cantidad de estudios han demostrado que mutaciones en dicho gen predisponen a desarrollar CaP. Este es un gen que codifica para una cadena de aminoácidos homóloga a la de unas bacterias y algunas levaduras. Las mutaciones más frecuentes presentan sustituciones en el residuo 217 de una serina por una leucina y en el 541 de una alanina por una treonina.⁶⁴ Por su relación con agentes infecciosos, éste es un gen de vital importancia en el estudio de la carcinogénesis del CaP y su relación con los procesos inflamatorios.

MSR1

El gen MSR1 (*macrophage scavenger receptor 1*). La ubicación de este gen se encuentra en el cromosoma 8p22 y codifica para un receptor de membrana de los macrófagos con la capacidad de unirse a diferentes

ligandos como lipoproteínas peroxidadas, lipopolisacáridos bacterianos y células apoptóticas, entre otros. La expresión de este gen es exclusiva de los macrófagos específicamente los que se encuentran en zonas de inflamación.⁶⁵

Ratones knockout para este gen tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Estafilococo aureus* y *E. coli*. Cuando estas infecciones se prolongan en tiempo e intensidad, favorecen la presencia de estrés oxidativo dando el paso hacia las mutaciones en el ADN.⁶⁶

La mutación en este gen ha demostrado una estrecha relación con el desarrollo de CaP, especialmente en afroamericanos y europeos.⁶⁷

Se considera por lo tanto que alteraciones en el MSR1 y el RNASEL son cambios que confieren una alteración a nivel del sistema inmune innato predisponiendo al paciente a infecciones y respuestas inflamatorias exageradas dadas por una respuesta de defensa insuficiente.

Estudios en animales han demostrado que las mutaciones en estos dos genes predisponen a la infección de agentes bacterianos y otros tipos de agentes infecciosos.^{68,69} De igual forma estos estudios dirigidos a largo plazo se relacionan también con una predisposición a desarrollar CaP.

GSTP1

Como fue mencionado anteriormente, los mecanismos antioxidantes son un sistema complejo y de gran importancia para evitar los eventos que predisponen la carcinogénesis. Con respecto a dichos sistemas, el gen GSTP1 codifica para una enzima, la glutathion S-transferasa π , que pertenece a la superfamilia de enzimas antioxidantes de fase II con la función de catalizar la conjugación de agentes oxidantes con el glutathion. La expresión de este gen en los tejidos normales no es completamente homogénea, en las diferentes capas celulares de un mismo tejido hay una expresión variable; en la capa basal es donde más se expresa siendo naturalmente la capa con actividad mitótica mayor y más proclive a lesiones premalignas. A medida que las células se van haciendo más luminales, la expresión es cada vez menor siendo ninguna para fines prácticos en las células luminales.⁷⁰

En el 100% de los casos de CaP, la expresión se encuentra disminuida o ausente.⁷¹ Estudios en animales experimentales han demostrado que la ausencia de función de la GSTP1 se correlaciona directamente con la aparición de mutaciones en el DNA que favorecen el desarrollo de neoplasias.⁷²

Se ha reportado que la mutación de dicho gen se

considera la mutación más prevalente en el CaP, siendo uno de los cambios más tempranos en el proceso de carcinogénesis. En el 70% de los casos se encuentran hipermetilación en el promotor de dicho gen en los estudios histopatológicos de tejidos positivos para PIN y en 90,9% de los casos de CaP.⁷³ Por el contrario, en tejidos prostáticos sanos no existen las mutaciones en el promotor ni en el gen.⁷⁴ La razón por la cual se da la hipermetilación en la zona promotora (isla CpG) no esta aún esclarecida por completo.⁷⁵

Otros tipos de cáncer presentan mutaciones del GSTP1 como lo son el de hígado en 70% de los casos y de mama en el 30%.⁷⁶

El microambiente celular al encontrarse bajo estímulos nocivos como lo son los radicales libres y demás carcinógenos estimula los mecanismos de defensa; en este caso se ha visto que la expresión del GSTP1 se encuentra aumentada como mecanismo protector. Alteraciones en este gen van a desproteger las células confiriéndoles la disposición a generar lesiones procarcinogénicas.

En algunos estudios las mutaciones en el GSTP1 por sí solas se relacionan con un mal pronóstico.⁷⁷

IMPLICACIONES FUTURAS

Los avances en el conocimiento de los diferentes procesos moleculares involucrados en el CaP y en general en todos los cánceres permiten proyectar a futuro diferentes posibilidades terapéuticas y diagnósticas.

Desde el advenimiento de los marcadores tumorales, la detección temprana e inclusive la prevención se han convertido en un tema de vital importancia como parte del manejo del cáncer. Dentro de los mismos procesos moleculares existen varias etapas: tempranas, que corresponden a los eventos inflamatorios. Estos eventos iniciales son puntos clave en el desarrollo del cáncer. El intervenir tempranamente en los eventos moleculares permitirá evitar el paso a displasia y a carcinoma *in situ* e invasivo.

El amplio estudio genético ha permitido ver los genes implicados en el desarrollo del CaP y los involucrados con los procesos inflamatorios crónicos. Por lo tanto, un ejemplo de intervención temprana podría ser la terapia génica con tanta controversia en la actualidad, pero con excelentes proyecciones a futuro.

Por otro lado, el tener claros los diferentes procesos inflamatorios involucrados en la etiopatogenia del CaP nos permiten proyectar la posibilidad de implementar terapias inmunomoduladoras específicas con el fin de evitar la aparición de los cambios celulares predisponentes. La complejidad del sistema inmune hace que esta proyección requiera de mayores investigaciones,

sin embargo es con seguridad un campo de vital importancia en el futuro terapéutico del cáncer.

CONCLUSIONES

El microambiente celular es un entorno que en parámetros fisiológicos permite la homeostasis celular y por ende un ciclo celular normal de crecimiento, producción y muerte celular programada. En los casos en los que existen alteraciones en dicho microambiente, es posible que se desencadenen cambios genotípicos en las células que al expresar su fenotipo presentarán transformaciones malignas.

Conocer la cascada de eventos moleculares del CaP es una investigación que ha requerido una gran cantidad de esfuerzo y tiempo para el mundo científico. Los resultados han permitido modificar las estadísticas del comportamiento del cáncer básicamente por un mayor conocimiento de la enfermedad.

Un punto clave estudiado es la importancia de las alteraciones inmunológicas en el desarrollo del cáncer.

Toda la cascada de eventos proinflamatorios es un mecanismo de defensa del cuerpo. Pero en el momento en que se extiende en el tiempo y en intensidad entonces se torna un evento patológico.

Las modificaciones de esta respuesta han demostrado ser una terapia efectiva como antineoplásicos.

Aún faltan más estudios para esclarecer los detalles de esta cascada de eventos. Sin embargo, existen proyecciones futuras claras en la intervención molecular específicamente para la terapia del CaP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, y col.: Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 303 – 313.
2. Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860–867.
3. Lucia MS, Torkko KC.: Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention: Pathological and laboratory rational. *J Urol.* 2004; 171: 30–35.
4. Wang L, McDonnell SK, Elkins DA, Slager SL, Christensen E, y col.: Analysis of the RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet.* 2002; 71: 116–123.
5. Platz EA, de Marzo AM.: Epidemiology of inflammation and prostate Cancer. *J Urol.* 2004; 171: 36–40.
6. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, y col. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 270–280.
7. Patel MI, Subbaramaiah K, Du B, Chang M, Yang P, y col.: Celecoxib inhibits prostate cancer growth: Evidence of a cyclooxygenase-2 independent mechanism. *Clin Cancer Reser.* 2005; 11: 1999–2007.
8. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM.: Cyclooxygenases in cancer: Progress and perspective. *Cancer Lett.* 2004; 215: 1–20.
9. Pontari M.: Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology.* 2002; 60(6): 29–33.
10. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, y col.: A Population – based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 219–225.
11. Hochreiter WW, Duncan JL, Shaeffer AJ.: Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based PCR. *J Urol.* 2000; 163: 127–130.
12. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, y col.: Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology.* 2003; 5: 55–62.
13. Leibowitz A, Baumoehl Y, Segal R.: Increased incidence of pathological and clinical prostate cancer with age: Age related alterations of local immune surveillance. *J Urol.* 2004; 172: 435–437.
14. Boyle P, Severi G, Giles GG.: The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003; 30(2): 209–217.
15. Crawford ED.: Epidemiology of prostate cancer. *Urology.* 2003; 62(6): 3–12.
16. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, y col.: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, National Cancer Institute. Bethesda. (serial en la internet Noviembre 2005) (citado en la internet 2006) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/.
17. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci.* 2006; 11: 1388–1413.
18. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(12): 1017–1024.
19. Salmerón J, Franco F, Salazar E, Lazcano EC.: Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991 - 1995. *Salud pública Mex.* 1997; 39(4): 266–273.
20. Graupera MC, Jiménez PJ, Martín AA, Alvarez YH, Fernández LM. Trenches in survival rates of cancer in Cuba. *Eur J Epidemiol.* 1999; 15(6): 521–528.
21. Cortéz AD.: Tasa de mortalidad por cáncer de próstata específicas por edad, crudas y ajustadas por edad a la población estándar mundial durante el período 1984 – 2003. http://rpcc.univalle.edu.co/es/SitiosEspecificos/esp/T_C61.pdf
22. Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860–867.
23. Billis A.: Prostatic atrophy: An autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 1998; 11: 47–54.
24. Balkwill F, Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001; 357: 539 – 545.
25. Badawi AF, Liu Y, Eldeen MB, Morrow W, Razak ZR, y col.: Age associated changes in the expression pattern of cyclooxygenase – 2 and related apoptotic markers in the cancer susceptible region of rat prostate. *Carcinogenesis.* 2004; 25: 1681–1688.
26. Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860–867.

27. McNeal JE.: Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12: 619–633.
28. Blumenfeld W, Tucci S, Narayan P.: Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol.* 1992; 16: 975–981.
29. De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG.: New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1999; 53(3): 29–39.
30. De Marzo AM, Marchi VL, EpsteinJI, Nelson WG.: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999; 155(6): 1985–1992.
31. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, y col.: Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention and treatment. 2004; 91: 459–477.
32. Gonzalgo ML, Isaacs WB.: *Molecular pathways to prostate cancer.* 2003, 170; 2444–2452.
33. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Scivolino PJ, Kim M, Desai N, y col.: Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev.* 1999; 13: 966–977.
34. Cher ML, Bova GS, Moore DH, Small EJ, Carroll PR, y col.: Genetic alterations in untreated metastases and androgen – independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. *Cancer Res.* 1996; 56: 3091–3102.
35. Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, Balken B, Aalders TW, y col.: Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol.* 2003; 162: 5 1529–1537.
36. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL.: Hypermethylation of the human GSTP1 CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: A detailed study using Laser-Capture Microdissection. *Am J Pathol* 2003; 163: 923–933.
37. Brooks JD, Weinstein M, Lin X, Sun Y, Pin SS, y col.: CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 531–536.
38. Billis A, Magna LA.: Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 840–844.
39. Narayanan BA, Narayanan NK, Pttman B, Redy BS: Adenocarcinoma of the Mouse prostate growth inhibition by celecoxib: Downregulation of transcription factors involved in COX-2 inhibition. *Prostate.* 2006; 66: 257–265.
40. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H.: Overexpression of ciclooxigenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate.* 2000; 42: 73–78.
41. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW.: Mechanisms underlying nonsteroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:681–686.
42. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, y col.: Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology.* 2003; 5: 55–62.
43. Yegnasubramanian S, Gonzalgo ML, Kowalski J, Zahrak M, Piantadosi S, Walsh PC, y col.: Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res.* 2004; 64: 1975–1986.
44. Lu X, Xie W, Bradshaw WS, Simmons DL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken fibroblasts. *Pro Natl Acad Sci.* 1995; 92: 7961–7965.
45. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 252–266.
46. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78: 547–581.
47. Goluboff ET, Shabsigh A, Saidi JA, y col.: Exisulind (sulindac sulfone) suppresses growth of human prostate cancer in nude mouse xenograft model by increasing apoptosis. *Urology.* 1999; 53: 440–445.
48. Moran EM.: Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2002; 21: 193–201.
49. Fernández JN.: Paciente de 60 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y carcinoma de esófago concomitante. *Cimel.* 2006. 11(1): 35–38.
50. Kirsh V, Hayes R, Mayne S, Chatterjee N, Subar A, Dixon B, y col.: Supplemental and dietary vitamin E, -carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Nat Cancer Inst.* 2006; 98: 245–254.
51. Heber D, Yi-Lu Q.: Overview of mechanisms of action of licopene. *Exp Biol Med.* 2002; 227: 920–923.
52. Herzog A, Siler U, Spitzer V, Seifert N, Denelavas A, Buchwald P, y col.: Lycopene reduced gene expression of steroid targets and inflammatory markers in normal rat prostate. *The FASEB J.* 2005. 19; 272–274.
53. Faas FH, Dang AQ, Pollard M, Hong XM, Fan K, Luckert PH, y col.: Increased phospholipid fatty acid remodeling in human and rat prostatic adenocarcinoma tissues. *J Urol.* 1996; 156: 243–248.
54. Bostwick DG, Alexander EE, Singh R, y col.: Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer.* 2000; 89: 123–134.
55. Pathak SK, Sharma RA, Steward WP, Mellon JK, Griffiths TR, Gescher AJ.: Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *Europ J Can.* 2005; 41: 61–70.
56. Baker AM, Oberley LW, Cohen MB: Expression of antioxidant enzymes in human prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1997. 32; 229–233.
57. Eder IE, Bektic J, Haag P, Bartsch G, Klocker H.: Genes differentially expressed in prostate cancer. *Brit J Urol.* 2004; 93: 1151–1155.
58. Carpenten JD, Makalowska I, Robbins CM, Scout N, Sood R, Connors TD, y col.: A 6-Mb high resolution physical and transcription map encompassign the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) region. *Genomics* 2000. 64; 1–14.
59. Clemens MJ, Williams BR.: Inhibition of cell-free protein synthesis by pppA2'p5'A2'p5'A: A novel oligonucleotide synthesis by interferon-treated L cell extracts. *Cell.* 1978 13; 565–572.

60. Luo J, Zha S, Gage WR, Duna TA, Hicks JL, Bennett CJ, y col.: Alpha-methylacyl-CoA reemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res.* 2002; 62: 2220–2226.
61. Casey G, Neville PJ, Plumier SJ, y col.: RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet.* 2002; 32(4): 581–583.
62. Wiklund F, Jonson BA, Brookes AJ, Strömqvist L, Adolffsson J, y col.: Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial and sporadic prostate cancer. *Clin Can Res.* 2004; 10: 7150–7156.
63. Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. 2003; 170: 2444–2452.
64. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtín V, Baumgard M, Beck A, y col.: A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet.* 2001; 27: 172–180.
65. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB.: The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. 2004; 172: 6–12.
66. Ishiguro T, Naito M, Yamamoto T, Hasegawa G, Gejyo F, Mitsuyama M, y col.: Role of macrophage scavenger receptors in response to *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Am J Pathol.* 2001; 158: 179–188.
67. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, et al. Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. *Nat Genet.* 2002; 32: 321.
68. De Marzo AM, Meeker AK, Zha S, Luo J, Nakayama M, Platz EA, Isaacs WB, Nelson WG: Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology* 2003; 5: 55–62.
69. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, y col.: Pathological and Molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: Implications for diagnosis, detection, prevention and treatment. *J Cell Biochem.* 2004; 91: 459–477.
70. De Marzo AM, Marchini VL, Epstein JI: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155 (6): 1985–1992.
71. Millard DS, Ow KK, Paul CL, y col.: Detailed methylation analysis of the glutathione S-transferase pi (GSTP1) gene in prostate cancer. *Concogene.* 1999; 18: 1313–1324.
72. Nelson CP, Kidd LC, Sauvageot J, Isaacs WB, De Marzo AM, Groopman JD, y col.: Protection against 2-hydroxymethyl-1-methyl-6-phenylimidazol[4,5-*b*]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1. *Cancer Res.* 2001; 61: 103–109.
73. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, y col.: Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 11733–11737.
74. Nakayama M, Bennett C, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG, y col.: Hypermethylation of the human glutathione S-transferase- π gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate. *Am J Pathol.* 2003; 163: 923–933.
75. Lin X, Tascilar M, Lee WH, Vles WJ, Lee Bh, Veeraswamy R, y col.: GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2001; 159: 1815–1821.
76. Esteller M, Corn PG, Urena JM, Gabrielson E, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of glutathione S-transferase P1 gene by promoter hypermethylation in human neoplasia. *Cancer Res.* 1998; 58: 4515 - 4518.
77. Maruyama R, Toyooka KO, Virmani AK, Zochbauer-Muller S, Farinas AJ, y col.: Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationships to clinicopathological features. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 514–519.