

Nieuwsbrief: De paradox van de prostaat

Vele interessante artikels over prostaatpathologie worden frequent gepubliceerd in urologische tijdschriften. Van belang voor een compleet overzicht is uiteraard ook het verkennen van interdisciplinaire domeinen, wat door tijdsgebrek echter vaak moeilijk is en waardoor relevante uropathologische artikels uit gerenommeerde tijdschriften zoals Cell Science, American Journal of Pathology, Clinical Nutrition, Endocrinology, PNAS, International Journal of Cancer, Toxicology, soms te weinig aandacht krijgen.

Pures wil daarom graag zijn urologische inzichten delen met de medische professional via een wetenschappelijk toegankelijke nieuwsbrief.

Ondanks dat de medicamenteuze behandeling van BPH en prostaatkanker weinig verandering kent, is dat wel degelijk het geval betreffende de nieuwe inzichten i.v.m. de pathofysiologie van de prostaat.

1. De prostaat als oestrogeen orgaan

Zowel borstkanker als prostaatkanker nemen nog steeds toe. Beiden zijn hormonale kankers. Is er een gemeenschappelijke factor? Algemeen kan gezegd worden dat kanker als ouderdomsziekte kan beschouwd worden. Gaat het hier over overschrijffouten of is er een andere reden? Dit zijn vragen die misschien gedeeltelijk beantwoord kunnen worden.

1.1. Moleculaire basis van de steroïdale werking in de prostaat

Androgenen:

Hoewel testosteron de belangrijkste androgeen is die door de testes wordt afgescheiden, is DHT de hoofdspeler in de prostaat en is het ook potenter dan testosteron. De androgene werking wordt uitgeoefend via stimulatie van de androgeenreceptor (AR).

Tot nu toe werd er dan ook vooral aandacht besteed aan de androgenen, meer bepaald aan DHT. Logisch, omdat toediening van DHT resulteert in de vergroting van de prostaat. Meer nog, zowel de prostaatdifferentiatie, de groei als het circulerend PSA worden beïnvloedt door DHT. Alle gangbare behandelingen van BPH en prostaatkanker zijn dan ook op deze vaststelling gebaseerd. DHT speelt zowel een belangrijke rol in het ontstaan van BPH als in prostaatkanker.

Oestrogenen:

Sinds geruime tijd weten we dat de prostaat ER- α -receptoren bevat, maar onlangs werd er aangetoond dat de prostaat eveneens ER- β -receptoren bevat (in '95 ontdekt in het Karlinski Instituut door Prof. Gustafsson) en dus twee ER isoformen bevat.

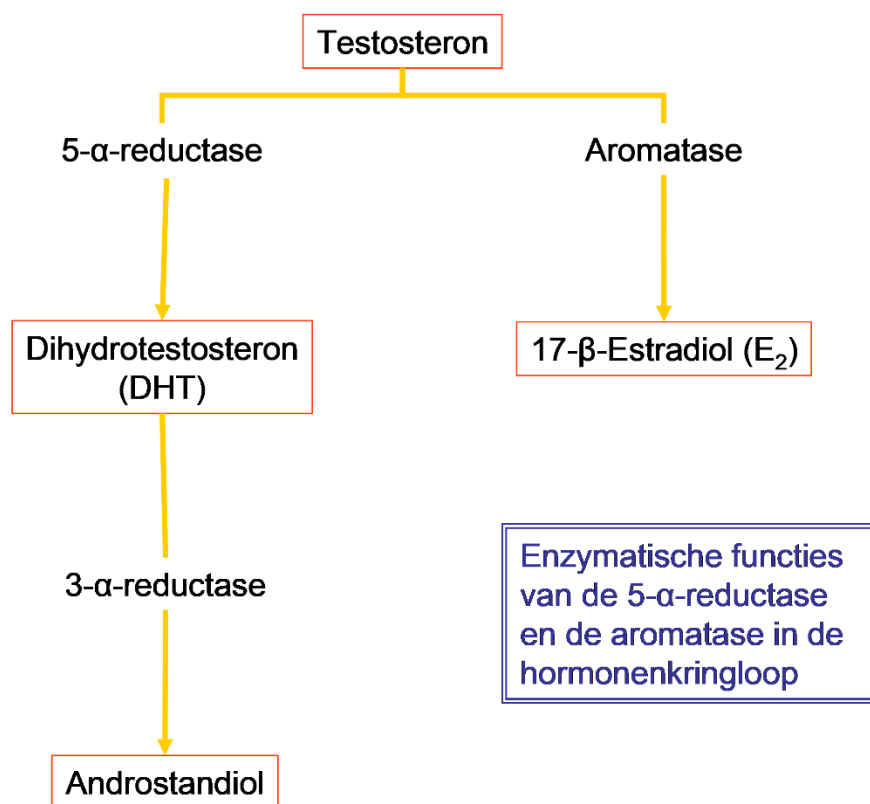
ER- α en ER- β weefsels zijn typisch voor alle vrouwelijke organen maar ook in de prostaat en in de hersenen komen deze typische receptoren voor en zijn ze gelijkmatig verdeeld in deze organen. In de lever treffen we echter vooral ER- α aan en daarbuiten voornamelijk ER- β .

Dit betekent dat de prostaat drie nucleaire receptoren bevat. AR, ER- α en ER- β worden samen tot uitdrukking gebracht.

Dit maakt van de prostaat niet alleen een mannelijke klier, maar paradoxaal evenzeer een vrouwelijke. BPH en prostaatkanker zijn zonespecifiek, maar het wordt steeds duidelijker dat niet alleen de AR een rol speelt maar eveneens de beide oestrogeenreceptoren in het ontstaan van zowel BPH als prostaatkanker.

Ook werd er aangetoond dat de werking van DHT in de prostaat gemoduleerd wordt via ER-isoform alfa (ER- α), wat leidt tot expressie en tumorgroei, net zoals in borstkanker.¹

We mogen ook niet vergeten dat oestrogenen net als DHT gelijkwaardige actieve metabolieten zijn uit de testosteron metabolisatie en even potent kunnen ageren.



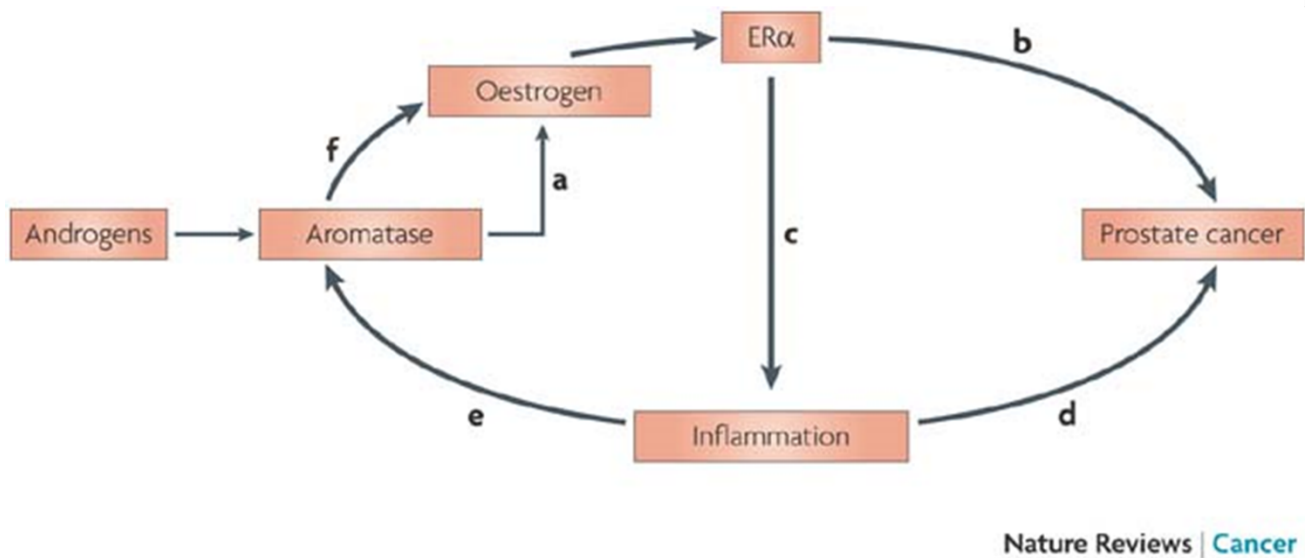
Maar minder algemeen geweten is het feit dat oestrogenen en vooral xeno-oestrogenen deze ER- α rechtstreeks tot expressie kunnen brengen. Zo werd er aangetoond dat stimulatie van ER- α in stroma door oestradiol of xeno-oestrogenen kanker kan veroorzaken.²

Vandaar dat de productie van DHT veeleer een compensatoir mechanisme is om de oestrogeeninflux tegen te gaan.

¹ Zhu YS, Cai LQ, et al. Receptor isoform and lignan specific modulation of DHT-induced PSA gene expression and prostate tumor cell growth by estrogens. *J. Androl.* In press. 2005

² Bosland MC. The etiopathogenesis of prostatic cancer with special reference to environmental factors. *Adv Cancer Res* 1988; 50:1-106

Volgende grafiek³ uit Nature geeft een duidelijker inzicht:



Aromatase produces oestrogen in the normal prostate (a). Oestrogen signalling via ER α is adverse, potentially resulting in prostate cancer (b) and inflammation (c). Inflammation in turn has the potential to result in prostate cancer (d) but also to drive aromatase expression (e), which, in turn, further drives oestrogen production (f), ER α activation, inflammation and prostate cancer.

2. Stimulatie van ER- α en ontstaan van inflammatie en prostaatkanker

2.1. ER- β controleert ER- α

Endogene oestrogenen maar ook **XENO**-oestrogenen (alle synthetische oestrogenen of oestrogeenachtige substanties zoals insecticiden, pesticiden, herbiciden, DDT en ftalaten, bisfenol A (plasticverzachters in petflessen) hebben een duidelijke werking op ER- α en zetten zo een hormonale cascade in gang.⁴

Vandaar dat er stemmen op gaan om klassieke SERM's (farmaca) te gebruiken (blokkeren ER- α) of aromatase-remmers (blokkeren de omzetting van testosteron naar oestrogenen).

Deze hebben uiteraard beperkte toepassingen, gezien de oorzaak altijd multifactorieel is. Ze moduleren niet, maar blokkeren, en hebben uiteraard als farmaca ook bijwerkingen.

³ Stuart J. Ellem, Gail P. Risbridger. Treating prostate cancer: a rationale for targeting local oestrogens. *Nature Reviews Cancer* 7, 621-627, 2007

⁴ Stimulatie van ER- α in stroma door oestradiol of xeno-oestrogenen kan kanker veroorzaken.

Bijzonder is dat ER- α en ER- β tegengestelde effecten hebben in de aanwezigheid van 17- β oestradiol.⁵ Intussen werd aangetoond dat DHT gemoduleerd wordt door ER- α stimulatie, dat op zijn beurt gecontroleerd wordt door ER- β .

2.2. Eigenschappen van ER- β

1. ER- β heeft een anti-inflammatoire werking (door vermindering van de activiteit van IL-6, TNF- α)⁶ en heeft eveneens een kankerbeschermende werking.⁷
2. Om optimaal te functioneren moeten de ER- α en ER- β in evenwicht zijn.⁸
3. Bij prostaatkanker onderdrukt de ER- β de androgeenreceptor in de prostaat.⁹

Schematisch weergegeven:

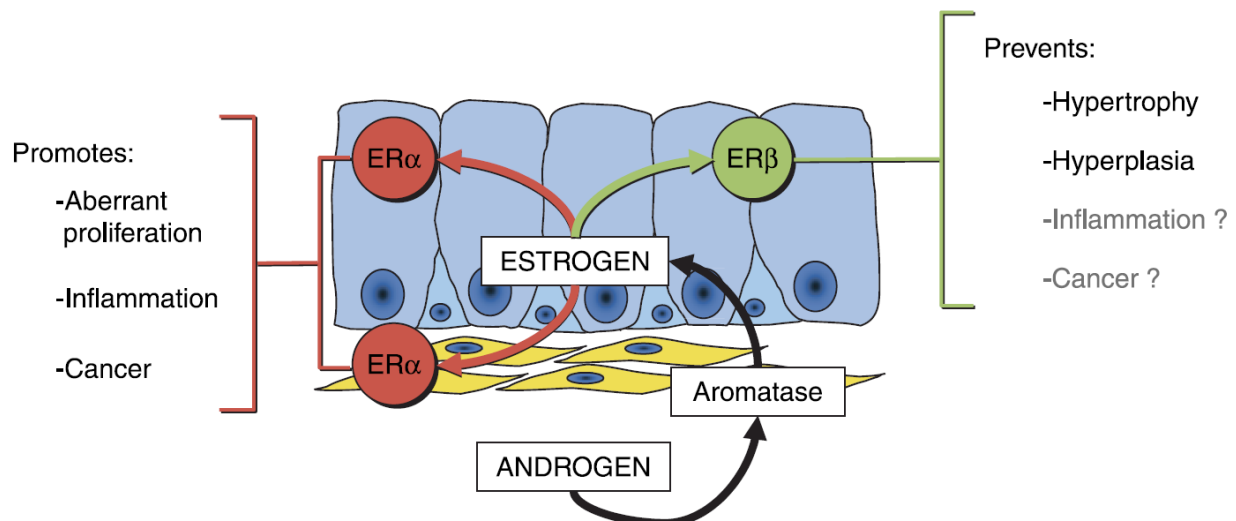


Figure 2 Summary of local estrogen signaling mechanisms. Schematic of the local estrogen signaling mechanisms in the prostate gland. Testosterone is locally metabolized to estrogen, by the aromatase enzyme and acts via ER α or ER β . Adverse effects via ER α in the stroma and epithelia include aberrant proliferation, inflammation, and eventually, cancer. In contrast, estrogen is also able to exert beneficial effects via ER β in the epithelia, which has been implicated in preventing hyperplasia and hypertrophy, being anti-proliferative and, potentially, anti-carcinogenic.

Journal of Molecular endocrinology (2007) 39 183-188. Estrogen action on the prostate: a critical mix of endocrine and paracrine signalling. Centre for Urological Research, Monash University, Australia

⁵ Peach K, Webb P, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 277: 1508-1510. 1997

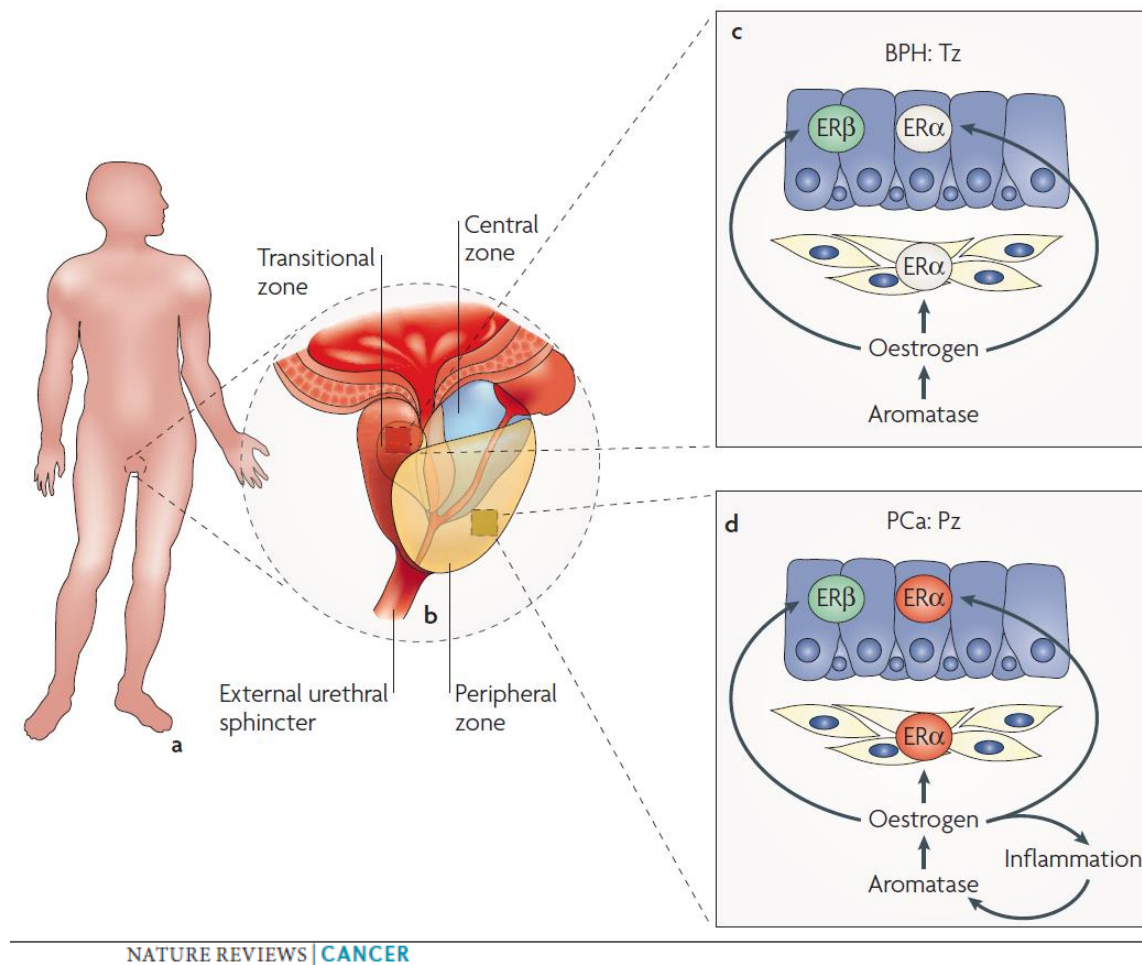
⁶ Dijsselbloem N, Goriely S, et al. A critical role for p53 in the control of NF- κ B-dependent gene expression in TLR4-stimulated dendritic cells exposed to genistein. *J Immunol* 2007; 178: 5048-57

⁷ Gustafsson JA. ER β scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric* 2006; 9: 156-60

⁸ Lindberg MK, Moverare S, et al. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ER-alpha regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ER-alpha and ER-beta in mice. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 203-8

⁹ Kampa M, Pelekanou V, et al. Membrane-initiated steroid action in breast and prostate cancer. *Steroids* 2008; 73: 953-60.

3. Naar een “Unifying Theory” van de prostaat



NATURE REVIEWS | CANCER

a | Both benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer are age-related diseases in the male, predominantly occurring later in life. Both diseases occur at the same time, in the same organ and in the same hormonal milieu. **b** | The human prostate contains several different tissue zones, recognized by their pathology. Furthermore, each disease does not typically arise in the same zone of the prostate. BPH typically arises within the transitional zone (Tz), whereas prostate cancer predominantly occurs in the peripheral zone (Pz). The reason for the predilection for each disease to occur in the respective zones is unclear, but local variation in stromal–epithelial signalling, alternate receptor and enzyme expression and regulation, and a potentially different local milieu might have a role. **c** | The activation of local oestrogen receptor β (ER β) (either by systemic or locally aromatized oestrogens) is required to prevent the onset of BPH. **d** | In prostate cancer, however, the activation of ER β appears to be beneficial. The activation of ER α is adverse, promoting the disease. Activation of ER α also promotes the development of inflammation, which may stimulate aromatase and result in the further activation of ER α , thus further driving the development of prostate cancer.

ER- α activeert AR
ER- β beschermt AR en neutraliseert ER- α

3.1. DHT metabolisatie

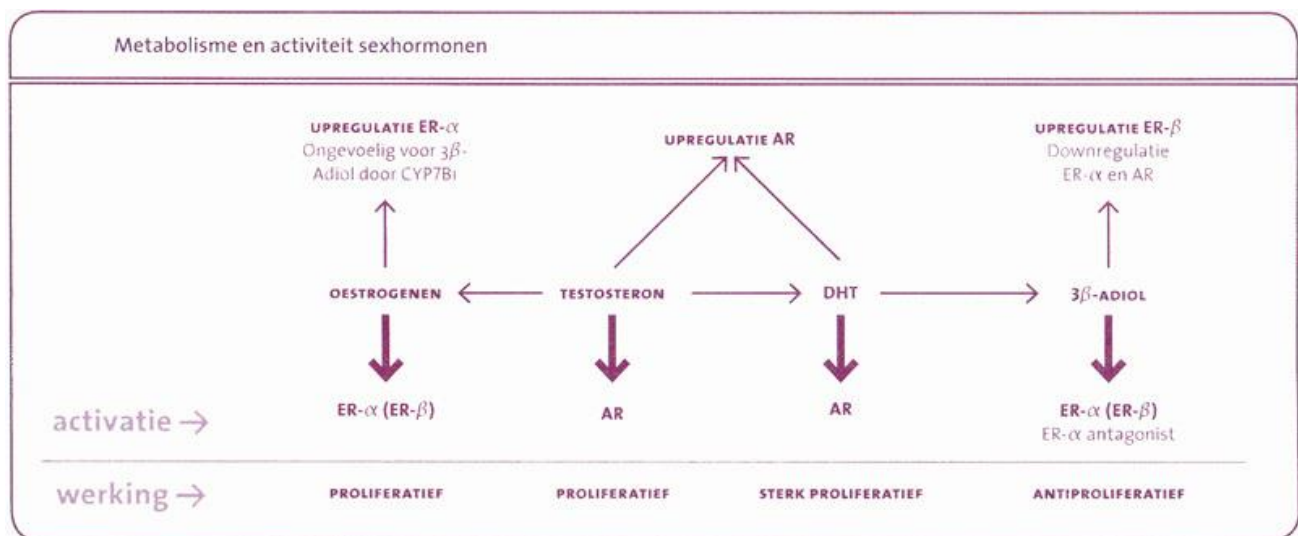
In het lichaam (in elk levend wezen) wordt een subtiel spel gespeeld dat men homeostase noemt. Deze zorgt ervoor dat indien een bepaald hormoon te prominent aanwezig is, deze geneutraliseerd wordt door een ingenieus samenspel, de homeostase. Dit betekent dat de fysiologie zelf voorziet van de herstellende mechanismen. Bij overdrive beschermt het lichaam zichzelf, ook bij overdrive van DHT.

DHT wordt verder gemetaboliseerd in 3- β adiol.

Deze controleert terug zowel de oestrogenen als de androgenen. Ze controleert de ER- α en de AR.¹⁰

Ook stelde Horvath vast dat progressief verlies van ER- β expressie werd gevonden in zowel BPH als prostaatkanker. Verlies dat de wijten was door constante oestrogeenstimulatie met als gevolg hypermethylatie van het ER- β gen zodat ze progressief verdween waardoor bijgevolg haar beschermende rol, haar antiproliferatief karakter verdween. Eenzelfde mechanisme werd gevonden in het ontstaan van borstkanker.¹¹

3.2. Overzicht van de verschillende werkingen van DHT, oestrogenen, 3- β adiol, de belangrijkste hormonen en hun receptoren.



¹⁰ The Androgen Derivative 3 β adiol inhibits Prostate Cancer Cell Migration Through Activation of the ER- β , Cancer Research 65,5445-5453 jun, 2005

¹¹ Enmark E, Gustafsson J-A. ER- β – a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment. Endocrine-Related Cancer (1998); 5: 213-222

4. De consequenties zijn overeenstemmend:

Dit betekent dat het blokkeren van één of ander hormoonsysteem altijd een ander systeem uitschakelt dat vaak als bescherming kan dienen tegen verdere proliferatie.

Vb. Uit DHT wordt 3- β adiol gevormd die een beschermer is van de androgeenreceptor.

Vb. Door het blokkeren van het 5- α reductase enzym verhindert men de vorming van 3- β adiol wat resulteert in het verdwijnen van het antiproliferatief effect van deze.

Overeenstemmend zal dit het testosteronniveau in de prostaat verhogen en proliferatie van het epitheliale weefsel stimuleren.^{12,13}

Castratie, de klassieke behandeling bij gemetastaseerde prostaatkanker wordt dan ook in vraag gesteld omdat bij een tekort aan testosteron de tumoren agressiever zijn en een grotere maligniteit hebben dan bij geringe testosteron.¹⁴

Uiteindelijk kan herstel alleen optreden via MODULATIE want zowel ER- β , AR, 3- β adiol reguleren de prostaatgroei en indien men een bepaald systeem blokkeert, blokkeert men ook de mogelijke herstelmechanismen.

Er blijkt steeds meer interesse te bestaan voor voedingssubstanties die een modulerende werking hebben t.o.v. bepaalde receptoren die de homeostase kunnen ondersteunen.

Vb. lignanen, de bioactieve stoffen uit de pompoenpit (*Cucurbita pepo*) zijn zowel een aromatase modulator als een 5- α reductase modulator, natuurlijke SERM en β -agonist.¹⁵ Ze blokkeren niets maar moduleren en helpen dus de homeostase.

¹² Zhang Weihua, Gustafsson PNAS 10/02 vol 99 n 21

¹³ Does Finasteride Prevent Prostate Cancer? Thompson IM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul 17; 349:215-24

¹⁴ Survival Following Primary Androgen Deprivation Therapy Among Men With Localized Prostate Cancer Grace L. Lu-Yao, MPH, PhD; Peter C. Albertsen, MD; Dirk F. Moore, PhD; Weichung Shih, PhD; Yong Lin, PhD; Robert S. DiPaola, MD; Siu-Long Yao, MD, *JAMA*. 2008;300(2):173-181

¹⁵ Bylund A, Saarinen N, et al. Anticancer Effects of a Plant Lignan 7-Hydroxymatairesinol on a Prostate Cancer Model In Vivo. *Experimental Biology and Medicine* 230: 217-223 (2005)