

Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων (Growth Factors) στην αιτιοπαθογένεια της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη

Ξ.Γιαννακόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής
Δ/ντής Ουρολογικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι η αιτιοπαθογένεια της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη εξαρτάται από τα ανδρογόνα. Εντός του προστατικού αδένου, η δράση των ορμονικών στεροειδών εμφανίζεται σε κυτταρικό επίπεδο, όπου μετατρέπεται η τεστοστερόνη (TESTO) σε διϋδροτεστοστερόνη (DHT) δια μέσου δύο ισοενζύμων της 5α-αναγωγής, του τύπου 1 και του τύπου 2. Η σχετική έκφραση του καθ' ενός από τα δύο αυτά ισοένζυμα εξαρτάται από την ιστολογική δομή και από την παθολογική κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο προστάτης αδένου (καλοήθους υπερπλασία του προστάτη ή καρκίνος), ούτως ώστε να αποτελέσουν στόχο για θεραπευτική συντηρητική αντιμετώπιση.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι διάφοροι αυξητικοί παράγοντες (Growth Factors) εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη όπως οι: b-FGF, EGF, TGF-α, KGF και TGF-β. Γίνεται επίσης αναφορά για τον πιθανό ρόλο των δυσουρικών ενοχλημάτων, της εκσπερμάτωσης και άλλων τοπικών λοιμώξεων, που λόγω πιθανών μικροτραυματισμών μπορεί να προκαλούν την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα b-EGF στην περιουρηθρική ζώνη οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην έναρξη του μηχανισμού της δημιουργίας της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Ακόμη αναφέρεται ότι οι τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις προκαλούν την παραγωγή του αυξητικού παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ο οποίος είναι ανδρογονοεξαρτώμενος. Πρόκειται για σημαντικό αυξητικό παράγοντα που έχει σχέση με την νεο-αγγειογένεση στον καρκίνο του προστάτη και του οποίου ο ρόλος στην καλοήθους υπερπλασία του αδένου θα πρέπει να μελετηθεί προσεκτικά περαιτέρω.

Λέξεις κλειδί: καλοήθους υπερπλασία του προστάτη
αυξητικοί παράγοντες, ανδρογόνα, αιτιοπαθογένεια

Summary

Prostate growth and homeostasis depends on androgens. In the prostate gland, the androgenic activity of testosterone (TESTO) is amplified by its reduction into dihydrotestosterone (DHT). This biotransformation is catalysed in prostatic cells by two 5α-reductase isoenzymes, type 1 and type 2. The relative expression of each isoenzyme depends on the integrity of the histological structure and of the pathological status (BPH or cancer) of the prostate. DHT is thus the key hormone of BPH development and 5α-reductase type 1 and type 2 a logical target for BPH medical treatment.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ουρολογική Κλινική
Ξ.Γιαννακόπουλος - Επίκουρος Καθηγητής
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο - ΙΩΑΝΝΙΝΑ
Τηλ. 0651-99111, 99263
Fax. 0651-77302
E-mail: xgiannak@cc.uoi.gr

Recent data show that different growth factors such as: b-FGF, EGF, TGF- α , KGF and TGF- β , are implicated in BPH development. It has been hypothesized that mic-turition, ejaculation and/or infections can provoke ure-thral microlesions, leading to a release of b-EGF in the periurethral zone. Also, it should be noticed that tissues altered by the inflammatory processes release VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), androgen-dependant angiogenetic Factor necessary to the important vascular proliferation in prostate cancer, but with an expression in BPH still to be investigated.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Growth Factors, Androgens, Etiopathogenesis.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό εδώ και 100 περίπου χρόνια ότι η νόσος της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη (ΚΥΠ) εμφανίζεται στην προχωρημένη ηλικία και εφ' όσον υπάρχουν λειτουργικοί γενετικοί αδένες⁽¹⁾. Όμως, παρά τις συνεχείς έρευνες επί του θέματος, η αιτιοπαθγένεια της νόσου δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως ακόμη μέχρι και σήμερα. Από τα αποτελέσματα ερευνητικών μελετών των δύο τελευταίων δεκαετιών, έχει αποδειχθεί ότι βασική προϋπόθεση για την φυσιολογική λειτουργία του προστάτη αδένου είναι η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών πλάσματος των ορμονικών στεροειδών ορμονών του οργανισμού⁽²⁾. Από παλαιότερες κλινικο-εργαστηριακές μελέτες και από νεότερα ερευνητικά δεδομένα έχει αποδειχθεί ότι τόσο ο αμφοτερόπλευρος χειρουργικός ευνουχισμός όσο και η φαρμακευτική ορχεκτομή με την χορήγηση αντιανδρογόνων η LH-RH αναλόγων, οδηγούν σε σημαντική μείωση των διαστάσεων του προστατικού αδένου ο οποίος μπορεί να φθάσει μέχρι και την κατάσταση της βιολογικής ατροφίας (φαινόμενο απόπτωσης των προστατικών κυττάρων δια μέσου μηχανισμού του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου). Παράλληλα, έχει αποδειχθεί επίσης ότι η εξωγενής χορήγηση των ανδρογόνων ορμονών οι οποίες δεν υπάρχουν στον οργανισμό σε φυσιολογικά επίπεδα, αποκαθιστούν τον προστάτη αδένου στην προ του ευνουχισμού (χειρουργικού ή φαρμακευτικού) κατάσταση^(2,3).

Φυσική ιστορία της νόσου

Σήμερα γνωρίζοντας περισσότερες λεπτομέρειες από την φυσική ιστορία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη είμαστε σε θέση να ερμηνεύσουμε αρκετά σημεία της παθοφυσιολογίας της νόσου τα οποία κατά το παρελθόν αποτελούσαν αναπάντητα ερωτηματικά σχετικά με την εξέλιξη της πάθησης^(3,4). Σε ότι αφορά την δράση των ορμονικών στεροειδών ορμονών εντός του προστάτη αδένου, είναι γνωστό ότι προκειμένου να ενεργοποιηθεί ο μεταβολικός μηχανισμός δράσης των ανδρογόνων ορμονών, είναι απαραίτητη η βιοχημική μετατροπή της τεστοστερόνης (TESTO) σε διυδροτεστοστερόνη (DHT)^(5,6). Η είσοδος της τεστοστε-

ρόνης από το πλάσμα εντός των κυττάρων του προστάτη αδένου επιτυγχάνεται με τον βιολογικό μηχανισμό της παθητικής διάχυσης των μορίων διαφόρων βιολογικών δομών δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Ακολούθως, η μετατροπή σε διυδροτεστοστερόνη επιτυγχάνεται στο επίπεδο της πυρηνικής μεμβράνης με την βοήθεια των 2 υποομάδων ενζύμων της 5 α -αναγωγάσης: (5 α 1 και 5 α 2 αναγωγάση). Από ερευνητικές μελέτες σε επίπεδο μοριακής λειτουργίας έχει αποδειχθεί ότι ο τύπος 1 του ενζύμου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 και έχει PH δραστηριότητας από 6 έως 8 και ο τύπος 2 του ίδιου ενζύμου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5 με PH δραστηριότητας 5,5.^(6,7,8) Στην συνέχεια η διυδροτεστοστερόνη εισέρχεται στον πυρήνα του προστατικού κυττάρου όπου και συνδέεται με ειδικό υποδοχέα. Το επόμενο στάδιο της μοριακής αντίδρασης του προστατικού κυττάρου αφορά την επίδραση του συμπλέγματος ορμόνης-υποδοχέα σε επίπεδο πυρηνικού γονιδιώματος από όπου ξεκινά μια διαδικασία μοριακής σύνθεσης λειτουργικών και δομικών προτεϊνών των κυττάρων του προστατικού αδενώματος. Από τα προαναφερθέντα φαίνεται ότι τα ορμικά στεροειδή είναι το κλειδί στις αλυσιδωτές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται στον προστάτη αδένου σε κυτταρικό επίπεδο και οι οποίες έχουν σχέση με την λειτουργία και την ανάπτυξη του οργάνου.

Είναι γνωστό εδώ και πάρα πολλά χρόνια ότι στους ευνούχους είναι ανύπαρκτη η παθολογία τόσο του προστατικού καρκίνου όσο και της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη^(1,2,9). Η υπολειτουργία και η υποπλασία-ατροφία του προστάτη αδένου οφείλεται στην έλλειψη των ορμονικών στεροειδών ορμονών. Η παρατήρηση αυτή υπήρξε για πολλές δεκαετίες το επίκεντρο της ερευνητικής δραστηριότητας σύμφωνα με την οποία πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τους παθογενετικούς μηχανισμούς της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη με βάση τα εργαστηριακά αποτελέσματα της δράσης και αλληλεπίδρασης των ανδρογόνων ορμονών^(3,5,8,9).

Επίσης είναι γνωστό από τεκμηριωμένες κλινικοεργαστηριακές μελέτες ότι η παθολογία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη αφορά κυρίως άνδρες ηλικίας άνω της 5ης δεκαετίας, περίοδο κατά την οποία τα επίπεδα πλάσματος των ορμονικών στεροειδών ορμονών του οργανισμού βρίσκονται αρχικά σε πτωτική τάση και αργότερα είναι σαφώς σε σημαντική ελάττωση. Κατά συνέπεια είναι εμφανές ότι η παρουσία των ανδρογόνων είναι απαραίτητη για την λειτουργία και την ανάπτυξη του προστάτη αδένου αλλά δεν είναι ικανή από μόνη της να ερμηνεύσει πλήρως τους μηχανισμούς αιτιοπαθόγenezης της καλοήθους υπερπλασίας του οργάνου. Είναι βέβαιο ότι στην διαδικασία της παθοφυσιολογικής εξέλιξης της νόσου παίζουν καθοριστικό ρόλο άλλοι "καταλυτικοί" παράγοντες οι οποίοι διερευνώνται εντατικά σε επίπεδο μοριακής βιολογίας κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία^(5,9,10).

Δεδομένου ότι η καλοήθους υπερπλασία του προστάτη είναι μία ανδρογόνο-εξαρτώμενη νόσος και ότι ο προστάτης αδένου βρίσκεται υπό άμεση ορμονική ε-

πιρροή, η έρευνα έχει στραφεί ιδιαίτερα προς την κατεύθυνση καποιων άλλων ορμονών, οι οποίες είναι βέβαιο ότι, σύμφωνα με πρόσφατα αποτελέσματα ερευνητικών μελετών, παίζουν κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της φυσικής εξέλιξης της νόσου. Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί κυρίως στην ιοστραδιόλη, την προλακτίνη καθώς και στις διάφορες ομάδες προσταγλανδινών^(10,11).

Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι οι τιμές της σχέσης ιοστραδιόλης : τεστοστερόνης είναι αυξημένες στους ηλικιωμένους άνδρες της τρίτης ηλικίας. Αυτό οφείλεται σε μία μείωση των τιμών πλάσματος της ορχικής τεστοστερόνης καθώς και της αρωματοποίησης των ανδρογόνων ορμονών σε άλλους απομεμακρυσμένους ιστούς εκτός προστατικού αδενώματος. Κατά συνέπεια έχει βρεθεί μία στατιστική σημαντική σχέση μεταξύ διαστάσεων του προστάτη αδένου και της ελεύθερης ιοστραδιόλης πλάσματος. Επίσης έχει αποδειχθεί από διάφορες ερευνητικές μελέτες ότι, η παρουσία υποδοχέων προλακτίνης στα προστατικά κύτταρα διευκολύνει την κυτταρική πρόσληψη της τεστοστερόνης, πιθανόν δια μέσου ενός μηχανισμού ενεργοποίησης των διαύλων των ιόντων. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν η προλακτίνη να διευκολύνει την βιοχημική διαδικασία της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη^(4,9,10).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προσφάτως δημοσιευμένων μελετών, τονίζεται ιδιαίτερα ο ρολος των μεσεγγυματογενών ή στρωματικών κυττάρων του προστάτη αδένου καθώς και των αλληλεπιδράσεων σε μοριακό επίπεδο μεταξύ των κυττάρων στρώματος-επιθηλίου του οργάνου, σύμφωνα με τις οποίες φαίνεται ότι από την κεντρική αντίδραση των αλυσιδωτών μοριακών αντιδράσεων δημιουργούνται προϋποθέσεις παραγωγής και έκκρισης διαφόρων αυξητικών παραγόντων^(9,10,11). Με την πρόοδο της έρευνας σε επίπεδο μοριακής βιολογίας απεδείχθη ότι στην αιτιοπαθογένεια της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη καθοριστική θέση κατέχουν τα στρωματικά κύτταρα του προστατικού παρεγχύματος. Ο Bartsh και συν. (1979), απέδειξαν ότι στον προστατικό αδένου ηλικιωμένων ανδρών το απαραίτητο ένζυμο για την μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (5α-αναγωγή) παράγεται αποκλειστικά και μόνο από τα στρωματικά προστατικά κύτταρα και όχι από εκείνα του προστατικού επιθηλίου^(9,10,11). Αρκετά χρόνια αργότερα ο Silver και συν.(1994), απέδειξαν ότι στην καλοήθου υπερπλασία του προστάτη η ποσοτική σχέση στρώματος του αδένου και επιθηλίου είναι σημαντικά αυξημένη σε σχέση με εκείνη του φυσιολογικού οργάνου⁽¹²⁾. Εναν χρόνο αργότερα, ο Lee και συν. (1995), δημοσίευσαν τα αποτελέσματα ερευνών τους σχετικά με την προσθήκη ανδρογόνων ορμονών σε κυτταροκαλιέργειες του προστατικού αδένου. Οι συγγραφείς απέδειξαν ότι η προσθήκη αυτή δεν έχει ιδιαίτερες επιδράσεις στις καλλιέργειες των επιθηλιακών κυττάρων του οργάνου ενώ παράλληλα οι ίδιες κυτταρικές σειρές παρουσιάζουν σε πειράματα "in vivo" έντονο μιτογόνο δράση γενικά στον προστάτη αδένου⁽³⁾. Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι σε μοριακό επίπεδο υπάρχουν ουσίες οι οποίες παράγο-

νται μετά από κάποιους ερεθισμούς και κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο στην διαδικασία ομοίωσης του προστατικού παρεγχύματος εκφραζόμενοι ποσοτικά σε σχέση μεταξύ στρώματος και επιθηλίου του προστατικού αδένου. Οι μοριακές αυτές ενώσεις είναι οι αυξητικοί παράγοντες του προστάτη αδένου (growth factors)^(11,14,15,16,17).

Αυξητικοί παράγοντες στην καλοήθου υπερπλασία του προστάτη

Πρόκειται ως γνωστόν για πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους. Αυτά τα πολυπεπτιδία παράγονται τοπικά στον προστατικό αδένου αλλά και σε άλλα απομακρυσμένα όργανα. Οι μέχρι σήμερα γνωστές λειτουργίες των αυξητικών παραγόντων είναι 3 και αφορούν λειτουργίες ρυθμιστικού χαρακτήρα της κυτταρικής ομοίωσης των ιστών:

1) αυτοκρινής δράση: ρυθμιστική επίδραση στα ίδια τα κύτταρα που παράγουν τους αυξητικούς παράγοντες.

2) παρακρινής δράση: ρυθμιστική επίδραση σε παρακείμενα κύτταρα από εκείνα της αρχικής παραγωγής

3) ενδοκρινής δράση: ρυθμιστική δράση σε απομακρυσμένα κύτταρα στόχους άλλων ιστών από εκείνα της παραγωγής των .

Όλες οι προαναφερθείσες επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων εμφανίζονται μετά από σύζευξη αυτών των πολυπεπτιδίων με ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης των κυττάρων όπου προτίθενται να αναπτύξουν δράση^(11,15,17).

Από δημοσιευμένες μελέτες στην Διεθνή Βιβλιογραφία έχει αποδειχθεί ότι ορισμένοι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται από τα επιθηλιακά προστατικά κύτταρα, άλλοι από τα στρωματικά κύτταρα του προστατικού παρεγχύματος ενώ κάποιοι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται και από τους δύο τύπους κυττάρων (επιθηλιακά και στρωματικά)^(3,14,16,17). Είναι επίσης τεκμηριωμένο από ερευνητικά δεδομένα ότι η ρυθμιστική δράση των αυξητικών παραγόντων εκφράζεται με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς:

1) με διεγερτικό μηχανισμό (+) ή

2) με κατασταλτικό μηχανισμό (-).

Οι δύο αυτοί οι μηχανισμοί όταν βρίσκονται σε πλήρη βιολογική ισορροπία δεν επηρεάζουν την κυτταρική ομοίωση του οργάνου. Αντιθέτως, εάν κάποιος αυξητικός παράγοντας υπερσχύει ενός άλλου, τότε επέρχεται ρήξη της ομοιοστατικής ισορροπίας με αποτέλεσμα την έναρξη μιας αλυσίδας μοριακών αντιδράσεων οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη.

Τα τελευταία χρόνια οι προσπάθειες των ερευνητών έχουν επικεντρωθεί, σε εργαστηριακό ερευνητικό επίπεδο, προκειμένου να διευκρινισθεί και να καθορισθεί ο ρόλος των ανδρογόνων ορμονών σχετικά με τον μεταβολισμό του προστατικού παρεγχύματος καθώς και με τις επιδράσεις που μπορεί να έχουν τα ορχικά στεροειδή στην έκκριση των αυξητικών παραγόντων από τους διάφορους κυτταρικούς τύπους του προστατικού ιστού^(16,17).

Μέχρι σήμερα φαίνεται ότι είναι 6 οι αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη. Τα εργαστηριακά δεδομένα σε επίπεδο "μοριακής ουρολογίας" τα οποία βρίσκονται σε εξέλιξη υπό μορφή πειραματικών ερευνητικών πρωτοκόλλων δεν αποκλείουν μελλοντικά την ανακάλυψη και άλλων αυξητικών παραγόντων οι οποίοι μπορεί να έχουν σχέση και να εμπλέκονται πά-

ΠΙΝΑΚΑΣ I

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΑΔΕΝΑ

1. b-FGF: basic Fibroblast Growth Factor
2. EGF: Epidermal Growth Factor
3. TGF-a: Transforming
4. KGF : Keratinocyte Growth Factor
5. TGF-β: Transforming Growth Factor-β
6. VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ντοτε σε επίπεδο μοριακών αντιδράσεων στα φαινόμενα της κυτταρικής απόπτωσης ή και της αγγειογένεσης^(13,16,18,19). Οι μέχρι σήμερα γνωστοί αυξητικοί παράγοντες του προστάτη αναφέρονται στον **πίνακα I**.

1) Ο b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor):

Βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, έχει διεγερτική δράση και στους δύο κυτταρικούς τύπους του προστατικού παρεγχύματος (επιθηλιακά κύτταρα και στρωματικά κύτταρα). Έχει αποδειχθεί ότι παράγεται και από τους δύο προαναφερθέντες κυτταρικούς τύπους. Στην κατάσταση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, ο αυξητικός παράγοντας b-FGF βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στον μεσοκυττάριο χώρο όπου έχει βρεθεί ότι είναι συνδεδεμένος δια μέσου μοριακών δεσμών με θειική ηπαρίνη^(15,16,18).

2) Ο EGF (Epidermal Growth Factor):

Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, έχει έντονη μιτογόνο δράση μόνο σε επιθηλιακά προστατικά κύτταρα αλλά δεν έχει διευκρινισθεί μέχρι σήμερα από ποια προστατικά κύτταρα προέρχεται η έκκριση του^(3,17,20).

3) Ο TGF-a (Transforming Growth Factor-a):

Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας - α: πρόκειται για αυξητικό παράγοντα ο οποίος όπως και ο προηγούμενος, έχει αποδειχθεί ότι έχει έντονο μιτογόνο δράση επιλεκτικά σε κύτταρα του προστατικού επιθηλίου χωρίς να έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα από ποια κύτταρα του προστατικού αδένου εκκρίνεται^(3,16,17,19,20).

4) Ο KGF (Keratinocyte Growth Factor):

Αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων, παράγεται από τα στρωματικά κύτταρα του προστάτη αδένου. Η δράση του είναι σαφώς διεγερτική επί των επιθηλιακών κυττάρων του προστατικού παρεγχύματος όπου και προκαλεί τον πολλαπλασιασμό τους. Έχει αποδειχθεί ότι οι ανδρογόνες ορμόνες προκαλούν την αύξηση της σύνθεσης αυτού του αυξητικού παράγοντα^(3,14).

5) Ο TGF-β (Transforming Growth Factor - β):

Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β, παράγεται από τα στρωματικά κύτταρα του προστατικού αδένου. Έχει αποδειχθεί ότι η δράση αυτού του αυξητικού παράγοντα είναι διαφορετική στα στρωματικά από ότι στα επιθηλιακά κύτταρα του προστατικού παρεγχύματος: στα μεν πρώτα ασκεί διεγερτική δράση προκαλώντας αύξηση πολλαπλασιασμού των κυττάρων και προκαλεί την διαφοροποίησή τους σε λείες μυϊκές ίνες, στα δε δεύτερα ασκεί ανασταλτική δράση σε ότι αφορά την αναστολή του πολλαπλασιασμού των συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην επέλευση του κυτταρικού θανάτου (φαινόμενο της απόπτωσης). Πιθανολογείται χωρίς να έχει τεκμηριωθεί ακόμη πλήρως ότι η έκκριση του ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα^(3,16,19).

6) Ο VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor):

Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας. Πρόκειται για αυξητικό παράγοντα του οποίου η έκκριση ρυθμίζεται επίσης από τα ανδρογόνα, παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του προστατικού αδένου και παρουσιάζει έντονο μιτογόνο διεγερτική δράση. Ο αυξητικός αυτός παράγοντας προκαλεί την δημιουργία νέων τριχοειδών αγγείων (φαινόμενο της αγγειογένεσης). Η ενεργοποίηση του προκαλεί αλυσιδωτές μοριακές αντιδράσεις για τον νέο-σχηματισμό των αγγείων όπου όμως είναι απαραίτητη η παρουσία τριών ενζύμων: α) της φωσφολιπάσης A2, β) της κυκλο-οξυγενάσης και γ) της λιπο-οξυγενάσης. Είναι γνωστό ότι τα προαναφερθέντα ένζυμα παράγονται σε περιβάλλον χρόνιας φλεγμονής δια μέσου ενεργοποίησης των κυτοκινών. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την πιθανή σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ της αιτιοπαθογένεσης της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και της χρόνιας φλεγμονής του οργάνου^(21,22,23,24,25).

Από πρόσφατες μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων έχουν δημοσιευθεί στην Διεθνή Βιβλιογραφία, έχει τεκμηριωθεί πλήρως η άποψη ότι στην αιτιοπαθογένεση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη κατέχουν σαφή ρόλο οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων ανατομικών τμημάτων του προστατικού παρεγχύματος και συγκεκριμένα μεταξύ των αδένων του προστάτη και του συστήματος των πόρων του οργάνου. Η αναφορά στις διαφορές αυτές γίνεται τόσο σε λειτουργικό όσο και σε μορφολογικό επίπεδο των επιθηλιακών κυττάρων του προστατικού παρεγχύματος στα διάφορα ανατομικά τμήματα του αδένου καθώς επίσης και στα αντίστοιχα τμήματα των στρωματικών κυττάρων του οργάνου σχετικά με την ανταπόκριση των στις ορμικές στεροειδικές ορμόνες^(9,11,16,19,26). Έχει αποδειχθεί ότι οι συγκεκριμένες κυτταρικές ομάδες ευρισκόμενες υπό την επίδραση των ανδρογόνων ορμονών εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, και αντιδρούν είτε διεγερτικά είτε κατασταλτικά^(11,24,26).

Έτσι παράγονται αυξητικοί παράγοντες οι οποίοι διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενώ άλλοι τον καταστέλλουν η ακόμη υποβοηθούν την επέλευση του κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Η έναρξη τέ-

τιων μοριακών αντιδράσεων εξηγεί αρχικά την έναρξη και στην συνέχεια και την ανάπτυξη της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, η αιτιοπαθογένεση της οποίας θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι το αποτέλεσμα της συνισταμένης αυτών των αντιδράσεων (5,10,11,16,29).

Σχετικά με την εξέλιξη της νόσου, ένας άλλος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας ο οποίος φαίνεται ότι υπάρχει, είναι εκείνος των τοπικών μικροτραυματισμών στην ανατομική περιοχή των προστατικών πόρων οι οποίοι προκαλούνται κατά την διάρκεια της ούρησης, των φλεγμονωδών τοπικών καταστάσεων καθώς και της εκσπερμάτισης. Η διαδικασία έναρξης της καλοήθους υπερπλασίας του οργάνου ξεκινά ως αντίδραση στα προαναφερθέντα τοπικά φαινόμενα. Η ανατομική ύπαρξη μικρών στρωματικών οξιδίων γύρω από την προστατική μοίρα της ουρήθρας σε άτομα με αρχόμενη συμπτωματολογία καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη ενισχύει περισσότερο την αιτιοπαθογενετική αυτή άποψη. Η πιθανότερη ερμηνεία σ' αυτήν την αιτιολογία είναι η τοπική έκκριση αυξητικών παραγόντων με έντονο μιτογόνο διεγερτική δράση, οι οποίοι παράγονται κατά την διάρκεια των μικροτραυματισμών και ερεθισμών σε τοπικό επίπεδο (19).

Η συνέχεια της έρευνας για την ερμηνεία της αιτιοπαθογένεσης της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη απ' ότι φαίνεται σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα δεδομένα, οδηγεί προς το συμπέρασμα ότι η φυσική εξέλιξη της νόσου δεν εξαρτάται τόσο από την έκκριση των ανδρογόνων ορμονών γεγονός που προϋποθέτει την παρουσία λειτουργικών γονάδων όσο από την παραγωγή κάποιων άλλων παραγόντων οι οποίοι εκκρινόμενοι δρουν στα κύτταρα-στόχους του προστατικού αδένου δίνοντας το έναυσμα για την έναρξη των βιολογικών αντιδράσεων που θα οδηγήσουν στην καλοήθου υπερπλασία του προστάτη (17,26,27,28,29,30).

Μεταξύ των αποτελεσμάτων από έρευνες σε πειραματόζωα, που συνηγορούν υπέρ των προαναφερθέντων, δύο πειραματικά μοντέλα αποτελούν τις πλέον τεκμηριωμένες απαντήσεις στην θεωρία ύπαρξης άλλων ουσιών τις οποίες δεν γνωρίζουμε ακόμη:

1) Απεδείχθη ότι όταν χορηγούνται σε προηγουμένως ευνουχισμένους αρουραίους, ισχυρές ποσότητες τεστοστερόνης, αναπτύσσεται σ' αυτούς ένας βαθμός υπερπλασίας του προστάτη ο οποίος είναι σαφώς μικρότερος από τον βαθμό υπερπλασίας που παρατηρείται στην ομάδα μαρτύρων μη ευνουχισμένων αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκε ακριβώς η ίδια ποσότητα τεστοστερόνης (27,28,29,30,31).

2) Σε σκύλους με καλοήθου υπερπλασία του προστάτη, οι οποίοι έχουν υποστεί σε ακτινοβολία των γονάδων των, απεδείχθη ότι εμφανίζεται μία εκτεταμένη εκφύλιση των γεννητικών κυττάρων των όρχεων ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τα κύτταρα του Leydig. Στα πειραματόζωα αυτά τα επίπεδα πλάσματος της τεστοστερόνης παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων. Εν τούτοις, στα ζώα αυτά εμφανίζεται μία μείωση των διαστάσεων του μεγέθους του προστάτη αδένου καθώς και ελάττωση του βαθμού υπερπλασίας του οργάνου

(26,28,29,30,31,32).

Πρόσφατα οι Sutkowski και συν. προσπάθησαν να απομονώσουν κάποιον παράγοντα ορμικής προέλευσης αλλά μη ανδρογονικής ορμονικής δομής ο οποίος θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είναι υπεύθυνος για την καλοήθου προστατική υπερπλασία. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν για την μελέτη τους υγρό το οποίο ελήφθη από σπερματοκίστες ασθενών με το οποίο καλλιεργήθηκαν σε κυτταροκαλλιέργειες κυτταρικές σειρές προστατικού ιστού (στρωματικά και επιθηλιακά κύτταρα). Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι τα συστατικά του υγρού των σπερματοκυττάρων έχουν έντονο διεγερτική μιτογόνο δράση και στις δύο κυτταρικές προστατικές σειρές χωρίς όμως να αποδειχθεί ποια είναι η ουσία η οποία ευθύνεται γι' αυτήν την επίδραση (33).

Συμπεράσματα

Από τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα δεδομένα της Διεθνούς Βιβλιογραφίας επί του θέματος φαίνεται ότι παρά την όποια πρόοδο η οποία σημειώθηκε αναφορικά με την αιτιοπαθογένεση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, οι γνώσεις μας είναι ακόμη αρκετά ανεπαρκείς για να δοθεί ερμηνεία σε πολλά σημεία της φυσικής εξέλιξης της νόσου. Είναι γεγονός αναμφισβήτητο ότι ειδικά κατά την τελευταία δεκαετία με την βοήθεια της "μοριακής βιολογίας" έχει αναπτυχθεί σημαντική πρόοδος σχετικά με την έρευνα νέων παραγόντων οι οποίοι κατέχουν θέσεις κλειδί στην ανάπτυξη αυτής της καλοήθους παθολογικής κατάστασης που αφορά τον προστάτη αδένου.

Σε ότι αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις αυτών των ειδικών παραγόντων μεταξύ των ή με τις εμπλεκόμενες κυτταρικές σειρές του προστατικού παρεγχύματος καθώς και η ιεράρχηση των, είναι βέβαιο ότι χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Από τα επιτεύγματα της μέχρι σήμερα ερευνητικής δραστηριότητας διαφαίνεται σχεδόν μετά βεβαιότητας ότι υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί παράγοντες οι οποίοι θα ανευρεθούν λίαν προσεχώς. Με τα δεδομένα τα οποία υπάρχουν μέχρι σήμερα θα πρέπει να θεωρούνται ως σημαντικότεροι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη η παραγωγή των ορμικών στεροειδών καθώς και τοπικά στον προστάτη αδένου η παραγωγή των διαφόρων αυξητικών παραγόντων.

Τα αποτελέσματα της έρευνας τα οποία αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση νέων αυξητικών παραγόντων οι οποίοι θα έχουν σχέση με την κυτταρική ομοίωση, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) καθώς και με την αγγειογένεση. Παράλληλα, σε μοριακό επίπεδο και σε επίπεδο των μεταλλάξεων της αλυσίδας του DNA, θα πρέπει να αναζητηθούν τα όρια και οι μοριακές αντιδράσεις "κλειδί" με την βοήθεια των οποίων θα μπορέσουμε να περάσουμε στο στάδιο της γονιδιακής θεραπείας κυρίως στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη.

Βιβλιογραφία

1. WRITE JW. The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Am Surg* 1895, 22:1-8.
2. ISAACS JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate* 1984; 5:545-549.
3. LEE C, KOZLOWSKI JM, GRAYHACK JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Amer* 1995,22:237-240.
4. RUSSELL DW, WILSON HD. Steroid 5 α -reductase: Two cents/two enzymes. *Annu Rev Biochem* 1994, 63:25-30.
5. GORMLEY GJ, STONER E, BRUSKEWITZ RC. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992, 327:1185-1189.
9. FREEMAN MR, GLEAVE ME, CHUNG LWK. Stromal-epithelial interactions: molecular aspects and relevance to benign prostatic hyperplasia. In: Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P, eds. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford UK: Isis, 1996: 57-73.
10. VOELLER MCW, SCHALKEN JA. Molecular genetics of benign prostatic hyperplasia. In: Kirby R, McConnell J, Fitzpatrick J, Roehrborn C, Boyle P, eds. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia*. Oxford UK: Isis, 1996: 109-113.
11. STEINER MS. Role of peptide growth factors in the prostate: A review. *Urology* 1993, 42:99-104.
12. BARTSCH G, MUELLER HR, OBERHOLZER M, ROHR HP. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979, 122:487-491.
13. SILVER RI, WILEY EL, THIGPEN AE. Cell type specific expression of steroid 5- α reductase. *J Urol* 1994, 152: 438-442.
14. YAN G, FUKABORI Y, NIKOLAROPOULOS S. Heparin-binding keratinocyte growth factor is a candidate stromal to epithelial cell andromedin. *Mol Endocrinol* 1992, 6: 2123-2126.
15. JACOBS SC, PIKNA D, LAWSON RK. Prostatic osteoblastic factor. *Invest Urol* 1979, 17:195-200.
16. LAWSON RK. Etiology of benign prostatic hyperplasia. In: Lepor H, Lawson RK, eds: *Prostate Diseases*, Philadelphia, Saunders, 1994, pp 89-95.
17. HIRAMATSU M, KASHIMATA M, MINAMI N. Androgenic regulation of epidermal growth factor in the mouse ventral prostate. *Biochem Int* 1988; 17:311-315.
18. STORY MT, SASSE J, JACOBS SC, LAWSON RK. Prostatic growth factor: Purification and structural relationship to basic fibroblast growth factor. *Biochemistry* 1987, 26:38-43.
19. WRANA JL, ATTISANO L, WIESER R, et al. Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature* 1994, 370:341-343.
20. DELOS S, IEHLE C, MARTIN PM, RAYNAUD JP. Inhibition of the activity of "basic" 5 α -reductase (type 1) detected in DU 145 cells and expressed in insect cells. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1994, 48: 347-352.
21. DELOS S, CARSOL JL, GHAZAROSSIAN E, RAYNAUD JP, MARTIN PM. Testosterone metabolism in primary cultures of human prostate epithelial cells and fibroblasts. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1995, 55:375-383.
22. CARRARO JC, RAYNAUD JP, KOCH G, CHISHOLM GD, DI SILVERIO F, TEILLAC P, CALAIS Da SILVA F, CAUQUIL J, CHOPIN DK, HAMDY FC, HANUS M, HAURI D, KALINTERIS A, MARENCAK J, PERIER A, PERRIN P. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *The Prostate* 1996, 29: 231-240.
23. BAYNE CW, DONNELLY F, DESCHASEAUX P, HABIB FK. Effect of Permixon in a novel in-vitro co-culture model for BPH. *Urological Research* 1997, 25:90-94.
24. *Serenoa repens*: a phytotherapeutic agent for benign prostatic hypertrophy. *Drugs & Therapy Perspectives* 1997, 10:1-4.
25. RAYNAUD JP, COUSSE H, MARTIN PM. Selectivity of free fatty acids on 5 α -reductase inhibitory activity. *J Urol* 1998, 159:110-114.
26. DI SILVERIO F, MONTI S, MARTINI C, LANZARA S, D'ERAMO E, DI NICOLA S, SCIARRA A, TOSCANO V. Effects of long term treatment with the n-hexane lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *The prostate* 1998, 37:77-83.
27. PAUBERT-BRAQUET M, COUSSE H, RAYNAUD JP, 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, 3: 340-347.
28. GIANNAKOPOULOS X. The use of *Serenoa repens* on high surgical and anesthetic risk BPH patients with intermittent gross hematuria. *Serenoa-repens in BPH-Experts meeting*. Paris, France, March 11-12,1999.
29. GIANNAKOPOULOS X, GARTZIOS A, GIANNAKIS D, CHAMBILOMATIS P. The value of "Pygeum Africanum" extract in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. A clinical experience. *J.Patol.Clin.* 1996, 2: 33-39.
30. GRAYHACK JT, LEE C, KOZLOWSKI JM. Pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. In: Romas NA, Vaughan ED, eds. *Alternate Methods in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia*. New York: Springer 1993: 13-20.
31. DARRAS FS, LEE C, HUPRIKAR S. Evidence for a nonandrogenic role of testis and epididymis in androgen-supported growth of the rat ventral prostate. *J Urol*

1992, 148: 432-435.

32. GRAYHACK JT, LEE C, BRAND W. The effect of testicular irradiation on established BPH in the dog: Evidence for a nonsteroidal testicular factor for BPH maintainance. J Urol 1985, 134: 1276-1279.

33. SUTKOWSKI DM, KASJANSKI RZ, SENSIBAR JA. Effect of spermatocoele fluid on growth of human prostatic cells in culture.

J Androl 1993, 14: 233-237.