

Ιστορία του ειδικού προστατικού αντιγόνου

Επαμεινώνδας Κουτσιαρής
Αναστασία Οικονόμου
Εφη Πουλάκου-Ρεμπελάκου

Ιστορία της Ιατρικής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Περίληψη: Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA), η απομόνωση του και η χρήση του στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι ένα συλλογικό αποτέλεσμα πολλών διακεκριμένων επιστημόνων. Επιχειρούμε ανασκόπηση της διεθνούς ιατρικής βιβλιογραφίας, που αφορά στην ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου και παρουσιάζουμε τους ερευνητές που πρωταγωνίστησαν σε αυτή την έρευνα.

Λέξεις κλειδιά: ανακάλυψη, ειδικό προστατικό αντιγόνο, PSA, ιστορία

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) έφερε την επανάσταση στη διάγνωση και διαχείριση των καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του προστάτη αδένου. Παρόλο που το PSA απέχει από το να χαρακτηριστεί ως ο απόλυτα ιδανικός καρκινικός δείκτης, εντούτοις, είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης στη διάγνωση και παρακολούθηση στην ογκολογία¹⁻². Η ανακάλυψη του PSA είναι αποτέλεσμα συντονισμένων προσπαθειών πολλών διακεκριμένων επιστημόνων που μελετούσαν και αναζητούσαν αντιγόνα στον προστατικό ιστό και στο σπερματικό υγρό. Σε αυτή την ανασκόπηση αναφέρουμε τους ερευνητές που συνέβαλαν στην ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου.

Η πορεία προς την ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου

Rubin H Flocks και τα πειράματα με τα προστατικά αντιγόνα

Ο Rubin H Flocks (εικόνα 1) ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε αντιγόνα ειδικά του προστάτη αδένου.

Ο Flocks ανέδειξε ότι τα αντισώματα που δημιουργούνται έναντι του ανθρωπίνου προστατικού ιστού ήταν εξειδικευμένα για τον ιστό³. Επίσης, ανέφερε ότι τα αντιγόνα στον καλοήγη και κακοήγη ιστό ήταν παρόμοια. Πα-



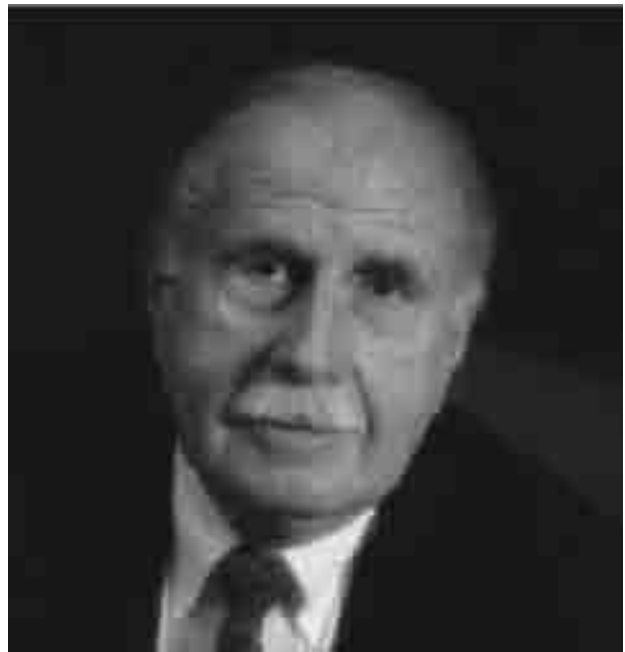
Εικόνα 1

ρόλα αυτά δε μπόρεσε να απομονώσει ειδικό αντιγόνο για τον καρκίνο. Το 1962 επισήμανε ότι τα αντισώματα του ανθρωπίνου προστάτου αδένου προκαλούσαν συγκόλληση του σπέρματος⁴.

Richard J Ablin και η πρώτη αναφορά στο “ειδικό προστατικό αντιγόνο”

Ο Richard J Ablin (εικόνα 2) μελετώντας με τον Witebsky, συνέχισε προηγούμενες ανοσολογικές μελέτες στο προστατικό υγρό και σταδιακά το ενδιαφέρον τους επικεντρώθηκε μόνο στον προστατικό ιστό⁵.

Οι Ablin και Witebsky μελέτησαν τις αντιγονικές ιδιότητες του φυσιολογικού, του καλοήθους και του κακο-



Εικόνα 2

ήθους προστατικού ιστού και ανακοίνωσαν τα αποτελεσματα τους, αρχικά, στο *Journal of Reproduction and Fertilization*⁶ και στη συνέχεια στο *Cancer*⁷. Παρατήρησαν ότι δύο είναι τα αντιγόνα που είναι ειδικά για τον ανθρωπίνου προστάτη: η προστατική όξινη φωσφατάση και το άλλο το χαρακτήρισαν γενικά ως “prostate specific antigen”.

Mitsuo Hara και η γ-σεμινοπρωτεΐνη

Ο Mitsuo Hara (εικόνα 3) μελέτησε αντιγόνα στο ανθρωπίνου σπέρμα που θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει ως αποδεικτικά σε περιπτώσεις βιασμών.

Ο Hara και οι συνεργάτες του αρχικά δημοσίευσαν τα αποτελεσματα τους πάνω στη γ-σεμινοπρωτεΐνη το 1966 στο *Nippon Hoigaku Zasshi, The Japanese Journal of Legal Medicine* και το 1971 ήταν ικανοί να χαρακτηρίσουν αυτή την πρωτεΐνη⁸. Παρόλο που το αντιγόνο αυτό αργότερα φάνηκε να είναι όμοιο με το PSA, οι αρχικές δημοσιεύσεις ήταν στην Ιαπωνική γλώσσα και κατ'επέκταση όχι διαθέσιμες και κατανοητές στην αγγλόφωνη επιστημονική κοινότητα.

Ming C Wang, Tsann Ming Chu και η καθιέρωση του “PSA”

Ο Wang ενώθηκε με την ομάδα έρευνας για τον καρκίνο του προστάτη που είχε δημιουργήσει ο Chu στο Roswell Park Cancer Institute, στο Buffalo της Νέας Υόρ-

κης. Το 1979, απομόνωσαν ένα αντιγόνο από τον προστάτη και το χαρακτήρισαν ως προστατικό αντιγόνο (prostatic antigen).

Εδειξαν ότι το προστατικό αντιγόνο ήταν παρόν στο φυσιολογικό, στον καλοήγη και κακοήγη προστατικό ιστό. Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι το προστατικό αντιγόνο ήταν ειδικό στον προστάτη αδένα και τελικά χρησιμοποιήθηκε ο όρος “ειδικό προστατικό αντιγόνο” (prostatic specific antigen, PSA). Τα αποτελέσματα τους ανακοινώθηκαν το 1979 στο *Investigative Urology* και εξαιτίας της εξαιρετικής σημασίας τους επαναδημοσιεύθηκαν στο *Journal of Urology* ως “Milestone in Urology” το 2002⁹.¹⁰ Ακολούθησαν σειρά δημοσιεύσεων από το Roswell Park υπό την επίβλεψη του Chu που αναφέρονταν στον ανοσολογικό προσδιορισμό του PSA και στις κλινικές εφαρμογές του στις παθήσεις του προστάτη αδένα^{11, 12}.¹³ Ο Chu τιμήθηκε το 1993 λαμβάνοντας το Presidential Award της AUA, καθώς και με πολλές άλλες διακρίσεις.

Lawrence Papsidero και η εύρεση του PSA στον ορό του αίματος



Εικόνα 3

Ο Papsidero, ο οποίος δούλευε μαζί με τον Chu, χρησιμοποίησε αντίσωμα εναντίον του PSA στον προστατικό ιστό και διαπίστωσε την ύπαρξή του στον ορό του αίματος ανδρών με μεταστατικό καρκίνο προστάτου. Επίσης, ανέφερε ότι το PSA του ορού ήταν όμοιο με το PSA που είχε αναγνωριστεί στον προστάτη. Αυτή ήταν η αρχή της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη με τεστ ορού αίματος.

Thomas A Stamey και η χρήση του PSA ως δείκτης για τον καρκίνο του προστάτη

Σε μία μελέτη αναφοράς, ο Stamey και οι συνεργάτες του¹⁴, από το πανεπιστήμιο του Stanford, ανέλυσαν 2200 δείγματα ορού αίματος από 699 ασθενείς, εκ των οποίων οι 378 είχαν καρκίνο του προστάτη. Σκοπός της μελέτης ήταν να καθοριστεί η χρήση του PSA ως καρκινικού δείκτη. Στα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του PSA στον ορό του αίματος ασθενών σχετίζονταν με το στάδιο του καρκίνου του προστάτη και ότι το PSA ήταν καλύτερος καρκινικός δείκτης απ’ ότι η προστατική όξινη φωσφατάση. Διαπίστωσαν ακόμα ότι το PSA έφτανε σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό του αίματος μετά από ριζική προστατεκτομή, έχοντας χρόνο ημίσειας ζωής περίπου δύο ημέρες. Πρότειναν το PSA ως χρήσιμο δείκτη στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του καρκίνου του προστάτη μετά από θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία, καθώς και ως δείκτη εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου. Τα ανωτέρω ευρήματα ανακοινώθηκαν το 1987 στο *New England Journal of Medicine*.

Συμπεράσματα

Η ανακάλυψη του ειδικού προστατικού αντιγόνου και η κλινική του χρήση είναι μια συλλογική συνεισφορά πολλών διακεκριμένων επιστημόνων. Μέχρι να ανακαλυφθούν πιο εξειδικευμένοι δείκτες για τον καρκίνο του προστάτη, το PSA θα συνεχίσει να είναι ο πιο διαδεδομένος καρκινικός δείκτης στην ογκολογία παγκοσμίως.

Summary

Prostate Specific Antigen: a historical review

E. Koutsiaris, A. Oikonomou, E. Poulakou-Rebelakou

The discovery of prostate specific antigen, its isolation and its clinical use is the collective contribution of many scientists. PSA is the most widely used marker in oncology worldwide. In this historical review, we document the work done by researchers and give credit to those involved in its discovery.

Βιβλιογραφία

1. Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 451-5

2. Hernandez J, Thompson IM. Prostate-specific antigen a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer* 2004; 101: 894-904
3. Flocks RH, Urich VC, Patel CA, Opitz JM. Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. *J Urol* 1960; 84: 134-43
4. Flocks RH, Bandhaur K, Patel C, Begley BJ. Studies on spermagglutinating antibodies in antihuman prostate sera. *J Urol* 1962; 87: 475-8
5. Yantorno C, Shulman S, Gander MJ, Soanes WA, Witebsky E. Studies on organ specificity 18 Immunologic and biophysical characterization of canine prostate fluid. *J Immunol* 1966; 96: 1035-45
6. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod fertile* 1970; 22: 573-4
7. Ablin RJ. Immunologic studies of normal, benign and malignant human prostatic tissue. *Cancer* 1972; 29: 1570-4
8. Hara M, Inone T, Kuyanagi Y et al. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1966; 20:356
9. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu Tm. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63
10. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen 1979. *J Urol* 2002; 167: 960-4
11. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40: 4658-62
12. Nadji M, Tabei SZ, Castro A et al. Prostatic-specific antigen an immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 1981; 48: 1229-32
13. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* 1981; 2: 89-96
14. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JF, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16