

Títol del treball:

ANDRÒGEN - INDEPENDÈNCIA EN EL CÀNCER DE PRÒSTATA

Estudiant: Laura España Navarro

Grau en Biotecnologia

Correu electrònic: u19413016@campus.uedg.edu

Tutor: Rafael De Llorens Duran

Cotutor*:

Empresa / institució:

Vistiplau tutor (i cotutor*):

Nom del tutor: Rafael De Llorens Duran

Nom del cotutor*:

Empresa / institució:

Correu(s) electrònic(s): rafael.llorens@udg.edu

*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació: 28 de Maig, 2019

RESUM

El càncer de pròstata és actualment una de les principals causes de mort en els homes. Les xifres d'afectats augmenten, i les previsions futures per aquests no són esperançadores. Aquest fet es deu a una sèrie de casos que malgrat el tractament agressiu contra aquest tumor, deriven cap a un tipus de càncer de pròstata resistent a la castració (CRPC) que avui en dia és letal. Ara mateix el tractament pel càncer de pròstata es basa en la cirurgia o la radiació, amb o sense teràpia de privació d'andrògens (ADT), mentre que en casos on el càncer ja és més avançat i s'ha difós, en el tractament s'inclou la radiació combinada amb l'ADT o tractaments sistèmics, que comprenen la quimioteràpia.

La progressió a CRPC s'origina després de l'ADT. L'ablació d'andrògens és el pilar de la teràpia pel càncer de pròstata progressiu, aquesta provoca la regressió dels tumors que són dependents dels andrògens. Els càncers que no es curen per la cirurgia poden acabar convertint-se en tumors independents dels andrògens, fet que fa de la teràpia anti-andrògena una teràpia ineficaç per aquests casos. Aquesta es dirigeix al receptor d'andrògens (AR) i inhibeix les vies de proliferació i de supervivència induïdes per aquest. S'ha demostrat que la reactivació d'AR es desenvolupa en CRPC tot i la teràpia ADT. De la mateixa manera, la presència de poblacions cel·lulars independents d'AR en CRPC també ha estat identificada.

Mentre que la senyalització AR s'ha proposat com el principal eix conductor cap a el CRPC, les vies de senyalització independents d'AR també poden presentar mecanismes addicionals protagonistes en la progressió del CRPC. Per tant, per entendre com s'arriba a l'estadi de CRPC i com a conseqüència, quan es produeix la androgen independència, caldrà comprendre les vies metabòliques i moleculars dels andrògens. A més, aquests mecanismes poden produir-se simultàniament i de forma diferent en cada pacient, fet que genera més dificultats alhora de decidir el tractament. Una sèrie d'agents terapèutics per inhibir aquestes vies han estat aprovats per la FDA, però malauradament també s'han desenvolupat resistències contra aquests. Degut a les múltiples vies que té el càncer per esquivar els tractaments, un altre focus d'estudi és el de la millor estratègia per integrar els agents terapèutics i la seqüenciació més òptima d'aquests en cada cas per poder anticipar-se i superar qualsevol dels mecanismes que el càncer pugui utilitzar.

RESUMEN

El cáncer de próstata es actualmente una de las principales causas de muerte en los hombres. Las cifras de afectados aumentan, y las previsiones futuras para estos no son reconfortantes. Esto se debe a una serie de casos donde a pesar del tratamiento agresivo contra este, derivan hacia un tipo de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) que hoy en día es letal. Ahora mismo el tratamiento para el cáncer de próstata se basa en la cirugía o la radiación, con o sin terapia de privación de andrógenos (ADT), mientras que en casos donde el cáncer ya ha avanzado y se ha difundido, en el tratamiento se incluye la radiación junto la ADT o tratamientos sistémicos, que contienen la quimioterapia.

La progresión a CRPC se origina después del ADT. La ablación de andrógenos es el pilar de la terapia para el cáncer de próstata progresivo, esta provoca la regresión de los tumores que son dependientes de los andrógenos. Los cánceres que no se curan por la cirugía pueden acabar convirtiéndose en tumores independientes de los andrógenos, lo que hace de la terapia anti-andrógena una terapia ineficaz para estos casos. Esta se dirige al receptor de andrógenos (AR) e inhibe las vías de proliferación y de supervivencia inducidas por éste. Se ha demostrado que la reactivación de AR se desarrolla en CRPC a pesar de la terapia ADT. Del mismo modo, la presencia de poblaciones celulares independientes de AR en CRPC también ha sido identificada.

Mientras que la señalización AR se ha propuesto como el principal eje conductor hacia el CRPC, las vías de señalización independientes de AR también pueden presentar mecanismos adicionales protagonistas en la progresión a CRPC. Por lo tanto, para entender cómo se llega al estadio de CRPC y cuando se produce la andrógeno independencia, requerirá la comprensión de las vías metabólicas y moleculares de los andrógenos. Además, estos mecanismos pueden producirse simultáneamente y de forma diferente en cada paciente, lo que genera más dificultades a la hora de decidir el tratamiento. Una serie de agentes terapéuticos para inhibir estas vías han sido aprobados por la FDA, pero desgraciadamente también se han desarrollado resistencias contra estos. Debido a las múltiples vías que tiene el cáncer para eludir los tratamientos, otro foco de estudio es el de la mejor estrategia para integrar los agentes terapéuticos y la secuenciación más óptima de estos en cada caso para poder anticiparse y superar cualquier mecanismo que el cáncer pueda utilizar.

SUMMARY

Prostate cancer is currently one of the leading causes of death in men. The number of affected people is increasing, and future forecasts for them are not comforting. This is due to a number of cases where, despite the aggressive treatment against it, they lead to a type of castration-resistant prostate cancer (CRPC) which is now lethal. At the moment the treatment for prostate cancer is based on surgery or radiation, with or without androgen deprivation therapy (ADT), whereas in cases where the cancer has already progressed and spread, treatment includes radiation together with ADT or systemic treatments, which contain chemotherapy.

Progression to CRPC occurs after ADT. Androgen ablation is the principal therapy for progressive prostate cancer, causing regression of tumors that are dependent on androgens. Cancers that are not healed by the surgery can end up becoming tumors independent of androgens, which makes anti-androgen therapy an ineffective therapy for these cases. It targets the androgen receptor (AR) and inhibits the proliferation and survival pathways induced by it. It has been shown that AR reactivation develops in CRPC despite ADT therapy. Similarly, the presence of cell populations independent of AR in CRPC has also been identified.

While AR signalling has been proposed as the main axis leading to CRPC, independent AR signalling pathways may also present additional mechanisms leading to progression to CRPC. Therefore, in order to understand how to reach the CRPC stage and when androgen independence is achieved, an understanding of the metabolic and molecular pathways of androgens will be required. In addition, these mechanisms can occur simultaneously and distinctly in each patient, making it more difficult to decide which treatment to use. A number of therapeutic agents to inhibit these pathways have been approved by the FDA, but unfortunately resistance has also been developed against them. Due to the multiple pathways that cancer has to avoid treatments, another focus of study is the best strategy to integrate therapeutic agents and the most optimal sequencing of these in each case to be able to anticipate and overcome any mechanism that the cancer may use.



Memòria del treball final de grau

ANDROGEN – INDEPENDÈNCIA EN EL CÀNCER DE PRÒSTATA

CURS 2018-2019

Universitat de Girona – Facultat de Ciències

4t de Biotecnologia

Laura Espuña Navarro

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	3
1.1 INTRODUCCIÓ AL CÀNCER	3
1.2 INTRODUCCIÓ AL CÀNCER DE PRÒSTATA	4
1.2.1 ASPECTES GENERALS	4
1.2.2 INCIDÈNCIA.....	5
1.2.3 SÍMPTOMES I DETECCIÓ.....	6
1.2.4 TRACTAMENT I SUPERVIVÈNCIA	7
1.3 ANDRÒGEN INDEPENDÈNCIA.....	7
1.3.1 EVOLUCIÓ CAP A LA ANDROGEN INDEPENDÈNCIA.....	8
1.3.2 SENYALITZACIÓ DEL RECEPTOR D'ANDRÒGENS (AR).....	9
2. OBJECTIUS	10
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTATS	11
4.1. RESULTATS DE CERCA.....	11
4.2 RESUM DELS RESULTATS.....	11
4.2.1 MECANISMES DE RESISTÈNCIA A ADT (CRPC).....	11
4.2.2 AGENTS TERAPÈUTICS CONTRA CRPC.....	16
5. DISCUSSIÓ	17
5.1 RESISTÈNCIES ALS MEDICAMENTS (abiraterona, enzalutamida i taxans).....	17
5.1.1 RESISTÈNCIA A L'ABIRATERONA.....	18
5.1.2 RESISTÈNCIA A L'ENZALUTAMIDA	19
5.1.3 RESISTÈNCIA ALS TAXANS	20
5.2 OBJECTIU TERAPÈUTIC I GUIA DE TRACTAMENT	20
5.3 CRITERIS ÈTICS.....	22
6. CONCLUSIONS	23
7. BIBLIOGRAFIA	23

1. INTRODUCCIÓ

1.1 INTRODUCCIÓ AL CÀNCER

El càncer és el nom que s'atorga al conjunt de malalties on algunes cèl·lules del cos comencen a dividir-se sense fre i a disseminar-se a altres teixits. Aquest es pot originar en pràcticament qualsevol zona del cos humà. El càncer és causat per determinats canvis als gens, sobretot els implicats en el creixement i la divisió de les cèl·lules, per tant, es tracta d'una malaltia genètica (Alberts B. et al., 2014).

Les cèl·lules del cos són la unitat més bàsica de vida. S'agrupen i formen els teixits que, al seu torn, constitueixen els òrgans del cos com ara els pulmons, el fetge, entre d'altres. El procediment normal consisteix en el creixement i divisió de les cèl·lules per tal de formar-ne de noves quan el cos ho necessita, una vegada aquestes han envellit o s'han danyat, moren i son reemplaçades per les noves. En el càncer, tal i com es mostra a la *Figura 1*, es produeix una alteració de la proliferació normal, aquest procediment està alterat i no segueix cap ordre, està descontrolat. Les cèl·lules velles i danyades en comptes de morir sobreviuen i a més, hi ha formació de cèl·lules encara que el cos no ho necessiti, de manera que el cos disposa d'un excés de cèl·lules que no necessita (National Cancer Institute, 2015). Aquestes cèl·lules es divideixen sense fre i poden formar una massa o un teixit que es denomina tumor.

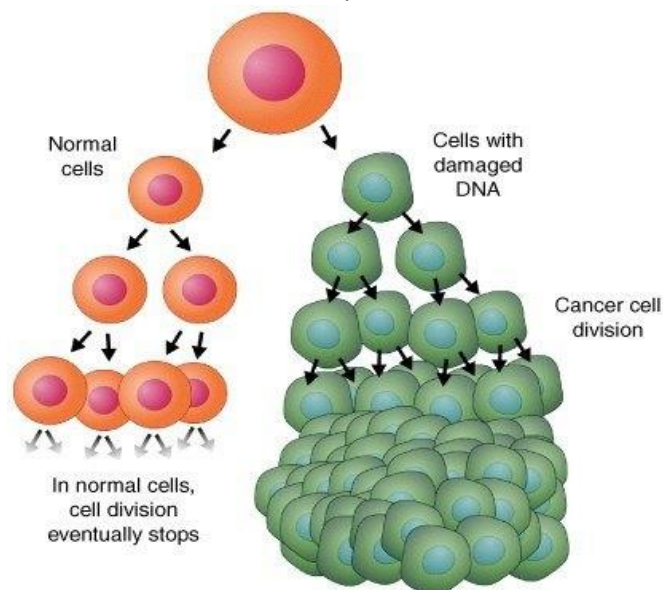


Figura 1: Una cèl·lula té DNA defectuós o danyat, això provoca una divisió sense fre i descontrolada de la cèl·lula respecte les cèl·lules sanes. El resultat és un gran nombre de cèl·lules canceroses que donaran lloc a un tumor. Recuperat de: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-division-and-cancer-14046590>

Els tumors poden ser benignes o malignes:

- Tumors benignes: les seves cèl·lules no disseminen o envaeixen altres parts del cos i generalment es poden eliminar i no solen tornar a aparèixer.

- Tumors malignes: d'acord amb la *Figura 2*, les cèl·lules d'aquests tumors poden envair teixits del voltant o bé disseminar-se per altres parts del cos. El fet de disseminar-se des d'una part del cos a una altra s'anomena metàstasi (Salut, C., 2018).

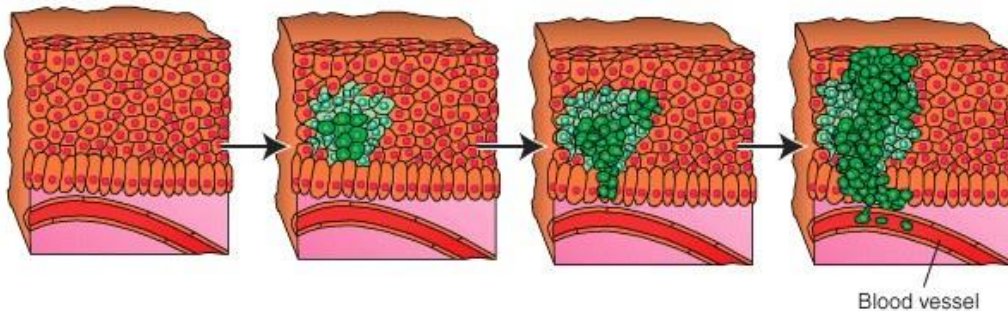


Figura 2: Les cèl·lules canceroses (verdes) originen tumors en altres parts del cos. Algunes es poden desprendre i entrar al torrent sanguini, aquestes es podran disseminar a altres teixits i envair-los. El resultat és la formació de nous tumors (metàstasi). Recuperat de: <https://sites.duke.edu/seektobacco/2-the-role-of-tobacco-in-the-development-of-cancer/the-content/>

El càncer presenta una alta prevalença i taxa de mortalitat. Bona part de l'augment dels casos es deu a l'envelliment de la població. A Catalunya el càncer és responsable d'un terç de les defuncions, i els tumors són la primera causa de mortalitat en homes i la segona en dones. No obstant, tenim una de les taxes de mortalitat més baixes de la Unió Europea.

Existeixen més de 100 tipus de càncer, segons el tipus de teixit en què s'origina el càncer les principals categories són les presentades a continuació:

- Carcinoma: s'originen en cèl·lules epitelials, que són les cèl·lules que recobreixen la superfície dels òrgans, les glàndules o la pell. Són els més comuns, representen el 80% dels casos de càncer: mama, pulmó, còlon, estómac, pròstata, etc.
- Leucèmia: s'originen en la medul·la òssia, que és el teixit encarregat de produir les cèl·lules de la sang. La leucèmia provoca un augment incontrolable de leucòcits (glòbuls blancs), que afecta també al glòbuls vermells i les plaquetes.
- Limfoma: s'originen als ganglis, els vasos o els òrgans limfàtics (braç, amígdales, tim o medul·la òssia).
- Sarcoma: es formen a partir del teixit connectiu o conjuntiu dels cartílags, dels vasos, del greix, del múscul, o de l'os (Salut, C., 2018).

1.2 INTRODUCCIÓ AL CÀNCER DE PRÒSTATA

1.2.1 ASPECTES GENERALS

El càncer de pròstata és una malaltia en la qual es dona la formació de cèl·lules malignes (canceroses) als teixits de la pròstata. Les cèl·lules sanes del teixit canvien i proliferen sense control donant lloc a un tumor que pot ser cancerigen (dissemina a altres parts del cos) o benigne (no dissemina). La gran majoria dels càncers de pròstata primaris (95%) són adenocarcinomes, és a dir, el tipus de càncer que s'origina a les cèl·lules de les glàndules (secretores). Aquestes es troben als teixits que envolten òrgans interns i produeixen i alliberen substàncies al cos (National Cancer Institute, 2015).

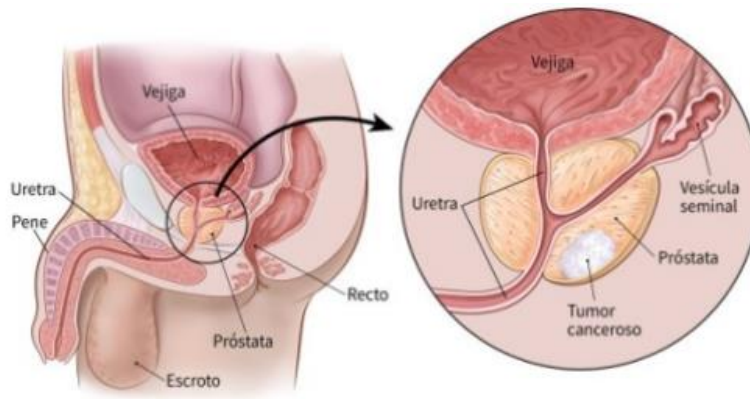


Figura 3: Representació gràfica de la situació de la pròstata. Recuperat de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/acerca/que-es-cancer-de-prostata.html>

La pròstata és una glàndula de l'aparell reproductor masculí que tal i com es presenta a la *Figura 3* es troba sota la bufeta (òrgan on es recull i s'allibera la urina) i davant del recte (zona interior de l'intestí). La mida és aproximadament la d'una nou i rodeja una part de la uretra (tub que condueix l'orina a l'exterior des de la bufeta). La glàndula prostàtica elabora un líquid que forma part del semen (Torpy, J. et al., 2018).

El tractament pot curar la malaltia. En alguns homes tractats, desapareix per sempre, però en d'altres pot aturar-se i, eventualment, créixer de nou (Moore, D. et al., 2011). Si no es tracta, el càncer es pot disseminar a través de la sang o dels ganglis limfàtics a altres zones del cos.

1.2.2 INCIDÈNCIA

A diferència d'altres tipus de càncer, aquest es caracteritza per poder tenir una taxa de creixement del tumor entre molt lenta i moderadament ràpida, de manera que encara que el tumor hagi disseminat a altres parts del cos, aquest podrà ser controlat durant molt de temps permeten que el pacient visqui amb salut i qualitat de vida durant anys. No obstant això, hi ha formes agressives de la malaltia que en última instància generen resultats fatals. El càncer de pròstata és més comú en homes d'edat avançada (66 anys) i també en homes afrodescendents (American Cancer Society, 2019). L'edat és un dels principals factors de risc en aquest tipus de càncer, la majoria (97%) d'ells apareixen en homes a partir dels 50 anys. D'acord amb la *Figura 4*, mesura que envelleixen, els homes seran més propensos a desenvolupar el càncer de pròstata (Races, E., et al., 2019).



Figura 4: Incidència del càncer de pròstata en homes en funció de la seva franja d'edat. Recuperat de: <https://seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>

A la llarga tots els homes acaben essent-ne afectats, la pròstata augmenta de mida i el teixit s'acaba atrofiant. S'estima que 1 de cada 9 homes seran diagnosticats amb aquesta patologia en el transcurs de la seva vida (American Cancer Society, 2019) a Catalunya afecta a 1 de cada 6 homes.

1.2.3 SÍMPTOMES I DETECCIÓ

La majoria dels pacients amb càncer de pròstata localitzat gairebé no presenten símptomes o aquests estan molt poc manifestats. Els signes d'aquest tipus de càncer inclouen flux dèbil d'orina, la necessitat d'orinar amb freqüència, presència de sang en orina o al semen, entre d'altres. Aquests però són inespecífics ja que podrien també ser indicatius de la hiperplàsia prostàtica benigne, una obstrucció de la uretra o bufeta que es dona amb l'augment de la mida de la pròstata (Lavery, A., et al., 2016).

Per detectar-lo i diagnosticar-lo s'utilitzen proves que examinen tant la pròstata com la sang (Chen, R., et al., 2018). Les proves i procediments més utilitzats en el diagnòstic de càncer de pròstata són les presentades a continuació:

- Examen digital del recte.
- Prova de l'antigen específic de la pròstata (PSA): Es tracta d'una prova que es realitza al laboratori i on s'avalua la concentració de PSA del pacient en sang (Sandblom, G., et al., 2011). El PSA es defineix com a una substància que funciona com a marcador orgànic específic, elaborada per la pròstata que es sol trobar en majors quantitats en sang de pacients amb càncer de pròstata (Welch, H., et al., 2009), s'utilitza com a marcador tumoral. Tanmateix, també té les seves pròpies limitacions, ja que el PSA també és elevat en altres condicions patològiques de la pròstata incloent hiperplàsia benigna de pròstata i prostatitis i per tant no proporciona un potencial pronòstic, ja que no pot discriminar entre formes indolents i agressives de càncer de pròstata (Corcoran, N. et al., 2012). És degut a aquest fet que hi ha una recerca activa per identificar biomarcadors addicionals que complementin el PSA del sèrum i/o discriminin entre les formes indolents i agressives de la malaltia.
- Ecografia transrectal.

Quan els resultats de l'examen digital del recte o la prova de PSA en sang no són conclouents es procedeix a altres estudis com ara les biòpsies de pròstata.

- Biòpsia: extracció de cèl·lules o teixits que s'observaran al microscopi per veure si hi ha cèl·lules canceroses i determinar la puntuació de Gleason (GS). Aquesta caracteritza l'arquitectura glandular de la pròstata a partir d'una puntuació histològica que representa el nivell de "des-diferenciació" del càncer. GS està format per dos nombres que representen els patrons de Gleason comuns que van de '1 fins a 5, on 1 representa l'arquitectura cel·lular diferenciada correcte i 5 representa una arquitectura diferenciada agressiva. Es considera que un patró de 3 a 4 representa el desenvolupament del càncer de pròstata agressiu (Dolejsova, O., et al., 2018). En el càncer de pròstata s'utilitzen dos tipus de biòpsies:
 - Biòpsia transrectal (s'extreu teixit de la pròstata amb una agulla a través del recte).
 - Biòpsia transperineal (s'extreu teixit de la pròstata amb una agulla a través de la pell, entre l'escrot i el recte) .

1.2.4 TRACTAMENT I SUPERVIVÈNCIA

Segons els resultats obtinguts, les probabilitats de que el tumor dissemi variaran. Caldrà determinar els grups de risc per avaluar si cal fer més proves abans de decidir el tractament més adient en cada cas (National Cancer Institute, 2015). La supervivència d'un home en particular afectat per la malaltia dependrà de certs factors que afecten en el pronòstic i per tant la probabilitat de recuperació així com a les opcions per tractar-lo (Klotz, L., et al., 2014), són els presentats a continuació:

- Edat del pacient
- Tipus de càncer de pròstata
- El nivell de PSA, que s'obté amb la prova de PSA a la sang.
- La puntuació de Gleason, que es determina amb la biòpsia.
- L'estadi T, que descriu quant ha crescut el càncer (American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018):
 - Un T1 significa que el càncer és tan petit que no es pot palpar durant l'examen rectal digital ni ser vist per qualsevol prova d'imatge, com ara una ecografia.
 - Un T2 significa que el càncer es pot palpar durant l'examen rectal digital, però encara es troba en la pròstata.
 - Un T3 o T4 significa que el càncer està fora de la pròstata.

S'ha vist que hi ha una sèrie de marcadors tumorals com d'apoptosi-Bcl-2 i Bax de taxa de proliferació-Ki67, de mutació o expressió-p53 i altres que estan relacionats amb el càncer de pròstata i que es troben en pacients que el pateixen i que per tant seran útils alhora d'elaborar el diagnòstic dels pacients. També s'ha demostrat que els homes que porten el gen BRAC2 mutat (Liu, Q., et al., 2018), tindran més possibilitats de contraure la malaltia. Aquests gens estan involucrats en la reparació del dany cromosòmic i juguen un paper important en la reparació de DNA malmès després d'un trencament.

Les opcions de tractament dependran de la salut del pacient, dels efectes secundaris previstos, del tractament previ i de la voluntat del pacient. Les principals opcions per a la gestió del càncer de pròstata localitzat són: Vigilància activa, radiació externa, braquiteràpia i la cirurgia (American Cancer Society, 2016).

1.3 ANDRÒGEN INDEPENDÈNCIA

El càncer de pròstata és la segona causa principal de mort amb el càncer entre homes d'Amèrica del Nord (Siegel, R., et al., 2018). Gairebé tots els càncers de pròstata comencen en un estat dependent de androgen, de manera que la teràpia de privació androgènica (ADT) també coneguda com a castració, és administrada i obté millors resultats clínics (Hoang, D., et al., 2016). No obstant això, amb el temps, algunes cèl·lules canceroses poden arribar a sobreviure i créixer durant aquest tractament, donant lloc a un càncer de pròstata resistent a la castració (CRPC), aquest fenomen també es coneix amb el nom de androgen independència. En aquest punt, la malaltia és mortal, ja que actualment no hi ha teràpies efectives disponibles.

El tractament inicial del càncer de pròstata és generalment prostatectomia o radiació per tal d'eliminar o destruir les cèl·lules canceroses que encara estan confinades dins de la càpsula de la pròstata (Gerhardt A., et al., 2015). En casos on el càncer ha avançat i s'ha difós, s'inclou la radiació combinada amb ADT o tractaments sistèmics, inclosa la quimioteràpia. L'ablació

d'andrògens ha estat i és encara la principal intervenció terapèutica per al tractament del càncer de pròstata sensible a les hormones, ja que al inici tots ho són. Malauradament hi ha una evolució lenta però inexorable de tots els càncers de pròstata cap a convertir-se en CRPC, què és quan progressen i fan metàstasi. Aquesta resistència es pot desenvolupar entre els 12 i 33 mesos posteriors al tractament de bloqueig hormonal o castració (Moro S., et al., 2012).

La progressió a CRPC s'origina després de l'ADT. Aquesta teràpia es dirigeix al receptor d'andrògens (AR) i inhibeix les vies de proliferació i supervivència que aquest indueix (Mas, A., 2017). Els mecanismes a partir dels quals el càncer de pròstata deriva a CRPC i per tant es dona lloc a la androgen independència, són actualment un focus d'estudi. S'ha demostrat que AR és reactivat en CRPC tot i el previ tractament amb ADT, així com també s'ha identificat poblacions cel·lulars AR-independents en CRPC (Wadosky, K. et al., 2016). S'ha proposat com a punt clau que condueix a CRPC la senyalització d'AR, però també hi ha vies de senyalització AR-independents que poden servir com a mecanismes addicionals que promoguin l'aparició del CRPC.

1.3.1 EVOLUCIÓ CAP A LA ANDROGEN INDEPENDÈNCIA

El càncer de pròstata evoluciona des d'un estadi homo-sensible fins a un estadi metastàtic resistent a la castració, i apareix l'anomenat CRPC. Es donen una sèrie de canvis genètics i moleculars en les cèl·lules tumorals (deixen de ser cèl·lules prostàtiques) per tal d'adaptar-se a les noves condicions. Aquests canvis també se'n diuen estratègia darwiniana, hi ha un adaptació a un nou sistema metabòlic (Mas, A., 2017).

El CRPC es defineix amb l'augment progressiu de l'antigen prostàtic específic (PSA) juntament amb algunes lesions ganglionars o viscerals i per altra banda, també per un augment mesurable de la malaltia, encara que els valors de testosterona es trobin per sota els nivells de castració (Tamada, S., et al., 2018).

Per entendre com el càncer de pròstata evoluciona cap al CRPC cal situar-se a l'Eix Hipotàlem-Hipofisiari-Testicle-Pròstata. A l'hipotàlem es generen els neurotransmissors que són els encarregats de produir les gonadotropines (GnRH) a la hipòfisi. Les GnRH produeixen la hormona LH que a nivell testicular produirà la testosterona (Bremmer, F., et al., 2018). Tal i com s'ha comentat, la testosterona és el principal androgen masculí, la majoria és secretat pels testicles, però una petita part s'obté a partir dels esteroides adrenals. La testosterona es troba unida a la albúmina (sex-globulina fixadora d'hormones) circulant per la sang, encara que en menor freqüència es pot trobar de lliure en el sèrum (Steinkamp M., et al., 2009).

D'acord amb la *Figura 5*, quan la testosterona entra a les cèl·lules prostàtiques gràcies a l'enzim 5 α -reductasa (es troba en diferents isoformes) la gran majoria es converteix a dihidrotestosterona (DHT) la qual presenta més afinitat d'unió a AR que la testosterona (Stanbrough, M., et al., 2006). L'AR es troba unit a proteïnes de xoc tèrmic (chaperona HSP90), les quals impedeixen que es pugui enllaçar al DNA, però quan es produeix la unió de DHT a AR, aquest pateix un canvi conformacional que desenganxa les proteïnes de xoc tèrmic d'AR i es fosforila el receptor (Kosaka, T., et al., 2014). És després d'aquest canvi l'AR induït pel seu lligand que el receptor dimeritza i presenta un domini per poder unir-se al DNA gràcies als dits de zinc, un conjunt de proteïnes que reconeixen i s'uneixen a seqüències específiques de DNA permetent així la regulació dels gens a les quals es troben unides. L'AR unit al DNA activarà o

inhibirà gens de transcripció de la síntesi proteica, co-reguladors, co-activadors i co-repressors (Rodríguez, A., 2017).

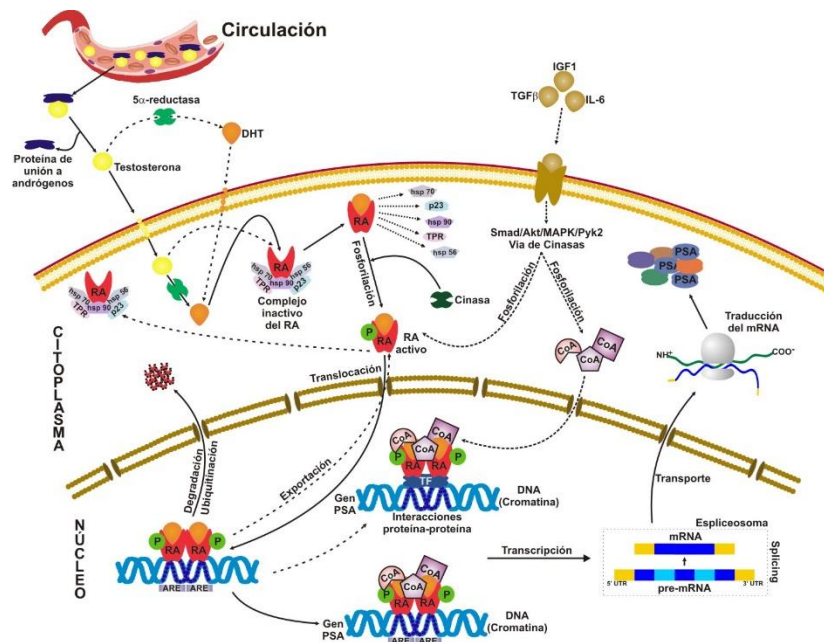


Figura 5: Mecanismes d'acció del AR en una cèl·lula prostàtica. Recuperat de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114937810>

El càncer de pròstata depèn dels andrògens per poder créixer i sobreviure, en concret, depèn de la proporció entre les cèl·lules que proliferen i les que es moren (apoptosi), i són els andrògens el principal regulador d'aquesta relació. La ADT indueix la regressió del tumor, ja que sense els andrògens, les cèl·lules proliferen menys i la taxa d'apoptosi augmenta, el que s'esperaria en aquest cas és la extinció del càncer, però s'ha comprovat que aquesta no és la resposta que es dona, sinó que les cèl·lules canceroses s'adapten a nivell metabòlic davant del nou ambient (castració) (David, C., & Boinet, T., 2018). Els mecanismes de progressió del càncer de pròstata dependent de andrògens al CRPC encara no estan clars. La continua senyalització d'AR, malgrat l'ablació d'andrògens circulants i el bloqueig d'AR, es creu que és el detonant del desenvolupament de CRPC. La reactivació de l'activitat transcripcional d'AR ha estat atribuïda a diversos mecanismes, però cap d'ells ha estat suficient per explicar completament la progressió a CRPC en models experimentals o pacients clínics (Scarpato, K. R., & Albertsen, P. C., 2015). La majoria de les investigacions s'han dirigit a intentar entendre com la senyalització d'AR es restaura en el CRPC, però també s'ha vist que altres mecanismes externs poden contribuir-hi.

1.3.2 SENYALITZACIÓ DEL RECEPTOR D'ANDRÒGENS (AR)

La proteïna AR està formada per tres dominis principals: el domini d'unió a lligands, domini d'unió al DNA i el domini N-terminal. El domini d'unió a lligands és necessari per la unió de DHT i testosterona a AR. El domini d'unió a l'DNA, com el seu nom indica, és responsable per a la interacció d'AR amb les seqüències específiques del DNA al nucli. El domini N-terminal ha demostrat ser important per la senyalització d'AR, ja que si s'inhibeix, l'activitat transcripcional d'AR disminueix. Molts gens que inclouen el PSA estan regulats per la senyalització d'AR (Michaud, J., et al., 2015). La senyalització d'AR és un punt crític pel funcionament normal de la pròstata, les cèl·lules canceroses de la pròstata també requereixen la seva senyalització per la supervivència.

AR és el punt clau, en aquest experiment que es mostra a la *Figura 6*, a l'estudi de Navone N i Fiazzi K, on es fa créixer un càncer de pròstata humà en animals (ratolí) s'observen en primer lloc uns *spots* marrons que són cèl·lules positives per AR. Després de la castració, els *spots* marrons desapareixen però quan el càncer torna a créixer i per tant és resistent a la castració, els *spots* marrons tornen a aparèixer i en més quantitat. La via d'AR es torna a activar.

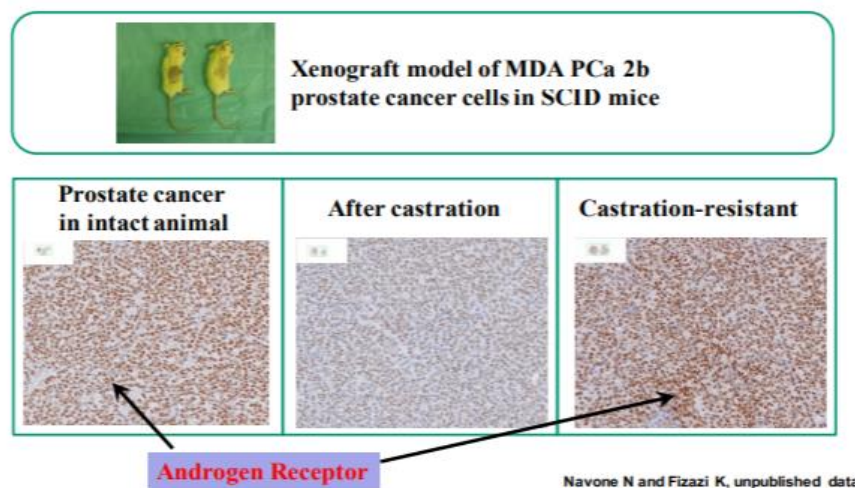


Figura 6: Localització del receptor d'andrògens en un càncer de pròstata induït en ratolí. Recuperat de: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/84875/1578399/file/ESMO-Preceptorship-on-Prostate-Cancer-2016-FIAZI.pdf>

Tots els càncers de pròstata comencen en un estat androgen dependent, on la senyalització d'AR és imprescindible pel creixement i proliferació de les cèl·lules cancerígenes. Quan s'administra ADT, moltes de les cèl·lules moren ja que té lloc una reducció de la senyalització d'AR. Amb el temps, les cèl·lules canceroses són capaces d'adaptar-se, i a partir de canvis moleculars i cel·lulars específics poden reactivar la senyalització d'AR, independentment de si hi ha un bloqueig d'andrògens (Allan, C., et al., 2014). Els mecanismes pels quals es restableix la senyalització d'AR són actualment un punt clau d'estudi per tal d'entendre l'evolució cap a CRPC.

2. OBJECTIUS

All prostate cancers begin in an androgen-dependent state, where androgen receptor (AR) signalling is essential for the growth and proliferation of cancer cells. When androgen deprivation therapy (ADT) is given, many of the cells die because there is a reduction in AR signalling. Over time, cancer cells are able to adapt, and using specific molecular and cellular changes they are able to reactivate AR signalling, even if there is an androgen blockage.

The mechanisms by which AR signalling is re-established are currently one of the main focuses of study to understand the evolution towards castration-resistant prostate cancer (CRPC). A single cancer can use more than one system to reach androgen independence and the success of treatment will depend on the focus given to the pathway that follows the prostate cancer in question.

In this work, we address the functional role of AR and the mechanisms from which prostate cancer is derived to CRPC. In addition, treatments and drugs will also be discussed since currently, due to the high number of therapeutic agents available to treat patients with advanced prostate cancer, it is necessary to predict which drug is administered earlier and which

are administered jointly since there are cases of synergy. There are many studies about which drugs to use and how to combine them, given that another critical point are the resistances that develop towards these agents.

3. METODOLOGIA

Criteris d'inclusió i exclusió:

La recerca s'ha dut a terme per trobar articles publicats abans del juny del 2019, els quals tracten de tot allò que s'associa amb el càncer de pròstata resistent a la castració i al tractament que s'administra en cada cas. S'ha descartat algun article en funció de la data de publicació.

Font bibliogràfica i selecció d'estudis:

Les bases de dades utilitzades han sigut, principalment, el PubMed, Scopus, Google Academics, Google Imatges i puntualment algun llibre acadèmic, des de febrer de 2019 fins al maig de 2019.

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de la literatura publicada mitjançant un vocabulari controlat complementat amb paraules clau relacionades amb els conceptes rellevants del càncer de pròstata i de la resistència a la castració. L'estratègia de cerca per recollir informació per a l'apartat de la introducció ha sigut utilitzar un vocabulari ampli amb les següents paraules: càncer, càncer de pròstata, androgen independència i receptor d'andrògens. Per a l'apartat de resultats i discussió del treball, a més d'algunes ja mencionades, s'ha restringit el vocabulari de forma que fos més específic i s'han inclòs les següents paraules: vies dependents i independents d'andrògens, resistència a ADT, antiandrògens i immunoteràpia.

Les tesis doctoral *Prostate Cancer: Mortality and Impact o Second-Generation Androgen-Receptor Inhibitors* del 2017 de Alejo Rodríguez-Vida Rodríguez i el llibre *Molecular Biology of the Cell (Sixth Edition)* del 2015 de Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts i Peter Walter han sigut utilitzats per complementar les cerques dels articles científics, i per donar una visió més general sobre el tema en qüestió.

4. RESULTATS

4.1. RESULTATS DE CERCA

S'ha trobat 2652 citacions per cerca en bases de dades a PubMed i 83 citacions per seguiment de referències. Després del cribratge de títols i abstracts, s'han exclòs les duplicacions, els estudis que no tractaven sobre el càncer en qüestió i treballs concrets allunyats del camp d'estudi així com també aquells més antics.

4.2 RESUM DELS RESULTATS

4.2.1 MECANISMES DE RESISTÈNCIA A ADT (CRPC)

Per entendre com s'arriba a l'estadi de CRPC i per tant, quan es produeix la androgen independència, cal comprendre les vies metabòliques i moleculars que segueixen els andrògens (Hoang, D., et al., 2016).

A la *Figura 7* s'observen alguns dels mecanismes que promouen la progressió del càncer de pròstata depenent d'andrògens al CRPC, els quals són presentats i comentats a continuació:

- Mecanismes moleculars AR-dependents
- Mecanismes moleculars AR-independents

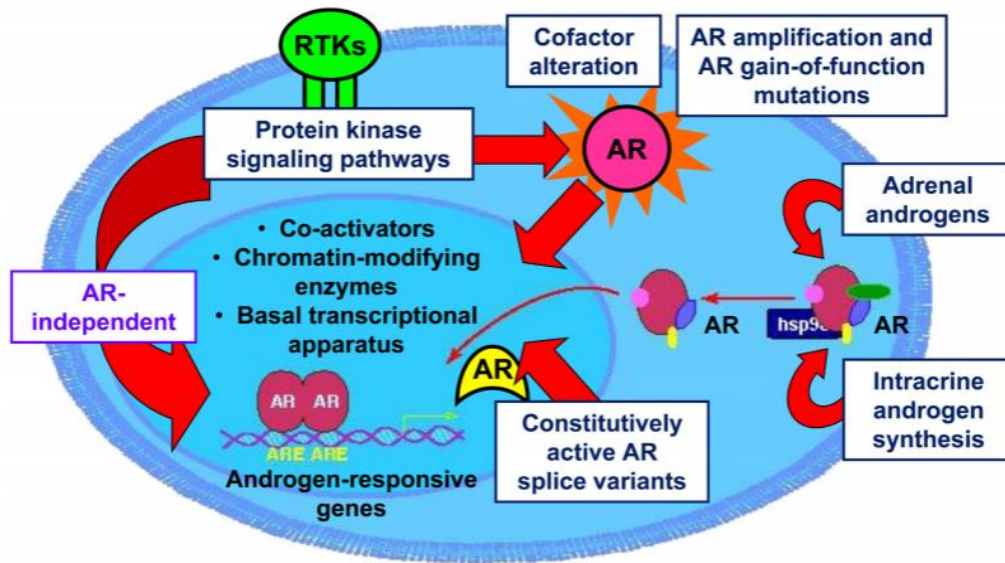


Figura 7: Mecanismes moleculars de conducció de CRPC. El desenvolupament del CRPC s'ha atribuït a nombrosos mecanismes moleculars potencials, incloent:

- Mutacions somàtiques d'AR que resulten en una afinitat augmentada per lligands;
- Amplificació del lloc genètic AR;
- Biosíntesi intracrina d'androgens en cèl·lules de càncer de pròstata d'esteroides suprarenals i colesterol;
- Expressió constitutiva de lligand-independent actiu de AR (diferents variants);
- Activació no canònica de AR per la proteïna quinasa que senyalitza les vies amb absència de lligand pel receptor tirosina-quinases (RTK);
- Mecanismes AR- independents que operen fora de l'eix de senyalització AR que promouen un creixement de la resistència a la castració del càncer de pròstata.

Recuperat de: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12554>

VIES AR DEPENDENTS

Amplificació i sobreexpressió del gen AR

A partir de pacients, s'ha comprovat que aproximadament el 30% dels tumors de CRPC obtenen una amplificació genètica de nivell alts de l'AR tal i com es va demostrar per fluorescència hibridació in situ (FISH), en comparació als tumors primaris dependents dels androgens (Waltering, K., et al., 2009). L'augment de l'expressió d'AR pot arribar a sensibilitzar les cèl·lules del càncer de pròstata a nivells baixos d'androgen de forma que puguin resistir a la inhibició per antiandrogens com ara la bicalutamida. Els antiandrogens són fàrmacs que realitzen una supressió hormonal que pot prevenir o inhibir els efectes biològics dels androgens o hormones sexuals masculines. Les cèl·lules de càncer de pròstata que sobre-expressen AR poden unir-se a la cromatina per més punts d'unió i donar lloc a un transcriptoma alterat d'AR (Urbanucci, A., et al., 2012).

En anàlisis de tumors que a l'inici eren sensibles a la teràpia hormonal i que posteriorment van derivar a tumors resistents a la castració, s'ha comprovat que el principal canvi molecular associat amb el CRPC que presenten és l'augment de concentració d'AR, fet que reforça la hipòtesi que apunta que la progressió de la malaltia està directament vinculada a la senyalització d'AR (Karen E. K., Trevor. M. P., 2010). Es va demostrar també que la inducció de l'augment de l'expressió d'AR només és suficient per evitar el tractament de l'ablació dels androgens i

debilitar les capacitats antagonistes de la bicalutamida. En resum, la desregulació de l'AR es considera el principal mecanisme d'activitat recurrent d'AR i de formació de CRPC.

Mutacions somàtiques AR

Les mutacions somàtiques d'AR poden aparèixer com a conseqüència de la teràpia ADT. S'ha vist que les mutacions d'AR en tumors dependents d'andrògens oscil·len entre el 2-25%, mentre que en tumors CRPC és superior en un 10-40% (Koochekpour, S., 2010). Aquestes mutacions d'AR poden alterar significativament l'espectre de lligands que actuen com a agonistes o passar per alt la necessitat d'un lligand. Estudiant aquestes mutacions, s'ha vist que la majoria es troben en el domini de reconeixement del lligand que facilita l'activació del receptor, LBD (Karen E. K., Trevor. M. P., 2010). En LBD d'AR mutat, s'han trobat guanys de funció que donen hipersensibilitat als andrògens o augmenten l'especificitat del lligand.

Algunes d'aquestes mutacions somàtiques també converteix els antagonistes d'AR en agonistes, dos exemples són AR-T877A i AR-W741C, on es converteixen els antiandrògens de flutamida i bicalutamida fins a parcials agonistes (Balbas, M., et al., 2013). La resistència als antiandrògens es va demostrar que es devia a la mutació AR LBD F876L. Aquesta promou el canvi de antagonista-agonista de l'enzalutamida i l'apalutamida (Korpál, M., et al., 2013). Es va veure amb les diferents anàlisis d'exemplars de CRPC que els antagonistes específics d'AR seleccionaven el desenvolupament de mutacions d'AR (Rutering, J., et al., 2015). Actualment, és evident que en alguns tumors seleccionen mutacions durant la progressió de la malaltia, fet que atorga al lligand un augment de la capacitat de resposta i promiscuitat que deriva amb l'activitat del CRPC (Brooke, G., & Bevan, C., 2009).

Biosíntesi d'andrògens de la pròstata intracrina

En absència d'andrògens als testicles, hi ha un mecanisme alternatiu que permet activar la senyalització d'AR, aquest és mitjançant la conversió de colesterol i de precursors d'andrògens adrenals en testosterona i DHT a les cèl·lules de càncer de pròstata (Changmeng, C., Steven. P. B., 2011).

Els enzims responsables de la conversió del colesterol als precursors d'andrògens (CYP17A1, HSDD3B2) i la conversió de precursors d'andrògens a testosterona i DHT (AKR1C3, SRD5A1/2) s'ha vist que són aproximadament unes 8-10 vegades més elevats en càncers de pròstata metastàtics (Hoang, D., et al., 2016). Per tant, l'augment de la regulació de la maquinària de producció d'andrògens pot incrementar les concentracions locals d'aquests en CRPC, i acabar derivant en la reactivació de l'activitat d'AR.

Existeixen alguns inhibidors que bloquegen l'activitat enzimàtica dels enzims responsables de la conversió, com ara l'abiraterona que inhibeix CYP17A1 (Karen E., et al., 2010), però s'han detectat resistències cap a aquests i mutacions de guany de funció que augmenten la sensibilitat d'AR per a lligands no androgènics (Liu, X., et al., 2015).

Variants splicing de AR

AR pot fer splicing alternatiu en CRPC, donant lloc a receptors que evadeixen (bypass) la necessitat del lligand. Aquestes variants de splicing van ser identificades en línies cel·lulars de càncer de pròstata i es va demostrar que donaven lloc a un ús d'exó críptic i a la exclusió d'un exó (Liang, M., et al., 2015). Tot i que no es coneix el nombre exacte ni la freqüència de les variants de splicing alternatiu, aquells identificats fins avui conserven el domini de transactivació

AF1, situat al límit N-terminal i el domini d'adhesió de l'DNA, però estan exempts del domini d'unió als lligands (LBD). S'ha comprovat que la supressió de LBD deriva en l'activació constitutiva d'AR (Shafi, A., et al., 2013), i que les variants amb unions deficientes a LBD augmenten en el CRPC.

Una nova estratègia terapèutica capaç d'inhibir tant AR completa com AR-Vs es basa en l'orientació de l'extrem N-terminal d'AR, que es conserva en totes les isoformes. EPI-001, una molècula antagonista de bisfenol, lliga covalentment amb l'extrem terminal N-AR, el qual s'ha demostrat que bloqueja l'activitat transcripcional d'AR i de diversos AR-V (Wadosky, K. M., & Koochekpour, S., 2017). La orientació del terme N-AR pot ser viable terapèuticament en l'objectiu d'evitar les supressions de LBD d'AR, que confereixen resistències als antiandrògens convencionals i a l'abiraterona.

Transactivació AR no canònica

Nombrosos factors de creixement, citocines i hormones estan implicats en l'activació d'AR quan no hi ha presència d'andrògens o aquests estan presents en concentracions subfisiològiques. La inducció no canònica de la senyalització d'AR s'ha relacionat amb mecanismes que promouen la fosforilació d'AR. El factor de creixement de la insulina-1 (IGF-1) va mostrar que induïa l'activitat transcripcional de l'AR sota condicions ADT, efecte que podria ser inhibit per la bicalutamida (Lin, G. G., & Scott, J. G., 2008).

També pot produir-se un augment de la senyalització d'AR al càncer de pròstata mitjançant la pèrdua de senyals reguladors que suprimeixen la funció d'AR, tal i com s'ha vist en estudis on la isoforma de la ciclina D1b del regulador del cycle cel·lular no té funció inhibidora d'AR, la qual s'atribueix a la ciclina més comuna, la isoforma D1a (Karen E. K., Trevor. M. P., 2010). D1b es va veure que era elevada en exemplars de càncer de pròstata. S'ha vist també que la modulació de l'activitat d'AR pel receptor tirosina-quinases pot contribuir a la progressió del CRPC. La sobre-expressió de Her2/neu (ErbB2) s'ha demostrat que millora l'activitat transcripcional d'AR tant en la presència com en l'absència d'andrògens (Hoang, D., et al., 2016).

VIES AR INDEPENDENTS

Vies bypass AR independents

Hi ha vies de senyalització alternatives que donen suport a la proliferació i a la supervivència de les cèl·lules CRPC i que s'ha demostrat que són capaces d'eludir l'AR. Conseqüentment, les vies bypass d'AR no depenen d'AR pels seus efectes i, en teoria, poden seguir actives fins i tot en absència de la seva expressió (Karen E. K., Trevor. M. P., 2010). El bloqueig de la senyalització d'AR pot contribuir a la selecció de clons de cèl·lules de càncer de pròstata capaces de regular les vies bypass d'AR, donant lloc a un fenotip resistent al castració.

Diversos estudis han investigat els gens candidats que poden donar suport al creixement de CRPC independentment de l'AR, i per fer-ho s'ha utilitzat un ARN d'interferència (ARNi). S'ha vist que Bcl-2 (proteïna antiapoptòtica) és sobre-expressada tant en els models del CRPC, (Hoang, D., et al., 2016) i també que el receptor de glucocorticoide (GR) pot ser un substitut d'AR en la unió a elements de resposta d'andrògens i permetre així la supervivència de càncer de pròstata en determinades circumstàncies (Vivek K., et al., 2013), a més, es va adquirir resistència a

antiandrògens. Tot apunta a que la proliferació i la supervivència dels senyals pot eludir l'AR a través del GR en les cèl·lules de càncer de pròstata si prèviament són tractades amb antiandrògens. Cal determinar si altres receptors de hormones també contribueixen al bypass d'AR.

Població de cèl·lules AR- negatives: stem-like cèl·lules a càncer de pròstata

Segons la teoria de les cèl·lules mare del càncer, només una subpoblació de cèl·lules tumorals (PCSC) que posseeixen propietats semblants a les de les cèl·lules mare (com per exemple la capacitat de renovació il·limitada i la de diferenciació multilíneal) podran iniciar la formació de tumors. Les cèl·lules mare del càncer es creu que són resistents a la majoria de les teràpies utilitzades per eliminar tumors, i aquestes tenen la capacitat de repoblar un tumor amb una progènie resistent a la teràpia, donant lloc així a un càncer més propens a la metastasi (Chang, H., et al., 2011).

Diverses poblacions de PCSC s'han identificat mitjançant cèl·lules de línies tumorals marcades amb fluorescència (FACS) o a través de mostres clíniques amb marcadors de superfície cel·lular de PCSC. Alguns exemples de proteïnes utilitzades com a marcadors de PCSC són: CD44 + / $\alpha\beta1$ + / CD133 + TRA-1-60 / CD151 / CD166 (Rajasekhar, V., et al., 2011), ALDH i PSA, entre d'altres. Quan PCSC són positives pel marcador CD44, normalment l'expressió de la isoforma estàndard de CD44 es perd en el càncer de pròstata a causa d'un splicing aberrant (Qu, D., Dean, G. T., 2015). També s'ha vist que quan PCSCs són AR-negatives o que bé quan expressen nivells baixos d'AR, hi ha menys capacitat de resposta a antiandrògens i altres teràpies dirigides a la senyalització d'AR. Es va demostrar que les PCSC CD44 + eren negatives per a l'expressió d'AR (Zhang, D., et al., 2016). Es suggereix que l'AR-negatiu / baix PCSC pot romandre després de la privació d'andrògens i repoblar els tumors amb cèl·lules tumorals resistents a la castració.

Població de cèl·lules AR- negatives: cèl·lules de càncer de pròstata neuroendocrí

Les cèl·lules neuroendocrines (NE) es troben intercalades a l'epiteli de la pròstata, aquestes cèl·lules especialitzades segreguen una varietat de neuropèptids, com neurotensina, proteïna relacionada amb hormona paratiroide (PTHrP), serotonina i calcitonina, que promouen la proliferació i supervivència de cèl·lules de l'adenocarcinoma de la pròstata (Karen E., et al., 2010). A la pròstata normal, les cèl·lules NE constitueixen <1% de la població cel·lular total i solen mantenir-se en estat quiescent. Aproximadament entre el 5 i el 10% dels adenocarcinomes de pròstata primaris contenen cèl·lules tumorals NE, amb major proporció i abundància en càncers de pròstata d'alt grau (Jonathan, I., et al., 2014).

El NEPC apareix en tumors recurrents de CR en pacients que anteriorment havien estat tractats amb ADT per l'adenocarcinoma de pròstata (Franco, R., et al., 2013). Això significa que les cèl·lules epitelials són capaces de diferenciar-se en cèl·lules NE i/o que les cèl·lules NE tenen un avantatge proliferatiu gràcies a la ADT. Les cèl·lules NEPC són negatives per a l'expressió d'AR i PSA i altament proliferatives (Hoof, P., et al., 2016). S'ha vist que aquestes cèl·lules tenen una evolució de tipus divergent en lloc d'una evolució lineal clonal. Utilitzant abiraterona i enzalutamida per tal de suprimir la senyalització d'AR, la diferenciació de NE pot esdevenir un mecanisme de resistència que doni lloc a CRPC (Hoang, D., et al., 2016).

4.2.2 AGENTS TERAPÈUTICS CONTRA CRPC

La teràpia hormonal juntament amb altres tractaments és la que s'usa per tractar el càncer de pròstata en pacients amb alt grau de malaltia on els escàners mostren uns resultats normal però que probablement no corresponen a la realitat (Chang, A., et al., 2014).

Els pacients que ja han rebut la teràpia hormonal però on la malaltia persisteix s'ha vist que al principi es controlava però que a partir d'un cert moment s'observa un augment dels nivells del PSA i això vol dir que estan desenvolupant el CRPC (hormona resistent). Els tractaments en aquests casos on es disminueix el nivell de testosterona (castració) però es desenvolupa la resistència a la castració hi ha agents terapèutics que s'encarreguen de inhibir/bloquejar el receptor (Sartor, O., & Gillissen, S., 2014). Altres opcions diferents a la castració són orchiectomy on es treuen els testicles. Aquests tractaments comporten un sèrie d'efectes metabòlics addicionals al darrera com per exemple l'augment de pes, la pèrdua de la massa muscular i la mineralització dels ossos per tant en aquests pacients cal tenir-los molt en compte i fer exercici, DEXA scans, mesures de vitamina D i calci ja que són bastant agressius (Cianferotti, L., et al., 2017).

Històricament la mitjana de supervivència estimada pels homes amb CRPC avançat era inferior als 2 anys, actualment degut a l'impacte de la malaltia s'ha augmentat la supervivència. L'aparició de nous tractaments per homes amb CRPC avançat ha augmenta la supervivència, però encara es tracta d'una malaltia incurable (Hoang, D. et al., 2016). La FDA va aprovar recentment varis agents terapèutics pel CRPC, però encara es requereix d'estudis pel desenvolupament de biomarcadors racionals i estratègies de nous tractaments per millorar la supervivència (Faïena, I., et al., 2017).

Abans del 2010, el taxà de quimioteràpia Docetaxel (Taxotere®) era l'únic fàrmac que demostrava una millora en la supervivència dels pacients amb CRPC respecte la que oferia la quimioteràpia pal·liativa amb Mitoxantrona (Novantrone®) (de 16,3 a 19,2 mesos (Lara, P., et al., 2010). En els darrers anys, ha augmentat l'aparició de noves teràpies destinades principalment a millorar la biologia que hi ha darrer el CRPC. Els últims agents terapèutics que aprovats per la FDA de cares al tractament d'un càncer de pròstata avançat es presenten a continuació. Tot i així, es requereix d'assajos clínics que investiguin la seqüència òptima (Hoang, D., et al., 2016) i les combinacions d'aquests agents en càncers de pròstata avançats per tal de minimitzar els efectes secundaris i explotar-ne la sinèrgia.

- 1) Abiraterona (Zytiga®; aprovat 2011),
- 2) Enzalutamida (Xtandi®; aprovat el 2012),
- 3) Cabazitaxel (Jevtana®; aprovat el 2010),
- 4) Sipuleucel-T (Provenge®; aprovat 2010),
- 5) Alpharadin (Xofigo®; aprovat 2013).

L'abiraterona és una petita molècula inhibidora del citocrom P450 17A1 (CYP17A1), un enzim requerit tant per a suprarenals com per a intratumoral de novo biosíntesi d'andrògens (Bianchini, D., Zivi, A., Sandhu, S., & de Bono, J. S., 2010). **L'enzalutamida** és un antiandrogen de segona generació i actua com a antagonista pur. El **Cabazitaxel** és una quimioteràpia de tercera generació de la classe del taxà, que va demostrar superioritat en els resultats la quimioteràpia basada en mitoxantrona. **Sipuleucel-T** és una immunoteràpia cel·lular autòloga, també

coneguda com a vacuna terapèutica contra el càncer, dissenyada per generar una resposta immune contra les cèl·lules de càncer de pròstata que expressen àcid fosfàtic a la pròstata. **Alpharadin** és un radioisòtop que conté ràdio-223 diclorur, un nuclide que emet partícules alfa, que permet orientar l'os del càncer de pròstata metastàtic amb radiació alfa d'alta energia i de curt abast (Parker, C., et al., 2013).

5. DISCUSSIÓ

5.1 RESISTÈNCIES ALS MEDICAMENTS (abiraterona, enzalutamida i taxans)

Els testicles fan la majoria dels andrògens circulants com la testosterona, però d'acord amb la *Figura 8*, la glàndula adrenal també pot fer altres andrògens que poden dirigir-se a l'AR, actualment la abiraterona es un tractament que actua contra aquest eix. També es dona la secreció autocrina, és a dir, les mateixes cèl·lules canceroses disposen de la maquinària enzimàtica suficient per fer els seus propis andrògens o bé per convertir els andrògens senzills en d'altres més potents (Institut Català d'Oncologia, 2015).

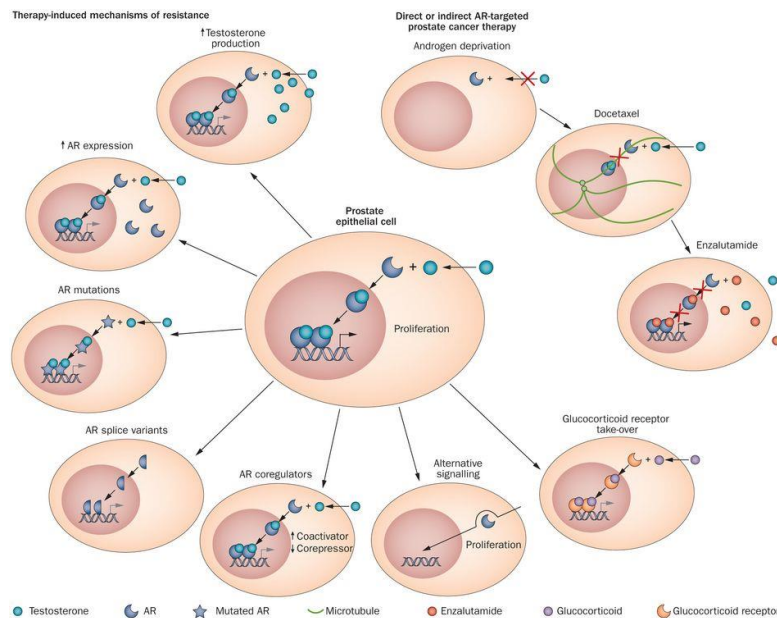


Figura 8: Mecanismes de resistència que es desenvolupen en el càncer de pròstata induïts per la pròpia teràpia contra aquest Recuperat de: [doi: 10.1007/s11912-017-0568-7](https://doi.org/10.1007/s11912-017-0568-7)

La senyalització dels AR és un punt clau respecte el tractament del càncer de pròstata. Un cop els tumor deriva a l'estat androgen independent i per tant, quan es tracta d'un CRPC la senyalització dels andrògens passa a ser l'objectiu principal dels medicaments mes nous com ara l'abiraterona i la enzalutamida, els quals principalment inhibeixen aquest eix de senyalització androgènica (Cookson, M., et al., 2018). Els andrògens entren a les cèl·lules i s'uneixen a l'AR. Una vegada units dimeritzaran i el lligand juntament amb el complex es podran unir al DNA. Actualment, d'acord amb la *Figura 9*, es disposa de potents inhibidors.

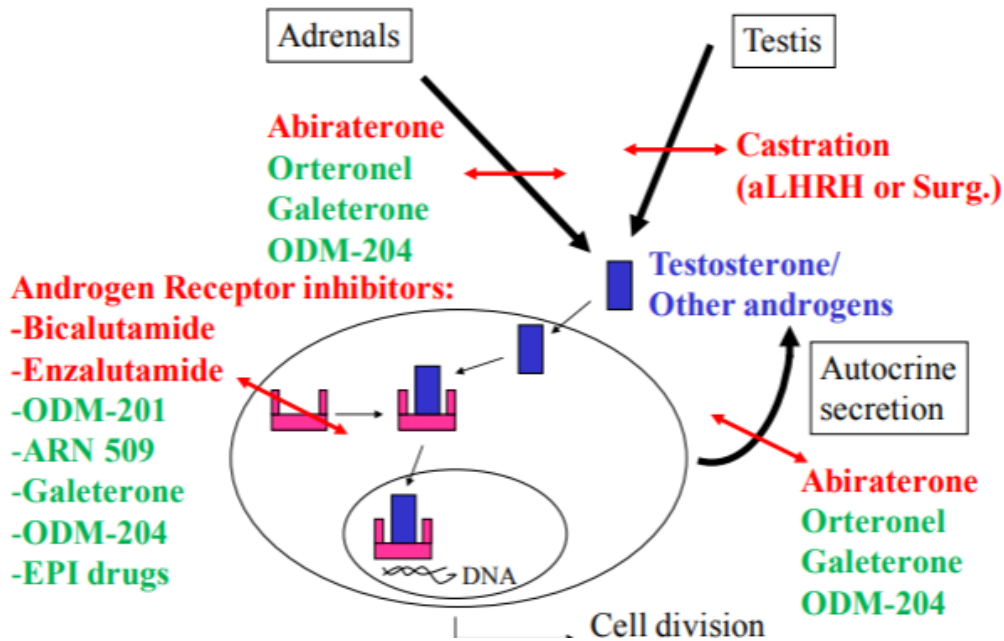


Figura 9: Vies de senyalització del receptor d'andrògens i possibles inhibidors disponibles. Recuperat de: <https://oncologypro.esmo.org/content/download/84875/1578399/file/ESMO-Preceptorship-on-Prostate-Cancer-2016-FIZAZI.pdf>

Una de les principals limitacions clíniques enfocades a l'AR com a únic objectiu terapèutic del càncer de pròstata és que l'aparició de resistències a qualsevol agent dirigit contra aquest és inevitable (Demichelis, F., et al., 2015) i aquestes poden resultar crítiques davant la millora de l'eficàcia i el retard de l'inici del CRPC. A continuació es presenten les principals.

5.1.1 RESISTÈNCIA A L'ABIRATERONA

L'abiraterona és un dels principals medicaments que s'utilitzen per inhibir la síntesi d'andrògens, degut això, el fet que es desenvolupin resistències a aquest representa un problema. Malauradament, són tots els pacients els que acaben essent-hi resistents. S'ha vist que les mutacions en l'AR i l'augment de còpies d'aquest són fenòmens associats a les resistències a aquest agent terapèutic.

A continuació a la *Figura 10*, es presenta un estudi on s'analitza el % de canvi de PSA (Fenton, J., et al., 2018). Un elevat % de canvi de PSA es relaciona amb el CRPC i per tant amb el desenvolupament de resistències als medicaments emprats. En aquest cas s'observa com les mutacions d'AR (presentat de color blau clar) així com l'augment de còpies d'AR (presentat de color blau fosc) abunden en pacients que són resistents a l'abiraterona. En canvi, el nombre de còpies neutrals (presentat de color groc) predomina a baixos % de canvi de PSA i per tant correspon als pacients que es beneficien del fàrmac.

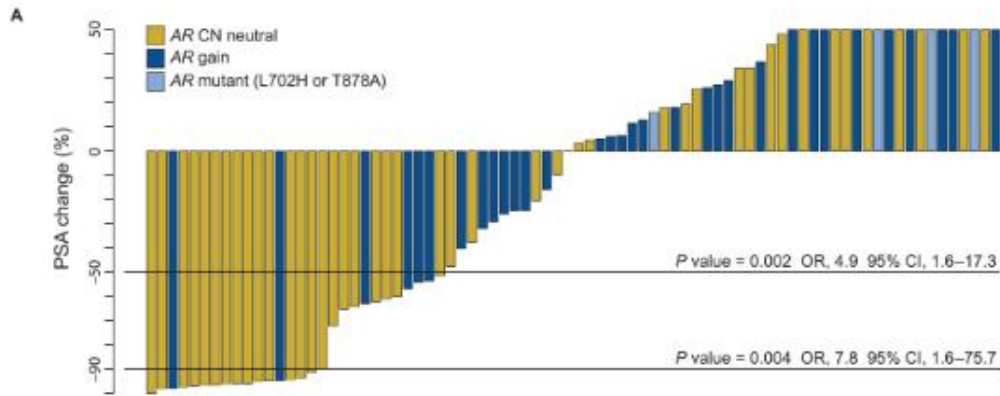


Figura 10: Mutacions d'AR, augment de les còpies d'AR i nombre de còpies d'AR neutrals en funció del % de canvi de PSA per determinar el desenvolupament de resistències a l'abiraterona en pacients sans i pacients amb CRPC. Recuperat de: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac9511>

5.1.2 RESISTÈNCIA A L'ENZALUTAMIDA

L'enzalutamida és l'agent terapèutic que s'utilitza per actuar sobre el domini d'unió dels lligands a l'AR. Els mecanismes genòmics pels quals es desenvolupen resistències a la enzalutamida en CRPC es troben relacionats amb una sèrie d'aberracions com l'amplificació de l'AR, mutacions de l'AR (AR-L702H y AR-T878A), alteracions de la via PI3K (CTNNB1) i la pèrdua del gen RB1 (Wyatt, A., et al., 2016).

Seguidament, a la *Figura 11* es presenta un estudi on s'han trobat pacients amb mutacions associades al desenvolupament de resistències a l'enzalutamida i també l'augment de còpies de l'AR. Cada fletxa representa un pacient, i com més llarga és la fletxa, més supervivència hi ha. Quan es detecten mutacions (presentat de color verd), les fletxes són més curtes, de la mateixa manera que en presència d'elevats nombres de còpies d'AR (presentat en vermell).

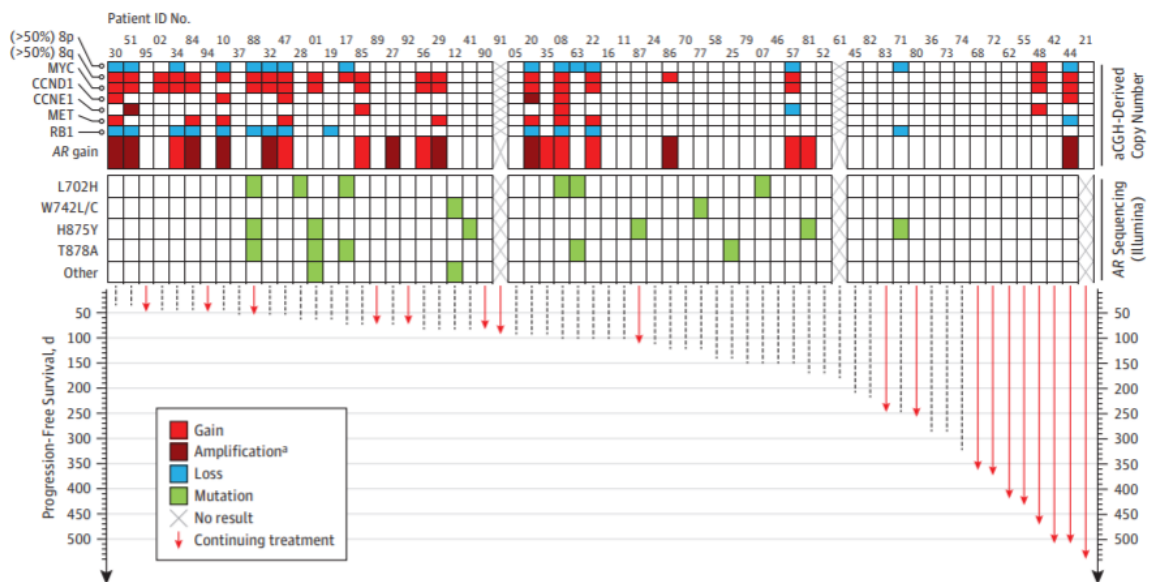


Figura 11: Associació de l'estat del gen RA en base al desenvolupament de resistències durant el tractament amb enzalutamida marcat per l'augment del nombre de mutacions i de còpies del gen. Recuperat de: [doi:10.1001/jamaoncol.2016.0494](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0494)

5.1.3 RESISTÈNCIA ALS TAXANS

AR es pot dividir en dos zones, en una s'hi uneixen els andrògens com la testosterona, i l'altra serveix per entrar al nucli i poder-se unir al DNA. En alguns càncers poden haver-hi variants de splicing on la primera part no hi és, i això provoca les següents conseqüències: AR permanentment actiu i impossibilitat d'unió dels agents terapèutics a AR.

Les variants de splicing per AR no tenen el domini C-terminal el qual permet la unió amb el lligand, en canvi però, conserven els elements transcripcionals del l'extrem N-terminal que poden activar la senyalització de RA independentment de la presència del lligand (Scher, H., et al., 2016). Les variants de splicing V7 augmenten amb l'exposició als tractaments, com més s'utilitzen els fàrmacs, més càncers positius per V7 hi ha, ja que són capaços d'adaptar-se per escapar dels tractaments. En l'estudi presentat a la *Figura 12*, s'observa com els pacients tractats amb abiraterona o enzalutamida que presenten la variant de splicing V7 (presentat en vermell) són resistents als dos medicaments ja que aquests no es poden unir a AR. Per contra, pacients tractats amb abiraterona o enzalutamida que no presenten la variant de splicing V7 (presentat de color blau) són sensibles als medicaments.

Els taxans tenen un funcionament diferent respecte l'abiraterona o l'enzalutamida, en aquest cas pacients que presentin la variant de splicing V7 seran sensibles als taxans (Li, Y., et al., 2015). Encara no s'acaba d'entendre per quin motiu el càncer és o bé molt sensible o bé molt resistent als taxans. S'ha vist que pacients amb puntuació de Gleason 7, es beneficien més del tractament amb taxans que els càncers tractats amb doxetaxel quan es fa servir juntament amb ADT. S'ha vist que una alternativa pels pacients amb variants de splicing V7 i per tant que presenten resistència a l'abiraterona o l'enzalutamida, seria ser tractats amb taxans i viceversa (Attard, G., Richards, J., & De Bono, J. S., 2011).

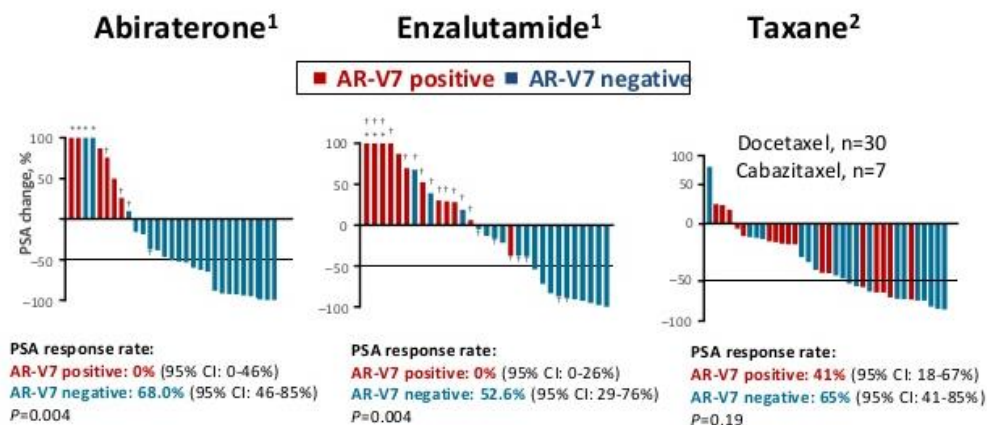


Figura 12: Relació de la variant de splicing de AR V7 entre les diferents respostes de tractament davant d'agents terapèutics com l'abiraterona, l'enzalutamida i els taxans en pacients amb CRPC. Recuperat de: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1828>

5.2 OBJECTIU TERAPÈUTIC I GUIA DE TRACTAMENT

Com a resultat directe de l'augment de múltiples agents terapèutics aprovats per la FDA per a ús en pacients amb CRPC, els metges tenen una gran quantitat d'opcions de tractament i la possible seqüenciació d'aquests agents que, en conseqüència, fan que la decisió clínica sigui més complexa. Per ajudar en la presa de decisions clíniques, es van desenvolupar sis situacions model que representaven els escenaris clínics més habituals que es troben en la pràctica clínica

(Cookson, M., et al., 2018). Tenint en compte aquestes situacions, es van elaborar una sèrie de pautes presentades a la *Taula 1*, per tal de proporcionar una base pel tractament basant-se en les dades publicades actualment.

Taula 1: Guia de tractament dels agents terapèutics per pacients amb càncer de pròstata resistent a la castració (CRPC).

<p>1. Asimptomàtic no metastàtic CRPC i augment de PSA.</p>	<p>Es recomana una <u>observació continuada</u> de la privació d'andrògens.</p> <p>Tractaments <u>d'anti-andrògens de primera generació</u> (flutamida, bicalutamida i nilutamida) o <u>d'inhibidors de síntesi d'andrògens de primera generació</u> (ketoconazole + steroid) a pacients que refusen l'observació continuada.</p> <p><u>NO quimioteràpia o immunoteràpia sistemàtiques</u> a pacients fora de l'assaig clínic.</p>
<p>2. Asimptomàtic o mínim simptomàtic, metastàtic CRPC metastàtic i NO ús previ de docetaxel.</p>	<p><u>Abiraterone + prednisone, docetaxel o sipuleuecl-T</u> a pacients que presentin un bon estat.</p> <p>Com que no existeixen estudis que comparin aquests agents per tal de donar una seqüència òptima dels mateixos, és preferible administrar l'agent menys tòxic primer així com també el més fàcil de ser administrat.</p> <p><u>Teràpia d'anti-andrògens de primera generació, ketoconazole + steroid o observació</u> dels pacients en bon estat sense ús previ de docetaxel que no volen o no poden seguir les teràpies estàndards.</p>
<p>3. Simptomàtic CRPC metastàtic i NO ús previ de docetaxel, bon estat.</p>	<p><u>Docetaxel</u> a pacients amb CRPC metastàtic simptomàtic en bon estat i sense ús previ de docetaxel.</p> <p><u>Abiraterone + prednisone</u> a pacients amb CRPC metastàtic simptomàtic en bon estat i sense ús previ de docetaxel.</p> <p><u>Ketoconazole + steroid, mitoxantrone o teràpia radionuclide</u> a pacients que no volen o no poden seguir les teràpies estàndard.</p> <p><u>NO oferir altres tractaments ni amb estramustine ni sipuleuecl-T.</u></p>
<p>4. Simptomàtic CRPC metastàtic i NO ús previ de docetaxel, mal estat.</p>	<p><u>Abiraterone + prednisone</u> a pacients amb simptomàtic CRPC metastàtic en mal estat i sense ús previ de docetaxel.</p> <p><u>Ketoconazole + steroid o teràpia radionuclide</u> a pacients que no volen rebre abiraterona + prednisone.</p> <p><u>Docetaxel o mitoxantrone (quimioteràpia)</u> a pacients de casos especials on l'estat està directament relacionat a la simptomatologia del càncer.</p> <p><u>NO oferir sipuleuecl-T</u> a pacients amb simptomàtic CRPC metastàtic en mal estat que no han rebut docetaxel.</p>
<p>5. Simptomàtic CRPC metastàtic i ús previ de docetaxel, bon estat.</p>	<p><u>Abiraterone + prednisone, cabazitaxel o enzalutamida.</u> Si el pacient ha rebut abiraterona + prednisone abans del docetaxel s'ha de donar cabazitaxel o enzalutamida.</p> <p><u>Ketoconazole + steroid</u> Si abiraterone + prednisone, cabazitaxel o enzalutamida no funciona.</p> <p><u>Docetaxel</u> a pacients amb CRPC metastàtic en bon estat que es van veure beneficiats en el moment de la interrupció del docetaxel (degut a efectes reversibles).</p>
<p>6. Simptomàtic CRPC metastàtic i ús previ de docetaxel, mal estat.</p>	<p><u>Cures pal·liatives</u> a pacients amb CRPC metastàtic en mal estat que han rebut prèviament docetaxel.</p> <p><u>Abiraterone + prednisone, enzalutamida, ketoconazole + steroid o teràpia radionuclide</u> com a alternativa.</p>

Per a tots aquests índex de cares al tractament, també cal preveure l'estat ossi dels pacients:

- Tractament preventiu (suplements de calci, vitamina D) per fractures i efectes relacionats amb els ossos per tal de prevenir CRPC.
- Escollir entre denosumab o àcid zoledronic alhora de seleccionar un tractament preventiu pels efectes que es puguin donar als ossos per CRPC metastàtic en pacients amb metàstasi òssia (Institut Català d'Oncologia, 2015).

5.3 CRITERIS ÈTICS

Avui en dia i a pesar de tractar-se d'una malaltia de difícil tractament, es dirigeixen molts esforços per trobar-hi una solució, però malauradament, la salut es sol veure com un negoci i mai ha estat lliure de conjectura.

El càncer és una de les principals causes de mort, cada any es diagnostiquen a Espanya uns 250.000 casos. Es tracta d'una de les malalties més temudes, i s'ha convertit en un negoci d'especulació on les grans empreses farmacèutiques ho saben i en treuen benefici. En l'actualitat, la indústria segueix promocionant fàrmacs més nous i cars (dels quals no hi ha genèrics) en comparació als medicaments més antics i econòmics. Aquest fet és especialment evident en els nous tractaments contra el càncer, els quals són molt cars i d'efectes menys coneguts. No és estrany, per tant, que els metges que més diners han rebut de la indústria durant el 2017 siguin especialistes relacionats amb aquesta malaltia.

Els medicaments contra el càncer han duplicat el seu preu durant els últims anys, especialment els meus nous i dirigits. Entre els casos més sonats es destaquen els relacionats amb la *Gleevec* i el *Campath* segons la notícia publicada a *eldiario.es* el 20 de setembre del 2018. L'aprovació de la *Gleevec* al 2001 va marcar un inici d'una nova generació de medicaments oncològics dirigits, que ataquen les cèl·lules cancerígenes i són menys agressius per la resta del cos. El seu preu de sortida oscil·lava entre els 26.000 dòlars per any de tractament. Posteriorment, *Novartis*, la companyia propietària de la patent ha anat pujant progressivament el preu fins al punt de superar els 120.000 dòlars anuals. El *Campath* és un fàrmac contra la leucèmia que al 2012 es va retirar i es va convertir un any més tard en un de diferent contra la esclerosi múltiple anomenat Lemtrada. Després del canvi de nom i sense gaires modificacions, el fàrmac va a passar de costar al voltant de 400 euros a 7.000. Es tracta d'una pràctica habitual en les indústries farmacèutiques on es retiren els medicaments del mercat per més tard tornar-los a introduir amb un nom diferent i un preu molt superior.

Aquest és un exemple del que ocorre quan la salut de les persones és incorporada al mercat. Es tracta als medicament com si fossin un producte de consum qualsevol, en comptes de un bé públic del qual depèn la vida de moltes persones. Ja que el fet que un tractament eficaç, que pot ser produït a un preu raonable, es mantingui fora de l'abast de la majoria dels pacients afectats és un gran fracàs col·lectiu. Davant l'evidència científica que existeix sobre la influència que tenen les indústries farmacèutiques sobre els metges, una qüestió a plantejar-se seria si no seria més lògic prohibir aquestes relacions en lloc de simplement reconèixer els casos de conflictes d'interès com si fos aquesta la solució del problema.

6. CONCLUSIONS

Prostate cancer remains one of the leading causes of death in men in the Americas, some of these tumors progress to CRPC and CRPC metastatic ignoring the aggressive treatment applied against it. Hormone suppression therapy in prostate cancer causes a selective pressure on androgen-dependent tumours, which will have to adapt to the new situation and escape from it through one or more of the proposed mechanisms.

The molecular study of the prostate tumour in each patient is important in order to identify, in each case, the mechanism responsible of the progression under conditions of hormonal castration and, consequently, the selection of patients who will require a personalised treatment based on the mechanisms. Understanding molecular biology, which means knowing the mechanisms by which the prostate cancer progresses to CRPC, is one of the main therapeutic objectives.

In recent years, many therapeutic agents have been approved by the FDA to act against CRPC, mainly by acting on the synthesis of androgens, but resistances have been developed. Additional studies are needed to integrate them optimally and to study the most appropriate sequencing of these to anticipate and overcome the resistance mechanisms recently described.

Despite the progress so far, the lack of a curative therapy for CRPC points to the uncovered need, which stems from the progression of androgen dependence in castration resistance. The identification of therapeutic targets that regulate the proliferation and survival pathways that do not depend on RA, also represents an opportunity to improve the treatment of advanced prostate cancer. The success of treatment will depend on the focus given to the pathway followed by the prostate cancer in question.

7. BIBLIOGRAFIA

Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, P. W. (2014). *Molecular Biology of the Cell* (Sixth Edition). *Garland Science*.

National Cancer Institute. (2015). What Is Cancer? Differences between Cancer Cells and Normal Cells. *National Cancer Institute*, 1–7. Retrieved from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Salut, C. (2018). Càncer, 4–7. *Canal Salut*. Recuperat de: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer>

Torpy, J. M., Lynn, C., & Glass, R. M. (2018). Cáncer de Próstata. *Jama*, 300(20), 236. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-próstata/introducci3n>

Moore, D. F., Lin, Y., Lu-Yao, G. L., Shih, W., Albertsen, P. C., & Li, H. (2011). Impact of Comorbidity on Survival among Men with Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(10), 1335–1341. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.2330>

American Cancer Society. (2019). Cancer Facts & Figures. *American Cancer Society*. Retrieved from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>

Races, E., Huang, B., Jemal, A., Kruchko, C., Ostrom, Q., Sherman, R., Hsieh, M. (2019). Deluxe Data Quality Profile, *CINA* 3(504), 25–30. Retrieved from: https://www.naacr.org/wp-content/uploads/2019/03/CINA-Deluxe-DQP_SSFs-for-Prostate-cancer-2011-2015.pdf

Lavery, A., Kirby, R. S., & Chowdhury, S. (2016). Prostate cancer. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.10.001>

Chen, R. C., Basak, R., Meyer, A., Kuo, M., Carpenter, W. R., Agans, R. P. Usinger, D. S. (2018). Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA*, 317(11), 1141–1150. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1652.Association>

Sandblom, G., Varenhorst, E., Rosell, J., Löfman, O., & Carlsson, P. (2011). Randomised prostate cancer screening trial: 20 Year follow-up. *Bmj*, 342(7803), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1539>

Welch, H. G., & Albertsen, P. C. (2009). Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(19), 1325–1329. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp278>

Corcoran, N. M., Casey, R. G., Hong, M. K. H., Pedersen, J., Connolly, S., Peters, J., Goldenberg, S. L. (2012). The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume. *BJU International*, 110(1), 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10681.x>

Dolejsova, O., Kucera, R., Fuchsova, R., Topolcan, O., Svobodova, H., Hes, O., Hora, M. (2018). The ability of prostate health index (Phi) to predict gleason score in patients with prostate cancer and discriminate patients between gleason score 6 and gleason score higher than 6—a study on 320 patients after radical prostatectomy. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 17, 1–6. <https://doi.org/10.1177/1533033818787377>

Klotz, L., Zhang, L., Mamedov, A., Yamamoto, T., Vesprini, D., Sethukavalan, P. Jain, S. (2014). Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients with Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 33(3), 272–277. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.55.1192>

American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2018). Cáncer de próstata : Estadios y Grados, (M), *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. 1–6. Retrieved from: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pr%C3%B3stata/estadios-y-grados>

Liu, Q., Tong, D., Liu, G., Yi, Y., Xu, J., Yang, X., Jiang, J. (2018). A novel BRCA2 mutation in prostate cancer sensitive to combined radiotherapy and androgen deprivation therapy. *Cancer Biology and Therapy*, 19(8), 669–675. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1451278>

American Cancer Society (2016). Evaluación de las opciones de tratamiento del cáncer de próstata. *American Cancer Society* 5–7. Recuperat de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/tratamiento/evaluacion-de-las-opciones.html#referencias>

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

Hoang, D. T., Iczkowski, K. A., Kilari, D., See, W., & Nevalainen, M. T. (2016). Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms driving prostate cancer progression: Opportunities for therapeutic targeting from multiple angles. *Oncotarget*, 8(2), 3724–3745. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12554>

Gerhardt Attard, M., Chris Parker, F., Ros A Eeles, F., Prof Fritz Schröder, M., Scott A Tomlins, M., Ian Tannock, M., & Al., E. (2015). Prostate cancer. *The Lancet*. 387(10013), 1–35. Retrieved from: http://www.thailabonline.com/sec7ca_prostate.htm

Soria, A. M., Cardá, C. L., López, B., & Hernández, J. G. (2012). El cáncer de próstata resistente a castración. Mecanismos de progresión y nuevos tratamientos. *Revista Cubana de Urología*, Volumen 1. (2012), 1–16. Recuperat de: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/15/18>

Mas, A. G. (2017). El desenvolupament de l'androgen-independència en el Càncer de Pròstata. Una estratègia “darwiniana” a nivell molecular. (Estat del art), 32(3), 41–46. <https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.32.03.41>

Wadosky, K. M., & Koochekpour, S. (2016). Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Oncotarget*, 7(39). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10901>

Tamada, S., Iguchi, T., Kato, M., Asakawa, J., Kita, K., Yasuda, S., Nakatani, T. (2018). Time to progression to castration-resistant prostate cancer after commencing combined androgen blockade for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Oncotarget*, 9(97), 36966–36974. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26426>

Bremmer, F., Jarry, H., Unterkircher, V., Kaulfuss, S., Burfeind, P., Radzun, H.-J. Thelen, P. (2018). Testosterone metabolites inhibit proliferation of castration- and therapy-resistant prostate cancer. *Oncotarget*, 9(24), 16951–16961. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24763>

Steinkamp, M. P., O'Mahony, O. A., Brogley, M., Rehman, H., LaPensee, E. W., Dhanasekaran, S. Robins, D. M. (2009). Treatment-dependent androgen receptor mutations in prostate cancer

exploit multiple mechanisms to evade therapy. *Cancer Research*, 69(10), 4434–4442. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3605>

Stanbrough, M., Bubley, G. J., Ross, K., Golub, T. R., Rubin, M. A., Penning, T. M., Balk, S. P. (2006). Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Research*, 66(5), 2815–2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4000>

Kosaka, T., Miyajima, A., & Oya, M. (2014). Is DHT Production by α 5-Reductase Friend or Foe in Prostate Cancer? *Frontiers in Oncology*, 4(September), 4–7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00247>

Rodríguez, A. R. (2017). Prostate Cancer : Mortality and Impact of Second-Generation Androgen-Receptor Inhibitors Prostate Cancer : Mortality and Impact of Second-Generation Androgen-Receptor Inhibitors. Recuperat de: <https://www.tdx.cat/handle/10803/664195>

David, C., & Boinet, T. (2018). Hormone therapy for prostate cancer. *Actualites Pharmaceutiques*, 58(583), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.12.003>

Scarpato, K. R., & Albertsen, P. C. (2015). Prostate-Specific Antigen Screening Guidelines. *Prostate Cancer: Science and Clinical Practice: Second Edition*, 9, 111–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800077-9.00013-X>

Plácido, L. R. (n.d.). Valor de la Testosterona Libre en el Diagnóstico y Seguimiento del Cáncer de Próstata. Recuperat de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=120874>

Michaud, J. E., Billups, K. L., & Partin, A. W. (2015). Testosterone and prostate cancer: An evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Therapeutic Advances in Urology*, 7(6), 378–387. <https://doi.org/10.1177/1756287215597633>

Allan, C. A., Collins, V. R., Frydenberg, M., McLachlan, R. I., & Matthiesson, K. L. (2014). Androgen deprivation therapy complications. *Endocrine-Related Cancer*, 21(4), T119–T129. <https://doi.org/10.1530/erc-13-0467>

Waltering, K. K., Helenius, M. A., Sahu, B., Manni, V., Linja, M. J., Jänne, O. A., & Visakorpi, T. (2009). Increased expression of androgen receptor sensitizes prostate cancer cells to low levels of androgens. *Cancer Research*, 69(20), 8141–8149. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0919>

Urbanucci, A., Sahu, B., Seppälä, J., Larjo, A., Latonen, L. M., Waltering, K. K., Visakorpi, T. (2012). Overexpression of androgen receptor enhances the binding of the receptor to the chromatin in prostate cancer. *Oncogene*, 31(17), 2153–2163. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.401>

Karen E. K., Trevor. M. P., (2010). Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer, 21(5), 315–324. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.002.Partners>

Koochekpour, S. (2010). Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 12(5), 639–657. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.89>

Rutering, J., Ilmer, M., Recio, A., Coleman, M., Vykoukal, J., Alt, E., & Orleans, N. (2015). Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer, 5(6), 1–8. <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000305.Improved>

Balbas, M. D., Evans, M. J., Hosfield, D. J., Wongvipat, J., Arora, V. K., Watson, P. A., Sawyers, C. L. (2013). Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design. *ELife*, 2, 1–21. <https://doi.org/10.7554/elife.00499>

Korpai, M., Korn, J. M., Gao, X., Rakiec, D. P., Ruddy, D. A., Doshi, S., Zhu, P. (2013). An F876I mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (Enzalutamide). *Cancer Discovery*, 3(9), 1030–1043. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0142>

Brooke, G., & Bevan, C. (2009). The Role of Androgen Receptor Mutations in Prostate Cancer Progression. *Current Genomics*, 10(1), 18–25. <https://doi.org/10.2174/138920209787581307>

Changmeng, C., Steven. P. B. (2011). Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. *Endocrine-Related Cancer*, 18(3), 820–833. <https://doi.org/10.1016/j.cscda.2008.07.034.Inferences>

Liu, X., Han, W., Gulla, S., Simon, N. I., Gao, Y., Cai, C., Chen, S. (2015). Protein phosphatase 1 suppresses androgen receptor ubiquitylation and degradation. *Oncotarget*, 7(2). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6434>

Liang, M., Adisetiyo, H., Liu, X., Liu, R., Gill, P., Roy-Burman, P., Mulholland, D. J. (2015). Identification of androgen receptor splice variants in the pten deficient murine prostate cancer model. *PLoS ONE*, 10(7), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131232>

Shafi, A. A., Cox, M. B., & Weigel, N. L. (2013). Androgen receptor splice variants are resistant to inhibitors of Hsp90 and FKBP52, which alter androgen receptor activity and expression. 78(6), 548–554. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.12.013>

Wadosky, K. M., & Koochekpour, S. (2017). Androgen receptor splice variants and prostate cancer: From bench to bedside. *Oncotarget*, 8(11), 18550–18576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14537>

Lin, G. G., & Scott, J. G. (2008). Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocrine-Related Cancer*, 15(2), 130–134. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012.Investigations>

Vivek K. A., Emily S., Rajmohan M., Sumit K. S., J., Wongvipat¹, Minna D. B., Neel S., Ling C., Eleni E., C., & Logothetis, D., Z., and Charles L. S. (2013). Glucocorticoid Receptor Confers Resistance

to Anti-Androgens by Bypassing Androgen Receptor Blockade, 155(6), 1309–1322. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.182.doi>

Chang, H. H., Chen, B. Y., Wu, C. Y., Tsao, Z. J., Chen, Y. Y., Chang, C. P., Lin, D. P. C. (2011). Hedgehog overexpression leads to the formation of prostate cancer stem cells with metastatic property irrespective of androgen receptor expression in the mouse model. *Journal of Biomedical Science*, 18(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-18-6>

Rajasekhar, V. K., Studer, L., Gerald, W., Socci, N. D., & Scher, H. I. (2011). Tumour-initiating stem-like cells in human prostate cancer exhibit increased NF- κ B signalling. *Nature Communications*, 2(1), 113–166. <https://doi.org/10.1038/ncomms1159>

Qu, D., Dean, G. T. (2015). Androgen Receptor and Prostate Cancer Stem Cells: Biological Mechanisms and Clinical Implications, 40(4), 1291–1296. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823da96d.Hydrogen>

Zhang, D., Park, D., Zhong, Y., Lu, Y., Rycaj, K., Gong, S., Tang, D. G. (2016). Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nature Communications*, 7, 1–15. <https://doi.org/10.1038/ncomms10798>

Jonathan, I. E., Mahul, B., A., Himisha, B., Tamara L., L., Juan-Miguel M., Victor E., R., Brian D., R., Patricia, T., and Mark A., R., (2014). Proposed Morphologic Classification of Prostate Cancer With Neuroendocrine Differentiation. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 37(2), 171–180. <https://doi.org/10.1007/s40846-016-0196-y>

Franco, R., Chieffi, P., Perdonà, S., Facchini, G., & Caraglia, M. (2013). Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Prostate Cancer: Shifting from Morphology to Biology*, 15(3), 87–109. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7149-9_5

Hoof, P., Tsai-Nguyen, G., Paulson, S., Syed, A., & Mora, A. (2016). Neuroendocrine carcinoma of the prostate gland. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 29(1), 68–69. Retrieved from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26722176%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4677861>

Chang, A. J., Autio, K. A., Roach, M., & Scher, H. I. (2014). High-risk prostate cancer-Classification and therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(6), 308–323. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>

Sartor, O., & Gillessen, S. (2014). Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*, 16(3), 426. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.126378>

Cianferotti, L., Bertoldo, F., Carini, M., Kanis, J. A., Lapini, A., Longo, N., Brandi, M. L. (2017). The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget*, 8(43), 75646–75663. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17980>

Faiena, I., Kim, S., Farber, N., Kwon, Y. S., Shinder, B., Patel, N., Kim, I. Y. (2017). Predicting clinically significant prostate cancer based on pre-operative patient profile and serum biomarkers. *Oncotarget*, 8(65), 109783–109790. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21297>

Lara, P. N., Jones, J. A., Taplin, M. E., Burch, P. A., Berry, D., Ph, D., Crawford, E. D. (2010). Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer, 1513–1520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318>

Bianchini, D., Zivi, A., Sandhu, S., & de Bono, J. S. (2010). Horizon scanning for novel therapeutics for the treatment of prostate cancer. *Annals of Oncology*, 21(SUPPL. 7), 20–21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq369>

Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., Sullivan, J. M. O., Fosså, S. D., Wiechno, P. (2013). Benefit without changing classes ? Alpha Emitter Radium- and Survival in Metastatic Prostate Cancer, 1–4. doi: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755)

Institut Català d'Oncologia. (2015). Icopraxi pel tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata. *Institut Català d'Oncologia* Recuperat de: http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPraxis_prostata_catala-versiA-complerta.pdf

Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J., Hussain, M., Adam, S. (2018). American Urological Association (AUA) Guideline American Urological Association Castration - Resistant Prostate Cancer, (May), 1–23. Retrieved from: <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-guideline>

Demichelis, F., Goodall, J., Casiraghi, N., Attard, G., Casadio, V., Amadori, D., Rescigno, P. (2015). Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Science Translational Medicine*, 7(312), 312re10-312re10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac9511>

Fenton, J. J., Weyrich, M. S., Durbin, S., Liu, Y., Bang, H., & Melnikow, J. (2018). Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer evidence report and systematic review for the use preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(18), 1914–1931. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3712>

Wyatt, A. W., Azad, A. A., Volik, S. V., Annala, M., Beja, K., McConeghy, B., Chi, K. N. (2016). Genomic alterations in cell-free DNA and enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncology*, 2(12), 1598–1606. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0494>

Scher, H. I., Lu, D., Schreiber, N. A., Louw, J., Graf, R. P., Vargas, H. A., Dittamore, R. (2016). Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncology*, 2(11), 1441–1449. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1828>

Li, Y., Xie, N., Gleave, M. E., Rennie, P. S., & Dong, X. (2015). AR-v7 protein expression is regulated by protein kinase and phosphatase. *Oncotarget*, 6(32).
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.5608>

Attard, G., Richards, J., & De Bono, J. S. (2011). New strategies in metastatic prostate cancer: Targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clinical Cancer Research*, 17(7), 1649–1657.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0567>

Estellés, D. L. (2017). Nuevos fármacos en investigación en cáncer de prostata. Recuperat de:
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/11_Dr_Lorente.pdf

Pinto, T. (2018). Una farmacéutica cuadruplica el precio de un antibiótico esencial y reaviva el debate sobre los excesos del mercado, 1–5. Recuperat de:
https://www.eldiario.es/sociedad/farmaceuticas-subidas_de_precio-especulacion_0_815418843.html