
Cáncer de próstata y apoptosis.

Adriana Mayora¹ y Francisco Arvelo^{2,3}.

¹Postgrado de Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela.

²Centro de Biociencias, Fundación IDEA. Valle de Sartenejas, Baruta.

³Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: próstata, cáncer, andrógeno, hormona, apoptosis, hormona-resistencia.

Resumen. El cáncer de próstata presenta una progresión andrógeno-dependiente mediada por el receptor de andrógeno (AR), por lo que el bloqueo androgénico es la terapia estándar para su tratamiento en estado avanzado. Sin embargo, a pesar de una sensibilidad inicial, estos cánceres usualmente evolucionan hacia un estado hormono-resistente. Esta resistencia puede ser debida a una amplificación del gen AR, a sus mutaciones y al aumento en la expresión de proteínas co-activadoras. Igualmente, el receptor AR puede permanecer activo, independientemente de la fijación del ligando por fosforilación de factores de crecimiento y de citosinas. Adicionalmente, hay otras posibles vías independientes del receptor AR, como lo ejemplifica la adquisición del fenotipo neuroendocrino. En esta revisión se examinan tanto los mecanismos moleculares involucrados en la progresión del cáncer de próstata así como la forma en que sus células evaden la apoptosis.

Prostate Cancer and Apoptosis.

Invest Clin 2011; 52(4): 376 - 396

Key words: prostate, cancer, androgen, hormone, apoptosis, hormone resistant.

Abstract. Prostate cancer presents an androgen-dependent growth mediated by the androgen receptor (AR). Androgen pathway blockage is the standard therapy for the treatment of prostate cancer at an advanced stage. In spite of an initial sensitivity, prostate cancer usually becomes refractory to hormone treatment. This resistance can be due to the amplification of the AR gene, AR mutations and the increase in co-activator protein expression. Likewise, growth factors and cytokines can induce AR phosphorylation, independently of ligand fixation. Moreover, there are other AR-independent pathways,

such as the acquisition of the neuroendocrine phenotype. In this review, we examine the molecular mechanisms that are involved in the progression of prostate cancer, as well as the ways its cells evade apoptosis.

Recibido: 21-10-2010 Aceptado 12-05-2011

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una neoplasia maligna que se presenta usualmente en edades avanzadas cuya frecuencia se incrementa de forma rápida después de los 50 años. En la última década su incidencia ha aumentado dramáticamente, constituyendo ya la segunda causa de morbilidad por cáncer en los países occidentales (1). Este incremento se debe a varios factores, entre los cuales se deben considerar, tanto un marcado incremento en la vida media de los hombres, como un mejor y más rápido diagnóstico debido a la introducción de la prueba del antígeno prostático (PSA) (1), que permite identificar clínicamente más casos tanto asintomáticos como en fases más tempranas de la enfermedad. A pesar de su éxito, el PSA tiene alta inespecificidad, lo cual hace que muchos pacientes sufran biopsias o tratamientos innecesarios (2). Por tal razón se requiere una metodología más específica que permita hacer un diagnóstico más exacto, utilizando para ello algunos de los marcadores que ya han sido detectados en varios estadios del cáncer de próstata. Actualmente, se están estudiando los siguientes marcadores presentes en la orina: peptidasa-2 relacionada con la calicreína (KLK2); el antígeno prostático incipiente (EPCA); el antígeno prostático 3 (PCA3); el hepsin o antígeno prostático de las células madre y la alpha-methylacyl-CoA (AMACR). Es innegable que el uso de una combinación de marcadores determina una mejor capacidad para la detección de la enfermedad (3).

El cáncer de próstata está asociado con el envejecimiento y la edad; de cada

tres casos que se diagnostican, dos son hombres mayores de 65 años (4). En las últimas décadas ha habido un envejecimiento de la población y como lo están demostrando los hechos, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado aun más en los próximos años, tanto más si se considera que en las autopsias realizadas en hombres de más de 80 años, un 60-70% de ellas muestran evidencias de tumor prostático (5). La incidencia de esta patología varía mundialmente; es mayor en los Estados Unidos, Canadá y Escandinavia y baja en China, Japón y otras parte de Asia (6). Estas diferencias tal vez sean debidas a variaciones en su distribución de acuerdo con susceptibilidad genética, raza, hábitos tanto sexuales como alimentarios, región geográfica y tipos de contaminantes. La etiología real es desconocida, hasta ahora se considera multifactorial y los factores de riesgo más estudiados son hormonales, sexuales y reproductivos, así como estilo de vida, ocupación, historia familiar y hábitos dietéticos.

En Venezuela el cáncer de próstata mantenía, entre 1960 y 1980, un ascenso moderado, pero a partir de 1990 ha mostrado un crecimiento rápido que lo ha llevado a la primera posición como causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en los hombres, superando ampliamente, en el último quinquenio, al cáncer de pulmón. En lo que respecta a la tasa de mortalidad promedio, en el quinquenio 2001-2005, el cáncer de próstata ocupó, la primera posición en el estado Trujillo, con una tasa de 44,9 casos por cada 100.000 varones, seguido por el estado Monagas con 42,1 y Guárico con 41,9. El promedio nacional es de 31 y los estados con tasas menores son Portuguesa,

con 18,4; Delta Amacuro con 20,2 y Amazonas con 22,1 (7).

Los pacientes con cáncer de próstata usualmente son tratados mediante terapias hormonales, ya sea supresión por orquiectomía, bloqueo androgénico completo, antiandrógenos o análogos de la LH-RH. La duración de la respuesta al tratamiento es de 12 a 18 meses, después de lo cual, de no haber remisión completa, el tumor puede progresar de nuevo y las opciones terapéuticas serán entonces escasas. Cuando se produce la castración, ya sea física o química, la célula inicialmente hormono-sensible experimenta un fenómeno de apoptosis, pero desgraciadamente, no todas las células que componen el tumor sufren este fenómeno. Algunas de ellas quedan silentes, mientras que otras continúan desarrollándose, debido a que se activan otras vías intracelulares que permiten a la célula seguir creciendo y seguir desarrollándose (8).

En los últimos años se ha intentado clasificar los tumores de próstata en función de la sensibilidad a los andrógenos y así tenemos: 1) los andrógeno-dependientes, que precisan de los andrógenos para seguir creciendo; 2) los andrógeno-sensibles, que son aquellos que al eliminarse los andrógenos disminuyen su crecimiento, pero sus células no mueren; 3) los andrógeno-independientes, que crecen de forma independiente de la exposición o no a los andrógenos. Las células malignas de estos tumores, de no poderse controlar, serán las que en definitiva llevarán a la muerte de los pacientes.

A pesar de los grandes avances hechos hasta el presente en torno al cáncer de próstata, desde el punto de vista molecular, es poco lo que se conoce sobre su iniciación y desarrollo. La característica más distintiva del avance hacia el cáncer de próstata andrógeno-independiente, es el desarrollo de nuevos fenotipos resistentes a la apoptosis (9). Aunque la maquinaria necesaria pa-

ra hacer que se lleve a cabo este fenómeno fundamental está presente en estas células, pero la incapacidad de sufrir la muerte celular resulta de alteraciones moleculares en las vías de señalización de iniciación de la apoptosis o de los efectores iniciales (10). Al ser el cáncer de próstata un problema prioritario de salud, este trabajo tiene singular importancia al tener como objetivo hacer una revisión de los mecanismos moleculares en la desregulación de las vías de señalización que hacen insensibles a las células del cáncer de próstata a la apoptosis.

APOPTOSIS Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

La apoptosis, muerte celular programada, representa un mecanismo mediante el cual se regula una serie de funciones tales como la morfogénesis, la proliferación y el control del número de células en los organismos multicelulares, así como la eliminación de células que presentan alteraciones o daño a nivel genético (11). La apoptosis se puede expresar por dos vías: una extrínseca y otra intrínseca. La primera se inicia por la interacción de los receptores de la muerte como FasR o TNF-R1 con sus respectivos ligandos. Esta unión produce una agrupación de los receptores que estimula la formación de agregados procaspasa-8 por medio de moléculas adaptadoras, ocasionando así su coactivación proteolítica. De esta forma, la caspasa 8 activa la caspasa 3, iniciándose así el programa de muerte celular (12). La segunda vía es dependiente de señales tanto intracelulares como extracelulares, tales como citotoxicidad, estrés oxidativo o daños al ADN. En estas intervienen numerosas proteínas apoptóticas, tales como citocromo C, AIF, SMAC/DIABLO, entre otras. La regulación de esta vía se da por los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2, los cuales inducen o reprimen la liberación de estos factores al citoplasma. Ambas vías

están reguladas por las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAPs), cuya función es inhibir diferentes caspasas (13).

El proceso celular que contribuye a la aparición de una neoplasia y su progresión es caracterizada por una autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a señales inhibitorias de crecimiento, evasión de la apoptosis, ilimitado potencial replicativo, infiltración y metástasis. Así, la activación de la vía proliferativa e inhibición de la vía pro-apoptótica permite el crecimiento incontrolado de las células (14).

RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

La acción de los andrógenos está mediada por una proteína específica: el receptor de andrógenos (AR), el cual es codificado por un gen de copia única situado en el cromosoma X humano. Es un factor crítico en el funcionamiento y diferenciación de la próstata normal, así como también en el crecimiento y supervivencia del cáncer en esta glándula. Hay que destacar que la señalización aportada por los andrógenos a través del receptor juega un papel muy importante en el desarrollo del cáncer prostático (15,16). El receptor AR es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides, retinoides, vitamina D3 y hormonas de la tiroides (17), el cual posee diferentes dominios: a) un dominio aminoterminal de transactivación; b) un dominio de fijación al ADN que contiene dos átomos de Zn que interactúan con dos secuencias específicas, denominadas elementos de respuesta a andrógenos (HRE), situados sobre la región promotora de los genes andrógeno-dependientes; c) un dominio de fijación al ligando en la región carboxilo terminal; d) un sitio de unión o "bisagra" entre el sitio de unión al ligando y el sitio de unión al ADN. El dominio N-terminal contiene una función de transactivación andrógeno-independiente denominada AF1.

El dominio de fijación al ligando, comparte su secuencia de aminoácidos con otra función de transactivación andrógeno-dependiente denominada AF2 (18). En el hombre más del 95% de los andrógenos circulantes está fijado con una alta afinidad, a una betaglobulina plasmática, la globulina de unión testosterona-estradiol (TEBG) y a la albúmina. Solo la fracción libre del andrógeno, la cual representa apenas el 3% del total, puede ser convertida en dihidrotestosterona (DHT) mediante la enzima 5- α -reductasa. El complejo DHT-RA es más estable que el complejo testosterona-RA, ya que DHT es el metabolito por el cual el receptor RA presenta la más fuerte afinidad. Esto hace que la próstata contenga muy poca testosterona en comparación con la DHT. En ausencia de andrógeno, con el fin de mantener el receptor RA en una posición capaz de fijar su ligando, el mismo se encuentra asociado con el complejo de proteínas de choque térmico HSP90 (19).

La fijación de los andrógenos conduce a un cambio de conformación del receptor con la consecuente disociación de las proteínas HSP90 y su fosforilación. El complejo RA-DHT junto con las proteínas coactivadoras, activa la transcripción de genes andrógenos inducibles (18,20). Un 95% de los andrógenos es secretado por las células de Leydig en los testículos y un 5% por las glándulas suprarrenales. En el hombre, contrario a otras especies, las glándulas suprarrenales secretan cantidades importantes de esteroides inactivos, tales como la dehidro-epiandrosterona (DHEA), la dehidro-epiandrosterona sulfatada (DHEA-S) y la androstenediona. Existe un sistema enzimático que a partir de un mecanismo intracrina, permite la síntesis local de DHT a partir de estos esteroides inactivos (21).

Las alteraciones de la función y expresión del receptor AR, en el cáncer de próstata, se diferencian en que hay una considerable heterogeneidad de su expresión en las

primeras etapas de desarrollo del cáncer prostático, en tanto que el mismo se expresa de forma más específica en las formas avanzadas del tumor; en algunos casos ello es producto de eventos de amplificación. Es también factible que otras vías de señalización puedan actuar para influir en la función de este receptor (18), siendo también conocido que el mismo raramente se encuentra mutado en los estadios temprano de la enfermedad, con un porcentaje de aproximadamente el 8%. Por otra parte, en un alto porcentaje de pacientes en los que se observó un fracaso de la ablación de andrógenos, los tumores obtenidos de ellos mostraron sobre-expresión del receptor AR, con un 30% asociado a un mecanismo de amplificación (22) y otro 30%, que presentó mutaciones en receptor eran todos tumores metastáticos (23). El receptor AR puede ser activado a través de varios mecanismos, que pueden ser divididos en tres categorías: a) hipersensibilidad del receptor AR por amplificación, mutaciones o incremento sistémico de los niveles de andrógenos; b) activación común del receptor por mutación o alteración de co-reguladores; c) activación del receptor por vías alternativas, tales como factores de crecimiento, receptor tirosina-quinasa o Akt (15).

En adición a estas alteraciones, factores solubles que median la comunicación entre las células tumorales de la próstata y su microambiente pueden incrementar la proliferación de las células malignas en un ambiente libre de andrógenos. Ha sido postulado que factores de crecimiento, normalmente expresados por las células del estroma, tales como el factor de crecimiento de insulina (IGF-1); el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) pueden estimular la proliferación de las células epiteliales y activar al receptor AR en ausencia de andrógenos (24-26). La tirosina-quinasa HER-2/neu también podría activar el AR en

ausencia de andrógeno a través de la proteína quinasa MAPK. Se ha observado que inhibidores de MAPK quinasa disminuyen la activación de AR mediada por HER-2/neu (27).

CITOSINAS IL-6 E IL-4

Estas citosinas, como ya se ha establecido, juegan un papel muy importante en la regulación de la hematopoyesis, inflamación, metabolismo óseo y desarrollo neuronal (28). Una gran variedad de tumores sólidos produce la IL6 *in vivo* e *in vitro* de manera constitutiva y su tasa sérica es muy elevada en los pacientes con cáncer de próstata hormono-resistente. La citosina IL6 *in vitro* activa el receptor RA de forma independiente de su fijación al ligando, y de manera sinérgica, con concentraciones muy bajas del andrógeno sintético metiltrienolona (29).

Con las células de la línea LNCaP se demostró que la IL6 aumenta la fosforilación de una MAPK que activa, a su vez, por fosforilación, el dominio N-terminal del RA a través de un mecanismo de traducción de señal, dependiente de las vías de traducción MAPK y STAT3 e independiente de la fijación del ligando (30). Por otra parte, la IL-4, producida por las células T, mastocitos y basófilos, tiene efectos biológicos sobre numerosas células inmunitarias para la regulación en la inflamación. Ejerce sus funciones de activación por la fosforilación de su receptor IL-4 α , el cual provoca la fosforilación de numerosas quinasas asociadas al receptor, sobre todo las tirosina-quinasa jak1, jak2 y jak3 y las proteínas que constituyen el sustrato para los receptores de la insulina, tanto IRS1 como IRS2, necesarias para la inducción de la señal (31). Los estudios han demostrado que la tasa de la citosina IL-4 se encuentra elevada significativamente en el cáncer de próstata hormono-resistente en comparación con el hormo-

na-sensible, lo que está directamente correlacionado con la elevación del PSA. La IL-4 aumenta la expresión de PSA por activación del RA a través del complejo Akt/PI3K en la línea celular LNCaP (32).

FAMILIA DE PROTEÍNAS Bcl-2

La familia Bcl-2 comprende un grupo de proteínas altamente conservadas compuesto por moléculas proapoptóticas y antiapoptóticas (33). La relación entre las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas forma una compleja red que regula el destino de la célula, y puede determinar la susceptibilidad de esta por las señales de la muerte (34). La expresión de Bcl-2 es detectada en células epiteliales bajo la condición de privación de andrógenos, sin embargo no se expresa en células epiteliales secretoras andrógeno-sensitivas. Se ha encontrado una alta expresión en los niveles del proto-oncogene Bcl-2 en algunos tipos de cáncer, incluido el cáncer de próstata (35). Varios miembros de esta familia están involucrados tanto en el desarrollo del fenotipo andrógeno-independiente como la resistencia a la apoptosis por parte de las células malignas del cáncer de próstata.

La proteína Bcl-2 se encuentra sobre-regulada después de la privación de andrógenos, sin embargo está expresada en un 70% de tumores no dependiente de andrógenos (36). Los niveles de expresión de Bcl-2 están correlacionados con la progresión del cáncer de próstata porque facilitan que las células malignas sobrevivan en un ambiente de privación de andrógeno. También, juegan un papel importante en la progresión del tumor al incrementar la resistencia a la quimioterapia y radioterapia. El 55% de los pacientes con cáncer de próstata sobre expresan la Bcl-2, habiéndose observado que una vez tratados con radioterapia muestran una pobre respuesta terapéutica comparados con pacientes que no so-

bre expresan esta proteína antiapoptótica (37). Esto sugiere que una disminución en la regulación de Bcl-2 puede aumentar el efecto de la radio y quimioterapia en las células malignas. Esta proteína, al ser antiapoptótica, podría ser un blanco terapéutico, ya que sería factible utilizar oligonucleótidos antisentido Bcl-2 en el tratamiento de este tipo de tumor (38).

La Bcl-xL es otra proteína antiapoptótica que se comporta de una manera similar en muchos aspectos a la Bcl-2, encontrándose sobre-expresada en tumores de próstata de alto grado de malignidad y asociados al fenotipo refractario. Aparte de esto, la heterodimerización de Bcl-xL con Bax y Bak está presente en carcinomas de alto grado de malignidad, lo cual sugiere un mecanismo de resistencia que bloquea la apoptosis y facilita la progresión tumoral (39). La sobre expresión de Bax en AR positivo induce la apoptosis en células del cáncer de próstata, situación que no ocurre con AR negativo (40). Estos estudios sugieren el papel que desempeñan los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 en la regulación de la apoptosis en el cáncer de próstata; además pueden servir como una alternativa terapéutica a través de Bax o Bak, en el tratamiento de este cáncer en particular.

Por otra parte, el tratamiento de células de un carcinoma prostático con péptidos semejantes al dominio proapoptótico BH-3, que se une a Bcl-2, pudiera neutralizar su efecto antiapoptótico con la disminución de la interacción Bak-Bcl-2, y el correspondiente aumento de la apoptosis (41,42). Sobre-expresión de la proteína Bcl-2, combinada con la pérdida de un supresor, como p53/Rb o PTEN/NKX ha sido fuertemente implicado en el fenotipo andrógeno-independiente (43).

La proteína proapoptótica BAD, que pertenece a la familia Bcl-2, en un modelo xenógrafo de cáncer de próstata se encuentra sobre-expresada, provocando un aumen-

to en el crecimiento tumoral, mientras que una disminución de su expresión causada por shRNA –un ARN que interfiere con la expresión de un gen específico–, inhibe el crecimiento tumoral. Estos resultados sugieren que un incremento en la expresión de BAD resulta en una ventaja proliferativa en el cáncer de próstata, mientras que la desfosforilización de BAD hace sensibles a las células tumorales de este cáncer a sufrir la apoptosis (44).

PROTEÍNAS IAPs, INHIBIDORAS DE LA APOPTOSIS

Las proteínas inhibidoras de la apoptosis IAPs están involucradas en el bloqueo de la cascada de las caspasas, habiéndose identificado ocho en humanos, entre ellas XIAP, cIAP1, cIAP2, NAIP y survivina (45, 46). Los pacientes con cáncer avanzado de próstata presentan una alta expresión de IAP, como lo han demostrado los estudios inmunohistoquímicos, con los cuales se han observado alteraciones en la expresión de cIAP1, cIAP, XIAP y survivina en el tejido maligno, al compararlo con el epitelio normal la próstata (47, 48). Han sido encontrados altos niveles de survivina en las líneas celulares andrógeno-independientes DU145 y PC3 en comparación con líneas celulares andrógeno-dependientes LNCaP (49). Por otra parte, la disminución en la regulación de la survivina, indujo la apoptosis en la línea celular DU145 por agentes antitumorales tales como docetaxel y etoposido. La survivina, también participa en la resistencia al paclitaxel y la flutamida en el tratamiento del cáncer de próstata tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos resultados sugieren que la inhibición de la survivina puede incrementar la sensibilidad a la apoptosis en el cáncer de próstata (50,51) Por otra parte, las células circulantes del cáncer de próstata humano presentan alta expresión de XIAP contribuyendo a la resistencia a la apopto-

sis inducida por el desprendimiento celular, lo que sugiere un incremento en el potencial metastásico (52).

FACTORES POR VÍA EXTRÍNSECA

Hay varios factores que por vía extrínseca actúan en todos estos mecanismos que se vienen describiendo y que muestran lo compleja que es la historia natural del cáncer de próstata:

a) Receptores de muerte

La vía extrínseca es iniciada por la activación de la familia de los receptores llamados “receptores de muerte”, los TNF-R, que incluyen Fas/CD95, TNF α y TRAIL. Dependiendo del tipo de célula y de la clase de señal, estos receptores pueden regular la proliferación, sobrevivencia y diferenciación o muerte celular. Los receptores de la familia TNF-R son activados por un grupo de ligandos estructuralmente relacionados con la familia TNF (53). Su expresión varía entre diferentes tipos de células, a menudo no está regulado o incluso ausente en las células malignas, como en el caso del cáncer de próstata, donde se han encontrado mutaciones y deleciones de TRAIL-R1 y TRAIL-R2 (54). La señalización por receptores de la muerte celular, puede ser regulada negativamente por proteínas asociadas a su dominio citoplasmático, tal como la proteína FLIP, inhibidora de la caspasa 8, la cual se encuentra altamente expresada en muchos tipos de cáncer. En un modelo xenógrafo, utilizando la línea celular LNCaP en ratones castrados, se encontró que la sobre expresión de FLIP acelera la transición hacia un crecimiento andrógeno-independiente, con la consiguiente inhibición de la apoptosis. (55).

b) Ligando Fas

El ligando Fas (FasL), se une a su receptor Fas ocasionando su trimerización e

iniciando la apoptosis. Se han encontrado elevados niveles de expresión de Fas y FasL en los adenocarcinomas prostáticos, lo cual ha sido evidenciado al compararlos con las células normales de la próstata (56). Por otra parte, se ha observado una disminución o pérdida total de la expresión de Fas en los tumores de próstata al compararlos con el tejido normal, disminución que parece ser un evento temprano en este tipo de cáncer (57). Las líneas celulares de cáncer de próstata obtenidas del tumor de origen presentaron ser sensibles a Fas comparadas a líneas celulares obtenidas de metástasis, que expresaron un fenotipo resistente (58).

c) Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α /TRAIL)

El factor TNF α es una citosina involucrada en procesos tales como la inmunidad, inflamación, sobrevivencia, apoptosis etc., siendo un heterodímero que actúa a través de dos receptores diferentes: TNF-R1 y TNF-R2. Estos dos receptores son expresados de forma extendida y están presentes en casi todas las células humanas. Adicionalmente, se debe señalar que la respuesta a TNF α depende del estado fisiológico de la célula (59).

Las células de la línea celular LNCaP andrógeno-dependientes, fueron sensibles al factor TNF α y por consiguiente a sufrir apoptosis, mientras que en la línea PC3 andrógeno independiente, sus células fueron resistentes a la apoptosis, pensándose que esta resistencia es mediada a través de la vía NF-kB (60). El factor TNF α puede activar al NF-kB a través de un mecanismo que involucra la activación del complejo PI3K/AKT, como se observa con el crecimiento en ausencia de andrógenos de las células LNCaP, cuya activación de PI3K/AKT por TNF α incrementa la expresión de Bcl-2 con la consiguiente inhibición de la apoptosis (61, 62). Otro factor, el TRAIL, también llamado ligando apo-2 (Apo-2L), es otro

miembro de la familia TNF que ha sido considerado como un potente agente antitumoral. Este factor puede interactuar con cuatro receptores celulares, pero solamente dos de ellos, el DR4 y el DR5, contienen dominios citoplasmáticos e inducen la apoptosis (63). El factor TRAIL se caracteriza por su capacidad diferencial de eliminar las células tumorales sin afectar las células normales. Sin embargo, algunos tipos de células cancerosas son resistentes al TRAIL en la inducción de la apoptosis y alguna otras se vuelven resistentes a exposiciones repetidas a un agente antitumoral. Esta resistencia puede ser superada por co-tratamiento con agentes sensibilizantes, tales como drogas antitumorales, que incrementan el potencial terapéutico de factor TRAIL en el tratamiento de cáncer de próstata (64,65). El mecanismo a través del cual este factor induce la apoptosis es mediado a través de las caspasas, independientemente de la maquinaria apoptótica de la mitocondria (66). Las células de la línea celular PC3 fueron protegidas de la apoptosis mediada por TRAIL por la sobreexpresión de la proteína Bcl-2, la cual inhibe la activación de caspasas (67).

d) Proteína p53

La proteína p53, regulador transcripcional que actúa como freno en el punto de control G1/S, interviene en múltiples funciones tales como la activación de la detención del ciclo celular, senescencia, diferenciación y apoptosis. Bajo condiciones normales, esta proteína es mantenida en bajos niveles, con una vida media de aproximadamente 5 a 10 minutos, por ubiquitización y degradación. Cuando es activada por inhibición de su degradación, se acumula en el núcleo y activa la transcripción de diferentes genes (68). La pérdida y la alteración de la p53 se ha observado en muchos tipos de cánceres humanos, como ocurre con el cáncer de próstata, en el cual ha sido reporta-

da una alta y variable frecuencia de mutaciones de esta proteína. Clínicamente, en estadios iniciales de este cáncer, se ha reportado que no hay o son poco frecuentes las mutaciones, mientras que en las metástasis de tumores andrógeno-independientes, la frecuencia de mutaciones es alta, existiendo una correlación entre la metástasis y la expresión de p53, lo cual indica que esta proteína es más importante para la progresión, que para la iniciación del cáncer. Una célula que tenga el ADN dañado y no pueda repararlo, es dirigida por la p53 a entrar en senescencia o sufrir apoptosis.

Por otra parte, la existencia de mutaciones de p53 puede ser indicativa de la resistencia a la radioterapia o al tratamiento sistémico (69, 70); la acumulación de esta proteína en el núcleo se relaciona con un mal pronóstico de la enfermedad. Usar la proteína p53 como blanco terapéutico presenta limitaciones clínicas debido a la heterogeneidad de expresión entre los diferentes pacientes (71, 72). Los andrógenos muestran tener influencia negativa en la expresión de p53 al afectar la señalización por andrógenos, ya que son necesarios niveles fisiológicos de esta proteína para un efecto protector sobre el AR, mientras que la sobreexpresión de la misma bloquea la señalización por andrógenos. En el cáncer de próstata andrógeno-dependiente, el crecimiento es totalmente dependiente del balance entre AR y p53, en tanto que la disrupción de este balance puede tener un papel muy importante en la progresión de esta patología (73).

Uno de los mayores reguladores de la p53 es la ubiquitin E3 ligasa MDM2. En las células normales la expresión del MDM2, el proto-oncogen Mdm-2, codifica una proteína que actúa uniéndose e inactivando las proteínas codificadas por los genes supresores de tumores p53 y retinoblastoma. Probablemente, el Mdm-2 actúa interfiriendo tanto en la inhibición del ciclo celular

como en la inducción de la apoptosis por la proteína, la cual es débil y permite su activación después del daño en el ADN. Sin embargo, se ha observado que en el cáncer humano, incluido el cáncer de próstata, hay una elevada expresión Mdm-2, la cual está asociada a un mal pronóstico (74).

La presencia de daños en el ADN es detectada por varias proteínas, entre ellas una proteína quinasa que fosforila a p53, cuya forma fosforilada es un factor de transcripción que induce la expresión de algunos genes y reprime la de otros. Entre estas proteínas, cuya expresión aumenta, se destaca la p21, la cual es un inhibidor de los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina E-CDK2. La p21 bloquea el ciclo celular en la transición G₁-S y además puede unirse al antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), una subunidad de la DNA-polimerasa δ ; quizás así inhibe directamente la síntesis de DNA (75). La delección de p21^{Waf1/Cip1} presenta la particularidad de abolir la habilidad de la p53 para inducir el arresto del ciclo celular. Aunque son raras las mutaciones del gen p21 en los cánceres humanos, se han reportado mutaciones de este gen en cáncer de próstata, gen que también puede ser regulado por diferentes factores, entre ellos los andrógenos (76). La sobreexpresión de la p21 se puede correlacionar con la resistencia a la radioterapia después de una prostatectomía radical con desarrollo posterior de cáncer de próstata refractario (77).

e) Proteína Par-4

La proteína para la respuesta de la apoptosis de la próstata (Par-4), correlacionada con la inhibición del crecimiento y la apoptosis, interactúa con la proteína del tumor de Wilm's 1 (WT1) induciendo una desregulación transcripcional en la expresión del gen Bel-2. Esta proteína también inhibe la actividad de las kinasas PKC, NF-kB, MAPKS, ERK1 y ERK2, así como también las IAPs. La proteína Par-4 es ex-

presada en diferentes tejidos de mamíferos y en varias líneas celulares malignas y su sobre-expresión induce la apoptosis, no ocurriendo lo mismo con las células normales (78, 79). Esta última proteína ha sido sugerida como supresora de tumores por los resultados obtenidos con ratones atímicos propensos a desarrollar espontáneamente o en respuesta a tratamiento con carcinógenos, tumores de endometrio y próstata (80). En los tumores humanos se encontró una correlación inversa entre Par-4 y la expresión de Bel-2 tanto en el epitelio secretor de tumores benignos como maligno, bien sean primarios o metastásicos (81). Por otra parte, en las líneas celulares malignas de próstata andrógeno-independiente PC3 y DU145, las proteínas Par-4 inducen la apoptosis, pero no en línea celular andrógeno-sensibles LNCaP, estando esto correlacionado con la activación vía Fas e inhibición de NFκB (82). Las proteínas Par-4 presentan también la función de co-activadores de AR, incrementando la expresión de la proteína antiapoptótica c-FLIP en las células LNCaP AR positivas, pero no en células LNCaP AR negativas, promoviendo por lo tanto la supervivencia de las células (83)

ALTERACIÓN DE OTROS MECANISMOS DE TRADUCCIÓN

Otros mecanismos de traducción están alterados en la progresión del cáncer, estando también implicados en el cáncer de próstata, sobre todo en la evasión de la apoptosis.

1) Señal de traducción MAPKS

Las quinasas activadoras mitogénicas (MAPKS) son importante mediadores de las señales de traducción, y juegan un papel en la regulación de muchos procesos celulares. Estas quinasas serina/treonina son fosforiladas y activadas por diversos factores, tales como citosinas, factores de crecimiento y

estrés ambiental. Las tres principales vías de las MAPK estudiadas son: ERKs, c-Jun N-terminal y p38 MAPKs, siendo la vía ERKs la implicada en el crecimiento, diferenciación y desarrollo, mientras que JNK y p38 MAPKs están involucradas en la inflamación, apoptosis, crecimiento y diferenciación celular (84). Se ha evidenciado una pérdida de la capacidad de activación en ERK en estado tardío de los tumores en células andrógeno-independientes, mientras que han sido observados niveles muy altos en tumores de próstata de alto grado de malignidad, lo cual ha sido relacionado con un gran incremento en la proliferación de las células del tumor. La proteína p38 MAPK está presente en las células basales y epiteliales de las células no cancerosas de la próstata normal, pero es activada en la hipertrofia benigna de próstata (85). En un modelo con ratones transgénicos del cáncer de próstata se observó que la actividad de la p38 MAPK estaba incrementada en los carcinomas bien diferenciados, pero ausente en tumores pobremente diferenciados. Así mismo, un aumento en la expresión de la p38 MAK ha sido observado en la hiperplasia prostática y en el cáncer de próstata, correlacionado con el incremento de la proliferación celular (86). Por otra parte, la expresión de JNK se encuentra incrementada en todas las neoplasias de la próstata, lo que sugiere su implicación en este tipo de patologías. Su sobre-regulación, reportada en pacientes con cáncer de próstata después de la deprivación hormonal, indica que su implicación en la regresión de este tumor es mediada a través de la apoptosis (87).

2) Señal de transducción AKT/PTEN

La señal de transducción PI3K/AKT puede inducir tanto la proliferación como la apoptosis, por lo que tiene un papel muy importante en la transformación maligna, habiéndose encontrado alterada en algunos

tipos de cáncer, de forma muy particular en el de la próstata (88). Estudios realizados con este tumor, tanto en líneas celulares como en xenógrafos, han mostrado que la actividad de AKT puede contribuir a la progresión del cáncer, sobre todo con las células de los tumores de alta malignidad, lo cual se correlaciona con la agresividad del tumor (89, 90). En el cáncer de próstata, la ablación de andrógeno fortalece la vía PI3K/AKT, bloqueando su inhibición y contribuyendo al incremento de la resistencia a la apoptosis. Se ha reportado que el tratamiento de estos tumores, después de la ablación de andrógenos con drogas citotóxicas, combinados con inhibidores de la vía AKT, puede sensibilizar las células en los tumores de próstata que son refractarios (91).

Ya se sabe que las isoformas de AKT pueden ser utilizadas como blancos terapéuticos efectivos en este tipo de cáncer con la utilización de siRNAs específicos (92). Por otra parte, también es conocido que la fosfatasa PTEN es un regulador negativo de la activación de AKT, lo cual es caracterizado como un punto caliente, "hot spot", para mutaciones en el cáncer de mama, próstata y glioblastoma (93). La sobre-expresión de PTEN inhibe la fosforilación y activación de AKT, por lo que la pérdida de PTEN, provoca la consiguiente activación de AKT, que es un evento crítico en la progresión del cáncer de próstata, ya que del 30 al 60% de estos tumores presentan pérdida de heterocigosidad (LOH) en la región 10q del gen donde se encuentra ubicado PTEN (94).

3) Señal de traducción NF- κ B

La señal de traducción *NF- κ B* constituye toda una familia compuesta de cinco miembros: NF- κ B1, NF- κ B2, c-Rel, RelA y RelB. Bajo condiciones normales, la señal NF- κ B está implicada tanto en el desarrollo normal, la respuesta inflamatoria y la inmu-

ne, así como en la regulación de la apoptosis, la proliferación celular, la diferenciación y la tumorigénesis (97). En contraposición a ello, en algunas patologías, como inflamaciones crónicas y tumores malignos, se han encontrado alteraciones en la expresión de genes dependientes de NF- κ B (96, 97). Bajo condiciones normales las NF- κ B se encuentran retenidas en el citoplasma unidas a su inhibidor específico I κ Bs, pero en respuesta a un determinado estímulo, la activación del complejo I κ Bs (IKK) causa la fosforilación de I κ B, produciendo su degradación con la consiguiente liberación de NF- κ B que se transloca hacia el núcleo, donde regula la transcripción de genes blancos. Una vez en el núcleo, NF- κ B sufre modificaciones postranscripcionales tales como fosforilación y acetilación, lo cual puede activar la expresión de su propio inhibidor I κ B, restaurando así los niveles del inhibidor en el citoplasma (98). Existen evidencias que NF- κ B juega un papel muy importante en la iniciación y progresión del cáncer de próstata humano, existiendo una correlación entre la activación de NF- κ B y el grado de la agresividad del tumor, medido cualitativamente con la escala de Gleason, cuyo valor de máximo nivel de agresividad es de 10 (99).

Utilizando ratones transgénicos se ha encontrado que la activación de AKT y NF- κ B ocurre durante la progresión del cáncer de próstata, lo que sugiere que NF- κ B podría ser un marcador de agresividad en este tumor (100). La activación de NF- κ B protege a las células de la apoptosis y el tratamiento de las células LNCaP con TNF α , en ausencia de andrógeno, produce un incremento en la expresión de Bcl-2 dependiente de NF- κ B, lo cual se correlaciona con una resistencia a la apoptosis (61). Por otra parte, se ha sugerido que existe un efecto antagónico entre los AR y las NF- κ B, habiéndose observado en las líneas celulares insensible a los andrógenos, tales como

DU145 y PC3, una alta activación constitutiva de NF- κ B, ello en contraposición a los bajos niveles de activación de NF- κ B que se ha encontrado en la línea celular dependiente de andrógeno LNCaP (101). Adicionalmente se ha observado una alta actividad de las NF- κ B en xenógrafos andrógeno-independiente, lo cual se constata al hacer una comparación con su contraparte andrógeno-dependiente. En base a este antagonismo y lo observado con la expresión de Bcl-2, se puede señalar que la activación constitutiva de NF- κ B contribuye a la supervivencia de las células del cáncer de próstata después de la deprivación de andrógenos (102).

HIPÓTESIS DE LAS CÉLULAS MADRES ANDRÓGENO-INDEPENDIENTES

Existen evidencias que sugieren que las células madre progenitoras andrógeno-independientes sea un medio que puede contribuir a la iniciación de cáncer de próstata y al desarrollo del fenotipo andrógeno-independiente (103, 104). Se ha visto que a pesar del bloqueo androgénico, las células malignas prostáticas se multiplican de forma andrógeno-independiente, a pesar de que, en un primer momento y en presencia de andrógenos, la mayoría de las células progenitoras son andrógeno-dependientes. Tiempo después del bloqueo androgénico, las células andrógeno-dependiente son eliminadas, mientras que las células andrógeno-independientes van a subsistir y proliferar, provocando el escape hormonal (105). Se ha demostrado que el estado andrógeno-independiente resulta de la expansión clonal con una frecuencia de una célula andrógeno-independiente por 10^5 - 10^6 células andrógeno-dependiente, lo cual sugiere que los tumores prostáticos son heterogéneos. El tratamiento anti-androgénico ejerce una presión selectiva modificando la frecuencia de los dos tipos celulares, lo cual conduce a un crecimiento de uno de ellos:

el andrógeno-independiente (106). En las líneas celulares malignas DU-145 y PC3, originadas de dos cánceres de próstata, se han encontrado pequeñas poblaciones de *stem cells* que son altamente tumorigénicas (107), lo cual demuestra lo complejo y sorprendente de los mecanismos y factores involucrados en el desarrollo, progresión y control de los tumores malignos.

FENOTIPO NEUROENDOCRINO Y MUCINAS

La evolución hormono-independiente está frecuentemente asociada con la diferenciación neuroendocrina y expresión mucicoide en la patogénesis de la hormona-resistencia en el cáncer de próstata. Las células neuroendocrinas se encuentran en pequeña proporción en la próstata normal, lo cual cambia cuando se desarrolla un tumor, ya que se pueden encontrar en un número muy elevado. En ambas condiciones estas células secretan numerosos neuropéptidos, tales como la calcitonina, la cromagranina A, la bombesina, y la somatostatina (108). Mediante estudios inmunohistoquímicos se ha establecido una posible asociación entre la diferenciación neuroendocrina y la adquisición de la hormona-resistencia después de la deprivación androgénica. Las células neuroendocrinas parecen presentarse como células de tránsito andrógeno-independiente, ya que ellas no poseen AR, no son proliferativas, no sufren apoptosis y se derivan probablemente de la diferenciación de células andrógeno dependiente (109). Además, las enzimas de degradación de productos neuroendocrinos están disminuidos, lo que favorece la acción de los péptidos neuroendocrinos sobre la proliferación, la angiogénesis y la capacidad invasiva de las células del cáncer de próstata. Por otra parte, se ha observado cómo diferentes neuropéptidos estimulan la proliferación de células del cáncer de próstata andrógeno-independiente por

transactivación del AR, vía la proteína G, lo que sugiere un efecto sinérgico con factores de crecimiento para la activación del AR independiente del ligando (110).

En el caso de las mucinas –glicoproteínas, secretadas por las células mucosas normales que juegan un importante papel en la protección y lubricación del epitelio normal– ellas se encuentran sobre-expresadas en los procesos neoplásicos (111). Las mismas pueden ser utilizadas como marcadores tumorales, correlacionarse con la progresión de la enfermedad y usarse como blancos terapéuticos (112). En el hombre, los genes que codifican para las mucinas están programados para configurar 19 familias divididas en dos grupos: el primero son las mucinas ancladas a la membrana, siendo las más importantes las mucinas MUC1, MUC3, MUC4; el segundo grupo son las mucinas secretadas, siendo las principales las mucinas MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6. Estas últimas son las glicoproteínas que constituyen el mayor volumen del mucus en los tejidos, mientras que las primeras están asociadas a la membrana y contribuyen a la interacción epitelial (113).

La expresión y presencia de las mucinas puede contribuir a la supervivencia de las células tumorales durante la progresión neoplásica, condiciones de hipoxia y estados avanzados de la enfermedad. Las mucinas neutras son más frecuentes en las lesiones benignas comparadas con los carcinomas, mientras que las mucinas ácidas son más frecuentes en los carcinomas comparados con lesiones benignas prostáticas (114). En este sentido, es importante señalar que en el modelo xenógrafo PAC120, de cáncer de próstata humano (115), se observó que ante la pérdida del fenotipo hormono-dependiente había conjuntamente una alteración en el incremento en la expresión de las mucinas MUC2, MUC5B y MUC6 (116).

PERSPECTIVAS CLÍNICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El tratamiento más utilizado en el cáncer de próstata es la deprivación de andrógenos, siendo usualmente más paliativo que curativo, ya que con el tiempo lo que más le ocurre al paciente es una reactivación de la enfermedad, con una recidiva del tumor cuya característica principal es ser andrógeno-independiente. Bajo estas nuevas condiciones las células se hacen resistentes a la quimioterapia y la radioterapia convencional, lo cual hace necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que puedan inhibir la proliferación celular y/o promuevan la apoptosis. Por ejemplo, en el caso del gen Bcl-2, con sus propiedades antiapoptóticas, representa un papel muy importante en la progresión del cáncer de próstata. En este caso, el uso del agente docetaxel, además de ser estabilizador de los microtúbulos en las células e inductor de la fosforilación, es también inactivador del gen bcl-2, por lo que su uso, combinado con un agente antiproliferativo, representa una alternativa en el tratamiento del cáncer de próstata (117). Por otra parte, nuevos tratamientos con el mismo agente han resultado prometedores, como ha sido el caso de combinar el docetaxel con la vitamina D o con inhibidores de la angiogénesis, como la thalidomide (118, 119).

El tratamiento con docetaxel incrementa la apoptosis mediada por el factor TRAIL en células del cáncer de próstata (120). Por otra parte, ha sido demostrado que durante la deprivación de los andrógenos los factores de crecimiento expresados por las células estromales pueden estimular la proliferación de las células epiteliales, activando el AR de una manera independiente (121). Aquí hay que decir que diversos estudios se han enfocado sobre los receptores de los factores de crecimiento con la finali-

dad de inducir la apoptosis por bloqueo de vías antiapoptóticas generados por estos factores (122).

En la terapia utilizada contra el cáncer de próstata se han estado empleando diferentes productos encontrados en diversos vegetales y frutos los cuales actúan a través de señales celulares induciendo la apoptosis e inhibiendo la proliferación celular. Entre muchos ejemplos destacaremos los más resaltantes y prometedores, como lo son: el licopeno, presente en el tomate; la curcumina –diferuloylmetane– encontrada en una hierba tropical de la familia del jengibre y el fitoestrógeno genisteína, isoflavona presente en la soya.

El *licopeno* induce la apoptosis e inhibe la proliferación en las células malignas del cáncer de próstata. Algunos ensayos clínicos parecen confirmar que el consumo, tanto de tomate como licopeno aislado, por parte de pacientes con la enfermedad avanzada, han mostrado una disminución en la progresión de sus tumores (123, 124). En el caso de la *curcumina*, ella presenta actividades antiproliferativas y efectos apoptótico en células de diferentes tipos de cáncer, incluyendo el de próstata. Esta sustancia induce la apoptosis en las células del cáncer de próstata a través de la vía de inhibición de NF- κ B y AP-1 (125, 126); también reduce la expresión de MDM2 a través de la activación de PI3K/mTOR/ETS2 independiente de p53 e incrementa el efecto a la radiación sobre las células tumorales (127).

Por otra parte, la genisteína reduce la expresión de MDM2 y se ha encontrado, en estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, que la misma inhibe la proliferación celular e induce a la apoptosis (128). En las células de la línea celular DU145, originada de un cáncer de próstata, la genisteína indujo la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido-dismutasa (SOD) y catalasa a través de la activación de AMPK e incremento en la expresión de PTEN (129).

En otros estudios, la combinación genisteína-selenium indujo una inhibición del crecimiento en la línea celular andrógeno independiente PC3 y la línea andrógeno dependiente LNCaP, que en ambos casos es dosis-dependiente, llevando a unos resultados que son prometedores y pudieran ser la base de una terapia adyuvante para el cáncer de próstata (130).

Todo lo que se ha revisado y analizado es concluyente para confirmar que las células malignas de la próstata, en un ambiente de privación androgénica, ponen en práctica estrategias para su mantenimiento y crecimiento, bien sea por amplificación, mutación del gen RA o aumento en la expresión de moléculas co-activadoras, desarrollando de esta manera vías de activación de este gen, independiente del ligando. Recordemos que los tumores prostáticos malignos son heterogéneos, estando constituidos por células andrógeno-dependientes y andrógeno-independientes, las cuales se encuentran dentro de la neoplasia en estado de latencia, siendo las segundas seleccionadas por el bloqueo androgénico. Por otra parte, también se pone en evidencia, que los mecanismos moleculares que intervienen en el escape hormonal son muy complejos, siendo el gen RA el centro de esos mecanismos, el cual desarrolla estrategias para mantener en las células malignas su activación, a pesar de la ausencia o baja cantidad de andrógeno. Por todas estas consideraciones se puede valorar como las nuevas aplicaciones terapéuticas permitirían, por una parte, la inactivación en el tiempo del gen RA, lo cual evitaría la selección y aparición de clones mutados, retardando así la evolución hacia la hormona-resistencia; por otra parte, para que una de las vías de señalización pueda ser un blanco que lleven hacia nuevos tratamientos terapéuticos. Es indudable que perseguir y alcanzar estos objetivos es de gran importancia en la búsqueda para resolver un proble-

ma prioritario de salud, como lo es hoy en día el cáncer de próstata.

REFERENCIAS

1. **Jemal A, Siegel R, Ward E, Murria T, Xu J, Smigal C.** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.
2. **Van Gils M, Stenman U, Schalken J, Schroder F, Luidert T, Lilja H, Bjartell A, Hamdy F, Petterson K, Bischoff R, Takalo H, Nilsson O, Mulders PF, Bangma C.** Innovations in serum and urines markers in prostate cáncer current European research in the P-Mark Project. *Eur Urol* 2005; 48:1031-1041.
3. **Sardana G, Dowell B, Diamandnis E.** Emergíg biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cáncer. *Clin Chem* 2008; 54: 1951-1960.
4. ACC. Prostate Cancer: Risk factors and prevention 2006 (fram <http://www.cancer.org>)
5. **Carter H, Piantadosi S, Isaacs J.** Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.
6. **Crawford E.** Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 3-12.
7. **Capote Negrín L.** Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol* 2006; 18: 269-281.
8. **Mcdonnell T, Troncoso P, Brisbay S.** Expression of the protooncogen *bcl-2* in the prostate and its association with emergente of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6240-6244.
9. **Reed J.** Apoptosis-targeted therapies for cancer. *Cancer Cell* 2003; 3: 17-22.
10. **Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R.** Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Biochem* 2008; 104: 1124-1149.
11. **Hentgarner M.** The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
12. **Strasser A, O'Connor L, Dixit V.** Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 217-245.
13. **Fulda S, Debatin K.** Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25: 4798-4811.
14. **Hanahan D, Weinberg R.** The hallmarks of cancer cell. *Cell* 2000; 100: 57-70.
15. **Dehm S, Tindall D.** Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2006; 99: 333-334.
16. **Chatterjee B.** The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 89-101.
17. **Navarro Bosch D, Cabrera Galvan J, Chesa Ponce N, Díaz Chico N.** Prostate Cancer and androgen receptor gene. *Rev Oncol* 2002; 4: 228-240.
18. **Avila D, Zoppi S, McPhaul M.** The androgen receptor (AR) in síndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76: 135-142.
19. **Mellado B, Codony J, Ribal M, Visa L, Gascón P.** Molecular biology of androgen-independent prostate cancer: the role of the androgen receptor pathway. *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 5-10.
20. **Culig Z, Hobisch A, Bartsch G.** Androgen-receptor: An update of mechanisms of action in prostate cancer. *Urol Res* 2000; 28: 211-219.
21. **Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy M, Pelletier G, Belanger A.** Intraocrinology: role of the family of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 1-16.
22. **Mercader M, Sengupta S, Bodner B, Manecke R, Cosar E, Moser M, Ballman K, Wojcik E, Kwon E.** Early effects of pharmacological androgen deprivation in human prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 60-67.
23. **Feldman B, Feldman D.** The development of androgen-independent. *Nature* 2001; 1: 35-45.
24. **Cheng L, Bareman A, Assikis V, Zhou H.** Molecular insights into prostate cancer progresión: the missing link of tumor microenvironment. *J Urol* 2005; 173: 10-20.

25. **McKenzie S, Kyprianou N.** Apoptosis evasión: the role of survival pathways in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *J Cell Biochem* 2006; 97: 18-32.
26. **Zhu M, Kyprianou N.** Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 841-849.
27. **Yeh S, Lin H, Kang H, Thin H, Lin M, Chang C.** From HER2/neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5458-5463.
28. **Ansel P, Cyster J.** Chemokines in lymphopoiesis and lymphoid organ development. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 172-179.
29. **Culig Z, Bartseh G, Hobish A.** Interleukin-6 regulates androgen activity and prostate cancer cell growth. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 231-238.
30. **Ueda T, Bruchofsky N, Sadar M.** Activation of the androgen receptor N-terminal domain by interleukin-6 via MAPK y STAT3 signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 7076-7085.
31. **Murata T, Noguchi P, Puri R.** IL-13 induces phosphorylation and activation of JAK2 janus kinase in human colon carcinoma cell lines: similarities between IL-4 and IL-13 signaling. *J Immunol* 1996; 156: 2972-2978.
32. **Lee S, Lou W, Hou M, Onate S, Gao A.** Interleukin 4 enhances prostate-nterleukin 4 enhances prostate specific antigen expresión by activation of the androgen receptor and Akt pathway. *Oncogene* 2003; 22: 7981-7988.
33. **Walensky L.** BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death. *Cell Death Differ* 2006; 13: 1339-1350.
34. **Danial N.** BCL-2 Family Proteins: Critical Checkpoints of Apoptotic Cell Death. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7254-7263.
35. **Catz S, Johnson J.** BCL-2 in prostate cáncer: a minireview. *Apoptosis* 2003; 8: 29-37.
36. **McDonnell T, Troncso P, Brisbay S, Logothetis C, Cheng L, Hsieh J, Tu S, Campbell J.** Expression of the proto-oncogene bel-2 in the prostate and its association with emergente of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940-6944.
37. **Pollack A, Cowen D, Troncso P, Zagars G, von Eschenbach A, Meistrich M, McDonnell T.** Molecular markers of outcome alter radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67,bel-2,bax and bel-x. *Cancer* 2003; 97: 1630-1638.
38. **Kim R, Emi M, Matsuura K, Tanabe K.** Antisense and non-antisense effects of antisense Bel-2 on multiple roles of Bel-2 as a chemosensitizer in cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2007; 14: 1-11.
39. **Castilla C, Congregado B, Chinchon D, Torrubia F, Japon M, Saez C.** Bel-xL is overexpressed in hormono-resistant prostate cancer and promotes survival of LNCap cells via interaction with proapoptotic Bak. *Endocrinology* 2006; 147: 4960-4967.
40. **Lin Y, Kokontis J, Tang F, Godfrey B, Liao S, Lin A, Chen Y, Xiang J.** Androgen and its receptor promote Bax mediated apoptosis. *Mol Cell Biol* 2006; 1908-1916.
41. **Finnegan N, Curtin J, Prevost G, Morgan B, Cotter T.** Induction of apoptosis in prostate carcinoma cells by BH3 peptides which inhibit Bak/Bel-2 interations. *Br J Cancer* 2001; 85: 115-121.
42. **Karbowski M, Norris K, Cleland M, Jeong S, Youle R.** Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis. *Nature* 2006; 443: 658-662.
43. **Zhou Z, Flesken-Nikitin A, Corney D, Wang W, Goodrich D, Roy-Burman P.** Synergy of p53 and Rb deficiecy in a condicional mouse model for metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 7889-7898.
44. **Smith A, Karpova Y, D'Agostino R, Willingham M, Kulik G.** Expression of the Bel-2 protein BAD promotes prostate cancer growth. *PLoS ONE* 2009; 4: 1-6.
45. **Eckelman B, Salvesen G.** The human anti-apoptotic proteins cIAP1 and cIAP2 bind but do not inhibit caspases. *J Biol Chem* 2006; 281: 3254-3260.

46. **Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, de Bethencourt F, Prieto-Folgado A, Bartolome N, Nuñez C, Prati B, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, Paniagua R, Royuela M.** Role IAPs in prostate cancer progression: immunohistochemical study in normal and pathological (benign hyperplastic, prostatic intraepithelial neoplasia and cancer) human prostate. *BMC Cancer* 2010; 10: 18-23.
47. **Krajewska M, Krajewski S, Banares S, Huang X, Turner B, Bubendorf L, Kallioniemi O, Shabaik A, Vitiello A, Peehl D, Gao G, Reed J.** Elevated expression on inhibitor of apoptosis proteins in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4914-4925.
48. **Gill C, Dowling C, O'Neill A, Watson R.** Effects of cIAP-1, cIAP-2 and XIAP triple knockdown on prostate cancer cell susceptibility to apoptosis cell survival and proliferation. *Mol Cancer* 2009; 8: 39-46.
49. **McEleny K, Watson R, Coffey R, O'Nelly A, Fitzpatrick J.** Inhibitors of apoptosis proteins in prostate cancer lines. *Prostate* 2002; 51: 133-140.
50. **Zhang M, Mukherjee N, Bermudez R, Latham D, Delaney M, Zietman A, Shipley W, Chakravarti A.** Adenovirus-mediated inhibition of survivin expression sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel in vitro and in vivo. *Prostate* 2005; 64: 293-302.
51. **Liu X, Gao R, Dong Y, Gao L, Zhao Y, Zhao L, Zhao X, Zhang H.** Survivin gene silencing sensitizes prostate cancer cells to selenium growth inhibition. *BMC Cancer* 2010; 10: 418-423.
52. **Berezovskaya O, Schimmer A, Glinskii A, Pinilla C, Hoffman R, Reed J, Glinsky G.** Increased expression apoptosis inhibitor protein XIAP contributes to anoikis resistance of circulating human prostate cancer metastasis precursor cells. *Cancer Res* 2005; 65: 2378-2386.
53. **Fulda S, Debatin K.** Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 2006; 25: 4798-47811.
54. **Fulda S, Debatin K.** Signaling through death receptors in cancer therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 327-332.
55. **Gao S, Lee P, Wang H, Gerald W, Adler M, Zhang L, Wang Y, Wang Z.** The androgen receptor directly targets the cellular Fas/FasL associated death domain protein-like inhibitory protein gene to promote the androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 1792-1802.
56. **Jiang J, Ulbright T, Zhang S, Eckert G, Kao C, Gardner T, Koch M, Eble J, Cheng I.** Fas and Fas ligand expression is elevated in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *Cancer* 2002; 95: 296-300.
57. **O'Kane H, Watson C, Johnston S, Petak I, Watson R.** Targeting death receptors in bladder, prostate and renal cancer. *J Urol* 2006; 175: 432-438.
58. **Hedlund T, Duke R, Schleicher M, Millar G.** Fas-mediated apoptosis in seven human prostate cancer cell lines: correlation with tumor stage. *Prostate* 1998; 36: 92-101.
59. **Van Horsen R, Ten Hagen T, Eggermont A.** TNF-alpha in cancer treatment molecular insights effects and clinical utility. *Oncologist* 2006; 11: 397-408.
60. **Chopra D, Menard R, Januszewski J, Mattingly R.** TNF-alpha mediated apoptosis in normal human prostate epithelial cells and tumor cell lines. *Cancer Lett* 2004; 203: 145-154.
61. **Catz S, Johnson J.** Transcriptional regulation of bcl-2 by factor kappa B and its significance in prostate cancer. *Oncogene* 2001; 20: 7342-7351.
62. **Sarker D, Reid A, Yap T, de Bone J.** Targeting the PI3K/ KT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4799-4805.
63. **Wang S, El-Deiry W.** TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene* 2003; 22: 8628-8633.
64. **Zhang L, Fang B.** Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer. *Cancer Gene Ther* 2005; 12:228-237.
65. **Shankar S, Chen X, Srivastava R.** Effects of sequential treatments with chemotherapeutic drugs followed by TRAIL on prostate cancer in vitro and in vivo. *Prostate* 2005; 62: 165-186.

66. **Walczak H.** The CD95 (APO-1/Fas) and the trail (APO-2L) apoptosis systems. *Exp Cell Res* 2000; 256:58-66.
67. **Rokhlin O, Guseva N, Tagiyev A, Knudson C, Cohen M.** Bel-2 oncoprotein protects the human prostatic carcinoma cell line PC- from TRAIL-mediated apoptosis. *Oncogene* 2001; 20: 2836-2843.
68. **Volgeisten B, Lane D, Levine A.** Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408: 307-310.
69. **Ecke T, Schlechte H, Schiemenz K, Sachs M, Lenk S, Rudolph B, Loening T.** TP53 gene mutations in prostate cancer mutations. *Anticancer Res* 2010; 30: 1579-1586.
70. **Navone N, Troncoso P, Pisters L, Goodrow T, Palmer J, Nichols W, von Eschenbach A, Conti C.** p53 accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1657-1669.
71. **Bray k, Chen H, Kanp C, May M, Ganesan S, Karantza-Wadsworth V, DiPaola R, White E.** Bel-2 modulation to activate apoptosis in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 1487-1496.
72. **Borre M, Stausbol-Gon B, Overgaard J.** p53 accumulation associated with bel-2, the proliferation marker MIB-1 and survival in patients with prostate cancer subjected to watchful waiting. *J Urol* 2000; 164: 716-721.
73. **Cronauer M, Schulz W, Burchardt T, Ackermann R, Burchardt M.** Inhibition of p53 function diminishes androgen receptor-mediated signaling in prostate cancer cell lines. *Oncogene* 2004; 23: 3541-3549.
74. **Levy-Cohen Y, Haupt S, Haupt Y.** Mdm2 in growth signaling and cancer. *Growth Factors* 2005; 23: 183-192.
75. **Cazzalini O, Scovassi A, Savio M, Stivala L, Prosperi E.** Multiple roles of the cell cycle inhibitor p21 (CDKN1A) in the DNA damage response. *Mutat Res* 2010; 704: 12-20.
76. **Lu S, Liu M, Epner D, Tsai S, Tsai M.** Androgen regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene through an androgen response element in the proximal promoter. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 376-384.
77. **Rigaud J, Tiguert R, Decobert M, Hovington H, Latulippe E, Lavardiére J, Larue H, Lacombe L, Fradet Y.** Expression of p21 cell cycle protein is an independent predictor of response to salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Prostate* 2004; 58: 269-276.
78. **Gurumurthy S, Rangnekar V.** Par-4 inducible apoptosis in prostate cancer cells. *J Cell Biochem* 2004; 91: 504-512.
79. **Shrestha-Battarai T, Rangnekar V.** Cancer-selective apoptotic effects of extracellular and intracellular Par-4. *Oncogene* 2010; 29: 3873-3880.
80. **Garcia-Cao I, Duran A, Collado M, Carrascosa M, Martin-Caballero J, Flores J, Diaz-Maco M, Moscat J, Serrano M.** Tumour-suppression activity of the proapoptotic regulator Par-4. *EMBO Rep* 2005; 6: 577-583.
81. **Qiu G, Ahmed M, Sells S, Mohiuddin M, Weinstein M, Rangnekar V.** Mutually exclusive expression patterns of Bel-2 and Par-4 in human prostate tumors consistent with down-regulation of Bel-2 by Par-4. *Oncogene* 1999; 18: 623-631.
82. **Chakraborty M, Qiu S, Vasudevan K, Rangnekar V.** Par-4 drives trafficking and activation of Fas and FasL to induce prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. *Cancer Res* 2001; 61: 7255-7263.
83. **Gao S, Wang H, Lee P, Melamed J, Li C, Zhan F, Wu H, Zhou L, Wang Z.** Androgen receptor and prostate apoptosis response factor-4 target the c-FLIP gene to determine survival and apoptosis in prostate gland. *J Mol Endocrinol* 2006; 36: 463-483.
84. **Wada T, Penninger J.** Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene* 2004; 23: 2838-2849.
85. **Aguirre-Ghiso J, Estrada Y, Liu D, Ossowski L.** ERK (MAPK) activity as a determinant of tumor growth and dormancy: regulation by P38 (SAPK). *Cancer Res* 2003; 63: 1684-1695.
86. **Engelberg D.** Stress-activated protein kinases-tumor suppressor or tumor initiator? *Semin Cancer Biol* 2004; 14:271-282.
87. **Maroni P, Koul S, Meacham R, Koul H.** Mitogen activated protein kinase signal

- transduction pathways in the prostate. *Cell Común Signal* 2004; 2: 5-17.
88. **Toser A, Yoeli-Lerner M.** Akt signaling and cancer: surviving but no moving on. *Cancer Res* 2006; 66:3963-3966.
 89. **Liao Y, Grobholz R, Abel U, Trojan L, Michel M, Angel P, Mayer D.** Increase of AKT/PKB expresión correlatos with gleason pattern in human prostate cancer. *Int J Cancer* 2003; 107: 676-680.
 90. **Jiang B, Li U.** PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis. *Adv Cancer Res* 2009; 102: 19-65.
 91. **Pfeil K, Eder I, Putz T, Ramoner R, Culig Z, Ueberall F, Bartsch G, Klocker H.** Long-term androgen ablation causes increased resistance to PI3K/Akt pathway inhibition in prostate cancer cell. *Prostate* 2004; 58:259-268.
 92. **Sasaki T, Nakashiro K, Tanaa H, Azuma K, Goda H, Hara S, Onodera J, Fujimoto I, Tanji N, Yokoyama H, Hamakawa H.** Knockdown of AKT isoforms by ARN silencing suppresses the growth of human prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 79-83.
 93. **Bunney T, Katan M.** Phosphoinositide signalling in cancer: beyond PI3K and PTEN. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:342-352.
 94. **Feilotter H, Nagai M, Boag A, Eng C, Mulligan L.** Analysis of PTEN and the 10q23 region in primary prostate carcinoma. *Oncogene* 1998; 16: 1743-1748.
 95. **Barnes P, Karin M.** Nuclear factor-KB- A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *The New Engl J Medic* 1997; 336: 1066-1071.
 96. **Balkwill F, Mantovani A.** Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
 97. **Suh J, Rabson A.** NF-kappaB activation in human prostate cancer: important mediator or epiphenomenon? *J Cell Biochem* 2004; 91: 100-117.
 98. **Chen L, Greene W.** Shaping the nuclear action of NF-kappa B. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 392-401.
 99. **Shukla S, MacLennan G, Fu P, Patel J, Marengo S, Resnick M, Gupta S.** Nuclear factor-kappa B/p65 (Rel A) is constitutively activated in human prostate adenocarcinoma and correlatos with disease progresión. *Neoplasia* 2004; 6: 390-400.
 100. **Shukla S, MacLennan G, Marengo S, Resnick M, Gupta S** Constitutive activation of PI3 K-Akt and NF-kappa B during prostate cancer progresión in autochthonous transgenic Mouse model. *Prostate* 2005; 64: 224-239.
 101. **Suh J, Payvandi F, Edelstein L, Amenta P, Zong W, Gelinis C, Rabson A.** Mechanisms of constitutive NF-kappa B activation in human prostate cancer cells. *Prostate* 2002; 52: 183-200.
 102. **Chen C, Sawyers C.** NF-kappa B activates prostate-specific antigen expresión and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 2862-2870.
 103. **Tang D, Patrawala L, Calhoun T, Bhatia B, Choy G, Schneider-Broussard R.** Prostate cancer Stem progenitor cell: Identification, characterization and implications. *Mol Carcinog* 2007; 46: 1-14.
 104. **Isaacs J.** The biology of hormone refractory prostate cancer. *Urologic Clinics* 1999; 26:263-273.
 105. **Isaacs J.** The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26: 263-273.
 106. **Craft N, Chor C, Tran C, Beldegrun A, Dekernion J, Witte O.** Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer Res* 1999; 59: 5030-5036.
 107. **Bae K, Su Z, Frye C, McClellan S, Allan R, Andrejewski J, Kelley V, Jorgensen M, Steindler D, Vieweg J, Siemann D.** Expression of pluripotent stem cell reprogramming factors by prostate tumor initiating cells. *J Urol* 2010; 183: 2045-2053.
 108. **Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya I, Ichikawa T Fuse H.** Neuroendocrine differentiation in the progresión of prostate cancer. *Int J Urol* 2009; 16:37-44.
 109. **Sun Y, Niu J, Huang J.** Neuroendocrine differentiation in Prostate Cancer. *Am J Transl Res* 2009; 1: 148-162.

110. Yang J, Ok J, Busby J, Borowsky A, Hung H, Evans C. Aberrant activation of androgen receptor in a new neuropeptide-autoocrine model of androgen-insensitive prostate cancer. *Cancer Res* 2010; 69: 151-161.
111. Bafna S, Kaur S, Batra S. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alteration in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010; 29: 2893-2904.
112. Kufe D. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 874-885.
113. Ho S, Niehans G, Lyftogt C, Yan P, Cherwits D, Gum E, Dahiya R, Kim Y. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993; 53: 641-651.
114. Pinder S, McMahon R. Mucins in prostatic carcinoma. *Histopathology* 1990; 16: 43-46.
115. Legrier M, de Pinieux G, Poirson-Bichat F, Apiou F, Dutrillaux A, Izasen A, Lidereau R, Bara J, Arvelo F, Dutrillaux B, Poupon MF. A new model of human prostate cancer, the PAC 120 xenograft. *Pathol Biol* 2003; 51: 1-4.
116. Legrier M, de Pinieux G, Boyé K, Arvelo F, Judde J, Fontaine J, Bara J, Poupon MF. Mucinous differentiation features associated with hormonal escape in a human prostate cancer xenograft. *Br J Cancer* 2004; 90: 720-727.
117. Tannock I, Wit R, Berry W, Horta J, Pluzanska A, Chi K. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
118. Mimeault M, Batra S. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1-22.
119. Figg W, Li H, Sissung T, Ratter A, Wu S, Guilley J, Arlen P, Wright J, Parmes H, Fedenko K, Latham L, Steimbergs S, Jones E, Chen C, Dahut W. Pre-clinical and clinical evaluation of estramustina, docetaxel and thalidomide combination in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 1047-105.
120. Yoo J, Park S, Lee Y. Pretreatment of docetaxel enhances TRAIL-mediated apoptosis in prostate cancer cells. *J. Cell Biochem* 2008; 104: 1636-1646.
121. Djakiew D. Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer. *Prostate* 2000; 42: 150-160.
122. Smith M, Nelson J. Future therapies in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2005; 65: 9-16.
123. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, Rambeau M, Lyan B, Minet-Quinard R, Lobaccaro J, Vasson M, Georges P, Mazur A, Rock E. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target gene of cancer prostatic cells. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1716-1724.
124. Giovannucci E, Rimm E, Liu Y, Stampfer M, Willett W. A prospective study of tomato products, lycopene and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 391-398.
125. Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, Pantazis P, Aggarwal B. Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene* 2001; 20: 7597-7609.
126. Singh H, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 259-270.
127. Li M, Zhang Z, Hill D, Wang H, Zhan R. Curcumin a dietary component has anticancer, chemosensitization, and radiosensitization effects by down-regulating the MDM2 oncogene through the PI3/mTOR/ETS2 pathway. *Cancer Res* 2007; 67: 1988-1996.
128. Li M, Zhang Z, Hill D, Chen X, Wang H, Zhan R. Genistein, a dietary isoflavone down-regulates the MDM2 oncogene at both transcriptional and posttranscriptional levels. *Cancer Res* 2005; 65: 8200-8208.
129. Park C, Yun H, Lee EB, Min BI, Bae H, Choe W, Kang I, Kim S Ha J. The antioxidant effects of genistein are associated with AMP-activated protein kinase activa-

-
- tion and PTEN induction in prostate cancer cells. *J Med Food* 2010; 13: 815-820.
130. **Kumi-Diaka L, Merchant K, Haces A, Hormann V, Johnson M.** Ginestein-selenium combination induces growth arrest in prostate cancer cells. *J Med Food* 2010; 13: 842-850.