

Fatores Hormonais e Genéticos na Próstata Normal e Neoplásica

revisão

RESUMO

Recentemente, tem sido dada muita atenção para os efeitos proliferativos dos andrógenos nas células prostáticas. Isso tem despertado grande interesse no papel desses hormônios esteróides no desenvolvimento e manutenção tanto da próstata normal quanto maligna. Entretanto, até o presente, não tem sido identificada a relação exata entre os níveis hormonais e o risco de neoplasia. O complexo andrógeno-receptor, após associação com elementos no DNA que respondem ao hormônio, promove especificamente o crescimento da glândula. Já foi reconhecido que existe uma estreita ligação entre o seu padrão de sinalização citoplasmática e aquele desencadeado pelos fatores de crescimento. Muito progresso tem sido obtido a partir do estudo dessas interações o que pode levar ao desenvolvimento de novas e eficientes abordagens terapêuticas no câncer de próstata. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/3: 177-185).

Unitermos: Próstata; Neoplasia prostática; Andrógenos; Fatores de crescimento; Terapia.

ABSTRACT

Recently, a great deal of attention has focused on the growth regulatory effects of androgens in prostate cells. This has also resulted in much interest in the role of these steroid hormones in the development and maintenance of both normal and neoplastic prostate. However, it has not been possible to identify the exact relationship between androgenic hormone levels and the risk of this disease. The hormone-androgen receptor complex, by association with the DNA androgen response elements, specifically promotes the growth of the prostate gland. It has been recognized that there is a close relationship between the androgen mediated signaling pathway and those promoted by peptide growth factors. More insights are being gained into these complex interactions, some of which may lead to novel therapeutic maneuvers. (**Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/3: 177-185).

Keywords: Prostate; Prostatic neoplasia; Androgens; Growth factors; Therapy.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A PRÓSTATA É UM ÓRGÃO FIRME, de consistência fibroelástica, que pesa cerca de 20 gramas e apresenta diâmetros máximos de 40 mm. Está localizada na base da bexiga urinária e, do ponto de vista anatômico, pode ser dividida em lobos laterais, anterior, posterior e mediano. Essa divisão somente é nítida no período embrionário e, no órgão adulto, o limite entre os lobos é impreciso, não existindo septos de tecido conjuntivo que os separem. Histologicamente, apresenta dois tipos glandulares, tubuloacinosas compostas e ramificadas, cuja secreção tem como principal função manter

*Andréa B. Carvalho-Salles
Eloiza Helena Tajara*

*Departamento de Biologia, Instituto
de Biociências, Letras e Ciências
Exatas, Universidade Júlio de
Mesquita Filho (IBILCE/UNESP),
São José do Rio Preto, SP.*

*Recebido em 07/10/98
Revisado em 11/06/99
Aceito em 23/06/99*

a viabilidade dos espermatozóides. As glândulas externas ou prostáticas propriamente ditas definem a zona periférica, e as internas ou periuretrais definem a zona central (1,2).

As glândulas da zona periférica caracterizam-se por pequenos espaços acinares delimitados por um epitélio colunar secretor, rodeado por um estroma muscular rico em fibras lisas que, durante a ejaculação, auxiliam o esvaziamento das secreções prostáticas na uretra. A zona central, por sua vez, contém ácinos relativamente grandes delimitados por um epitélio colunar baixo. A disposição com que os ductos dessa região desembocam na uretra parece torná-los relativamente livres do refluxo urinário intraprostático, ao contrário daqueles da região periférica. Uma terceira zona pode ainda ser identificada, a de transição, que compreende 5% a 10% da glândula e cujos ductos desembocam na uretra, próximos aos da zona central (3).

A próstata está presente estruturalmente desde a décima segunda semana de vida intra-uterina e permanece rudimentar até a adolescência, quando inicia seu desenvolvimento (3). A partir dessa época, seu crescimento é contínuo e dependente de um sistema regulatório complexo, com participação dos andrógenos durante os processos de morfogênese, citodiferenciação, proliferação e produção de secreções específicas. Esses hormônios, produzidos principalmente nos testículos, exercem seu efeito biológico na próstata atravessando a membrana plasmática das células por difusão e ligando-se a receptores intracelulares. Essa união é responsável pela dimerização e transporte do complexo hormônio-receptor e pela indução da transcrição de genes alvo. Os produtos resultantes da transcrição incluem fatores de crescimento, além de seus receptores e outras proteínas tecido-específicas relacionadas com o desenvolvimento e diferenciação da glândula (4,5).

REGULAÇÃO HORMONAL DA PRÓSTATA

Os andrógenos desempenham um importante papel durante a diferenciação e o desenvolvimento da próstata normal mas são também responsáveis pela iniciação e pela manutenção da hiperplasia benigna e do câncer prostático (6). Desses andrógenos, 95% correspondem à testosterona (TT) produzida nas células de Leydig dos testículos, por estimulação do hormônio luteinizante (LH) da hipófise que, por sua vez, é regulado pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) do hipotálamo (Figura 1). Os outros 5% de andrógenos são sintetizados nas adrenais sob a ação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise,

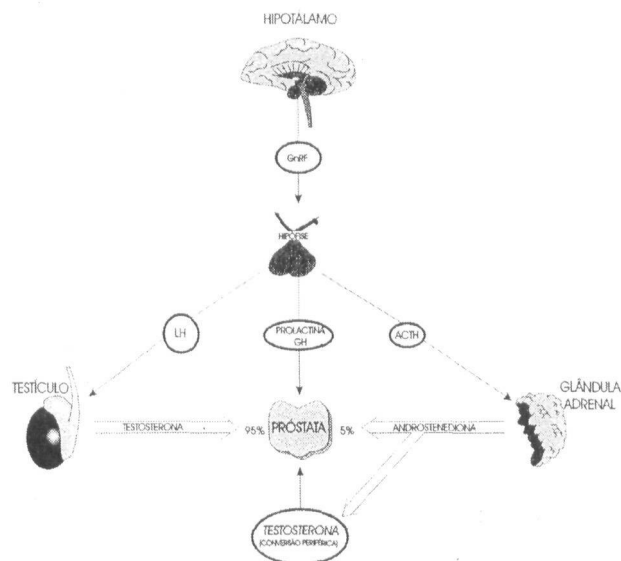


Figura 1. Hormônios envolvidos na regulação endócrina da glândula prostática. GnRH: Hormônio Liberador de Gonadotrofinas; LH: Hormônio Luteinizante; ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico.

que é regulado pelo GnRH, e liberados principalmente na forma de androstenediona, que é periféricamente convertida em testosterona (4). A prolactina e o hormônio de crescimento (GH) também estimulam a produção de andrógenos tanto nos testículos como nas adrenais, tendo a primeira um efeito mitogênico direto adicional sobre as células epiteliais da próstata (7).

A principal enzima da biossíntese da TT é a 17α -hidroxilase/ $C_{17,20}$ liase, que converte, por hidroxilação e clivagem da cadeia lateral, a pregnenolona e a progesterona em deidroepiandrosterona e androstenediona, depois transformadas em androstenediol e testosterona, respectivamente, pela ação da 17β -hidroxiesteróide desidrogenase (17β -OHSD). O androstenediol, pela ação da 3β -hidroxiesteróide desidrogenase (3β -OHSD), também é convertido em testosterona que é liberada na circulação sanguínea e liga-se à albumina (Figura 2). Somente 5% desse esteróide permanece livre no plasma e biologicamente ativo (5,7-9).

O mecanismo de ação dos andrógenos sobre a próstata constitui uma seqüência integrada de eventos. Inicialmente, a TT atravessa a membrana plasmática das células por interação hidrofóbica com os fosfolípidios e é metabolizada no núcleo em diidrotestosterona (DHT) através de uma reação catalisada pela enzima

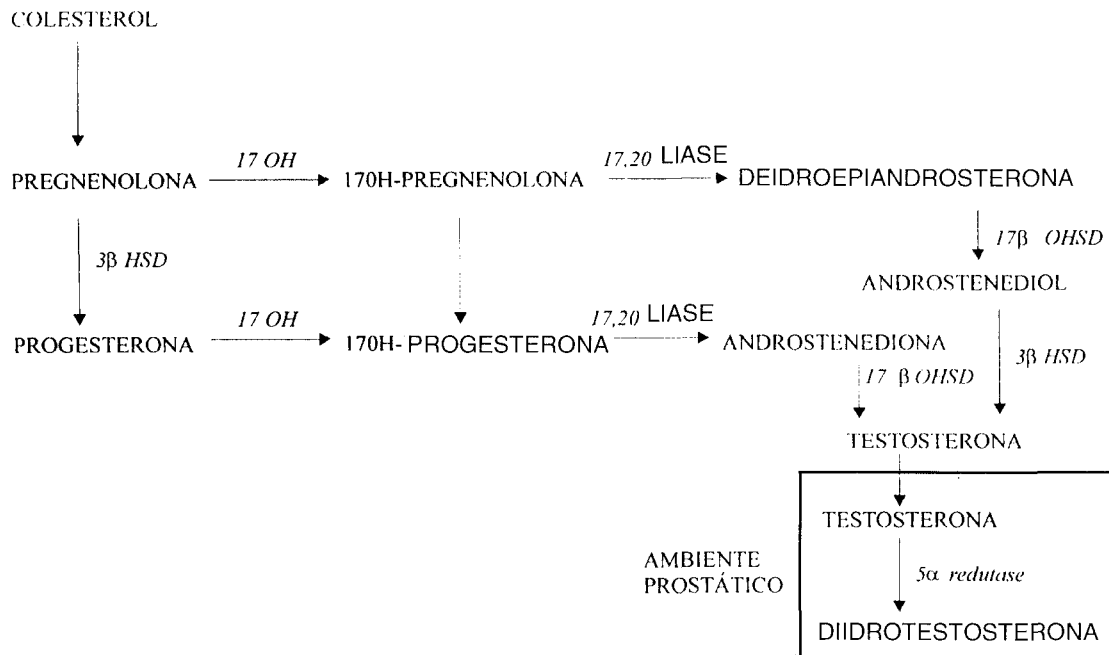


Figura 2. Esquema da biossíntese dos andrógenos. Pregnenolona e progesterona são convertidas em testosterona que é liberada na corrente sanguínea, atravessa a membrana plasmática das células epiteliais prostáticas e é metabolizada em diidrotestosterona.

5 α -redutase presente no envoltório nuclear (4). A DHT, um andrógeno mais potente que a TT e o principal hormônio trófico da próstata, liga-se com grande afinidade a receptores androgênicos (AR), uma proteína nuclear que é expressa na maioria das células prostáticas, incluindo as epiteliais e as do estroma (5,10). Embora a TT também possua a capacidade de ligar-se a tais receptores, seu papel parece ser secundário ao da DHT, uma vez que não ocorre o desenvolvimento da glândula em homens portadores de deficiência da enzima 5 α -redutase (11).

O complexo DHT-receptor modula a expressão de vários genes através de sua ligação com seqüências consenso no genoma chamadas elementos que respondem ao hormônios (HREs). Essas estruturas são formadas por centenas de pares de base e, geralmente, estão situadas nas regiões promotoras ou de *enhancers* (6). O AR, após sua ligação à DHT, exibe seus dois *zinc fingers*, que facilitam sua associação aos HREs (Figura 3). Aparentemente, essa mudança conformacional ocorre porque o receptor libera a proteína 90 do choque térmico, à qual está ligado quando na sua forma inativa. Isso permite a sua dimerização e a conseqüente estabilidade necessária para o processo de transcrição gênica (6,7).

Os genes sob controle do DHT-AR codificam várias proteínas, inclusive alguns fatores de crescimen-

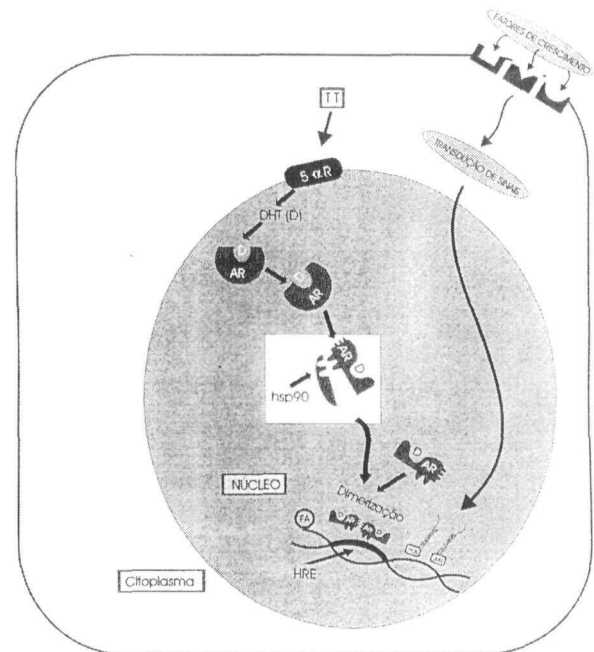


Figura 3. Ilustração mostrando os processos intracelulares de célula epitelial prostática que ocorrem após a formação do complexo DHT-AR, sua conseqüente alteração conformacional após a liberação da proteína hsp 90 e interação funcional com o fator AP-1 na transcrição gênica. 5 α R: 5 α -redutase; hsp90: proteína 90 do choque térmico; FA: fator acessório (modificada de Griffiths *et al.*, 1997).

to importantes, que foram identificados como estimuladores potenciais da proliferação celular prostática (6,12). Entre eles estão os fatores de crescimento epidérmico e de fibroblastos (EGF e FGF), o semelhante à insulina (IGF-I e II), o transformante β (TGF β), o derivado de plaqueta (PDGF) e o de queratinócitos (KGF). Os sinais mitogênicos intrácrinos, autócrinos e parácrinos (Figura 4) são iniciados pela ligação desses fatores aos domínios externos dos seus receptores presentes na membrana celular, o que estimula a atividade de tirosina quinase situada no domínio intracelular do receptor e inicia uma cascata de sinais até o núcleo. Esses sinais regulam a transcrição de genes específicos, tais como do antígeno específico da próstata (PSA), ou de protooncogenes, como o *C-MYC*, *C-FOS* ou *C-JUN*, que codificam proteínas envolvidas no processo normal de proliferação celular (6,13). Os produtos gênicos de *C-FOS* e *C-JUN*, por exemplo, formam homo ou heterodímeros através de seus domínios *leucine zippers* e são componentes do fator de transcrição AP-1 (14). O

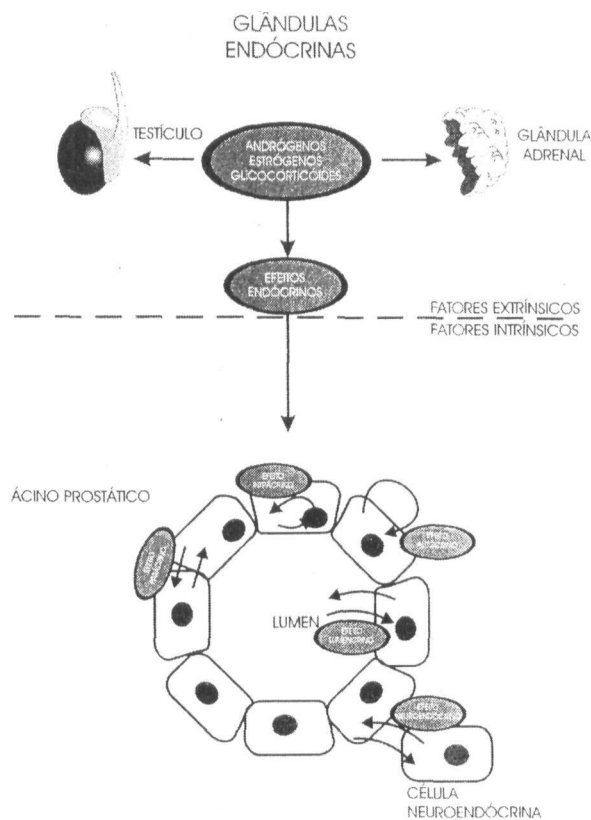


Figura 4. Fatores extrínsecos envolvidos na proliferação da célula prostática (modificada de Griffiths *et al.*, 1997).

complexo AP-1 reconhece seqüências específicas no genoma, que se encontram próximas ao elementos HREs nas regiões promotoras de genes que respondem ao hormônio (15). Essa proximidade de seqüências reguladoras indica uma interação funcional (Figura 3) do complexo DHT-AR e do AP-1, aparentemente necessária para a transcrição de genes alvo (6).

Além das cascatas de sinais desencadeados pelos andrógenos e pelos fatores de crescimento, outras substâncias também participam dos processos de desenvolvimento e diferenciação da próstata. Por exemplo, as células neuroendócrinas, presentes na glândula, contêm grânulos secretores com substâncias da família das cromograninas e das proteínas semelhantes ao hormônio da paratireóide, além de serotonina, somatostatina, bombesina e calcitonina que possuem atividades semelhantes às dos fatores de crescimento. Essas substâncias são importantes na proliferação das células prostáticas e atuam através de vários mecanismos de regulação, incluindo o autócrino e o parácrino (Figura 4).

O envolvimento desses compostos no crescimento e na diferenciação prostática constituem uma prova de que esses processos são complexos e não têm os andrógenos como fatores atuantes exclusivos (7,16,17).

O RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

O AR é um fator transcricional, membro da superfamília de proteínas regulatórias nucleares que inclui, além de outros receptores de esteróides, o receptor do hormônio da tireóide e do ácido retinóico (18,19). Essas proteínas são relacionadas entre si por causa da alta homologia do seu domínio responsável pela ligação com as seqüências HREs do genoma (18,20).

O receptor de andrógenos é uma proteína formada por 910 aminoácidos e, estruturalmente, organizada em três domínios funcionais: o amino-terminal, que é essencial para a ativação da transcrição; a seqüência central, rica em cisteína e com dois *zinc fingers*, que é altamente conservada e responsável pela ligação do receptor com os elementos HREs do DNA; e o domínio carboxi-terminal, que se liga ao andrógeno (21-23). O gene está localizado na banda Xq11-12 (24) e sua região codificadora está dividida em oito exons. A seqüência que codifica o domínio amino-terminal da proteína está presente no exon 1, enquanto o domínio de interação com o DNA é codificado pelos exons 2 e 3 e a informação para o domínio de ligação com o esteróide está distribuída entre os exons 4 a 8 (21,23). A deficiência completa ou parcial do domínio amino-

terminal ou da região de ligação com o DNA inativa a capacidade transcricional do AR, mesmo quando o receptor encontra-se associado ao andrógeno. Por outro lado, a maioria das alterações observadas na região carboxi-terminal impede sua ligação com o esteróide, porém, ativa a função transcricional mesmo na ausência do hormônio (25-27).

As comparações intra e interespecíficas mostram que as seqüências de aminoácidos dos domínios de ligação com o DNA e da região de ligação com o hormônio são conservadas, tanto para o mesmo receptor como para receptores diferentes da mesma superfamília (21,28). Essa conservação evolutiva levou alguns pesquisadores a questionarem a especificidade transcricional *in vivo*, uma vez que os diferentes receptores de esteróides reconhecem uma mesma seqüência de DNA (29). Uma das explicações dada foi que a regulação transcricional envolve a participação de fatores acessórios (Figura 3) que atuam como ativadores ou repressores transcricionais (30). Por exemplo, a ERAP-160 e a GRIPI funcionam como coativadores dos complexos receptor de estrógeno-DNA e receptor de glicocorticóide-DNA, respectivamente (31,32), a SRC-1 estimula a função de transativação de todos os receptores de esteróides (33) e a ARA₇₀ desempenha a função de coativador específico da atividade transcricional do AR nas células prostáticas humanas (34). Como exemplos de repressores estão os fatores de transcrição N-CoR e SMRT, que atuam sobre os receptores do hormônio da tireóide e do ácido retinóico (35-37).

No domínio amino-terminal do AR, existem duas seqüências polimórficas de trinucleotídeos CAG e GGC (38). As expansões CAG, que normalmente atingem de 11 a 33 repetições (com média de 20), codificam uma cadeia de poliglutamina na posição 172 e as repetições GGC codificam poliglicinas na posição 1342 da proteína. Tais expansões parecem estar inversamente relacionadas com sua atividade transcricional nas células prostáticas (28,39,40).

O estudo de Irvine *et al.* (41) em três grupos raciais diferentes mostrou uma predominância de alelos CAG pequenos nos negros americanos, que possuem um risco aumentado de desenvolver essa doença, tamanhos intermediários em homens brancos de origem não hispânica e número baixo de repetições em asiáticos, que manifestam as freqüências mais baixas desse tipo de neoplasia. Giovannucci *et al.* (42), avaliando o número de repetições CAG no gene do AR de amostras de adenocarcinomas prostáticos, concluíram que tumores com fenótipos mais agressivos, quando comparados aos menos agressivos, possuíam seqüências polimórficas mais curtas.

Extensões homopoliméricas de aminoácidos semelhantes a essas têm sido observadas em muitas proteínas (43). Por exemplo, seqüências com 20 ou mais resíduos de poliglutamina já foram referidas em muitos fatores de transcrição, incluindo a proteína NOTCH em drosófila (44), o fator de transcrição IID na espécie humana (45,46), a GAL4 em leveduras (43) e o AR de diferentes organismos (20). Repetições de trinucleotídeos são descritas também em genes de algumas doenças hereditárias. É o caso dos alelos do próprio gene do AR, que exibe de 40 a 62 repetições CAG no amino-terminal e causam a doença de Kennedy, uma síndrome neuromuscular degenerativa com insensibilidade ao andrógeno. Também são conhecidos os alelos dos genes responsáveis pela doença de Huntington, pela ataxia espinocerebelar tipo I, pela doença de Machado-Joseph e pela síndrome do X frágil, que manifestam desde algumas dezenas até milhares de trinucleotídeos CAG ou CGG (47). Certos alelos do gene *SRD5A2*, responsável pela síntese isoenzima tipo II da 5 α redutase expressa na próstata, também contêm repetições de dinucleotídeos (TA)_n na região 3' o que parece elevar a atividade da enzima, o nível de DHT na próstata e, conseqüentemente, os riscos de desenvolver alguns tipos de câncer prostático (48,49).

MECANISMOS MOLECULARES DA INDEPENDÊNCIA HORMONAL DAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS DA PRÓSTATA

O câncer de próstata é a segunda causa de morte relacionada a neoplasia entre os homens em alguns países. É uma doença heterogênea, caracterizada por variações nas taxas de proliferação, resposta a terapias e idade de início, cujos fatores etiológicos incluem predisposição genética familiar. Na época em que é feito o diagnóstico, aproximadamente 50% dos casos estão confinados à glândula e a outra metade possui metástases distantes envolvendo preferencialmente o tecido ósseo. Entre os tumores localizados, alguns permanecem indolentes por muitos anos, enquanto outros adquirem um comportamento agressivo e geralmente levam seu portador à morte (3). Os carcinomas em estágios avançados são, geralmente, tratados com terapias que diminuem a atividade dos andrógenos circulantes, como a castração cirúrgica, a administração de análogos do hormônio luteinizante ou a inibição da atividade normal do AR por substâncias antiandrogênicas (50).

Os antiandrógenos são freqüentemente utilizados para o tratamento das lesões hormônio-dependentes e sua ação é baseada no potencial de

competição pelos sítios do AR, sem a sua correspondente ativação. Com relação aos efeitos fisiológicos, podem ser divididos em dois grupos: os esteróides e os não esteróides. O primeiro grupo bloqueia a ação do andrógeno e possui atividade de glicocorticóide e de progesterona, essa última capaz de reprimir a produção do hormônio luteinizante e, conseqüentemente, da TT e da DHT. O segundo grupo, embora com capacidade de bloqueio de andrógenos, estimula o eixo hipotálamo - hipófise - gônada, o que pode levar a um aumento no nível desses hormônios (23). Em ambos os casos, os mecanismos de ação incluem a indução de uma conformação anormal do receptor (51), a deficiência no transporte do complexo hormônio-AR (52,53), a falha na dissociação do complexo heterodimérico do receptor (53), e a sua dimerização ou ligação incompletas com o DNA (54).

Cerca de 20% dos tumores não possuem qualquer resposta à manipulação endócrina e muitos casos não mostram remissão permanente podendo, em um tempo variável, tornar-se hormônio-independentes e não responderem mais ao tratamento (55,56). Existem alguns fatores que contribuem para a ineficiência desse tipo de terapia. Por exemplo, os níveis hormonais na corrente sanguínea podem não refletir o padrão androgênico intracelular da glândula e, assim, a manipulação do hormônio circulante ter apenas um pequeno impacto na proliferação do tecido prostático (56).

Outros fatores responsáveis pela falha na resposta ao tratamento são aqueles relacionados com a ativação permanente do receptor hormonal, mesmo na presença de concentrações baixas de andrógenos. Hobisch *et al.* (57), através da técnica de imunohistoquímica, observaram a presença do AR em todas as amostras de metástases de carcinomas prostáticos humanos que haviam adquirido independência androgênica durante a terapia. Os autores concluíram que, provavelmente, a alteração do receptor está envolvida na progressão do tumor, o que poderia levar ao estímulo do crescimento mesmo na ausência do hormônio ou então, à inespecificidade do receptor em relação ao esteróide. Realmente, a análise do gene AR tem demonstrado que mutações específicas, como deficiências nos exons 4 a 8, conferem vantagem proliferativa em alguns tipos de câncer hormônio-independentes (58) mas parece ser um evento incomum nos tumores em estágios iniciais (59).

Gaddipati *et al.* (58), utilizando amostras de pacientes com câncer de próstata metastático, detectaram uma substituição freqüente no códon 877

(ACT → GCT, Thr → Ala), presente no exon que codifica o domínio de ligação com o hormônio. Mutações nessa região também foram descritas em uma linhagem celular muito bem caracterizada, a LNCaP (60,61), que é derivada de um nódulo linfático de paciente portador de tumor prostático disseminado, inicialmente tratado com administração de estrógeno e castração cirúrgica. É interessante citar que, na presença dessa mutação, os antiandrógenos têm um efeito estimulador sobre a proliferação. Assim, é possível que essa alteração dificulte a resposta aos agentes terapêuticos usados.

O estudo de Koivisto *et al.* (62) mostra uma relação entre amplificações do gene do AR e resistência à terapia hormonal. Os autores observaram que tais amplificações ocorrem exclusivamente em tumores recorrentes que foram tratados com terapia de depleção hormonal durante um período maior que 12 meses. As lesões que não apresentaram, inicialmente, resposta ao tratamento androgênico ou aquelas que recorreram em um período inferior a um ano não possuíam amplificações do gene. Portanto, essa mutação não está correlacionada com a gênese do câncer ou mesmo com a progressão clínica de tumores não tratados. O aumento no número de cópias do gene e, conseqüentemente do seu produto, parece potencializar a resposta da célula, mesmo em baixas concentrações de andrógenos e deve ser responsável pela resistência à terapia hormonal adquirida. Por outro lado, a falha no tratamento de tumores inicialmente independentes ao hormônio, parece ser causada por outros mecanismos não relacionados com a amplificação do gene do AR.

Vários experimentos têm sugerido que a transformação de uma célula tumoral hormônio-dependente para um estágio de independência hormonal pode não envolver alterações no gene do receptor. A ativação de protooncogenes ou a inativação de genes supressores de tumor seriam as responsáveis pela proliferação celular mesmo na ausência de esteróides (7). Realmente, a introdução do oncogene *RAS* ativado em células da linhagem LNCaP é suficiente para fazer a sua conversão para a condição andrógeno-independente (63). Outras linhagens celulares hormônio-independentes possuem mutações no gene supressor de tumor *RBI* (64) e tumores em estágios avançados mostram alterações no gene *TP53*, que está envolvido no controle do ciclo celular e na apoptose (65). Esses achados mostram que a situação é complexa e ilustra bem que a tumorigênese na próstata deve compreender múltiplos eventos responsáveis por vantagens proliferativas em ambientes internos diferentes.

CONCLUSÕES

O esclarecimento do papel, da fisiologia e dos eventos biológicos responsáveis pela produção de andrógenos e de seu receptor é essencial para o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento das células normais e neoplásicas da próstata e na progressão tumoral dessa glândula. Entre esses mecanismos, estão os sinais desencadeados pelos fatores de crescimento e pelo receptor de andrógenos, as alterações que aumentam ou tornam a atividade desse receptor independente do estímulo hormonal e as variações no número de repetições das seqüências de trinucleotídeos CAG e GGC no seu gene, que estão inversamente relacionadas com sua atividade transcricional nas células prostáticas. Embora progressos recentes tenham sido feitos no entendimento da tumorigênese prostática, muitos estudos são ainda necessários para a identificação de todos os fatores que participam do processo e para o desenvolvimento de novas e eficientes abordagens terapêuticas dessa doença.

REFERÊNCIAS

- Rodrigues Neto Jr N. **Urologia**. São Paulo: Livraria Roca, 1986.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. **Patologia Estrutural e Funcional**. 4^a. ed. Rio de Janeiro: Koogan, 1991.
- Kirby SR, Christmas TJ, Brawer M. **Prostate Cancer**. Mirror, 1996.
- Meikle AW. Endocrinology of the prostate and of benign prostate hyperplasia. In DeGroot LJ, ed. **Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 1985: 2459-73.
- SBU. (1996). Treatment in Mass screening for Prostate Cancer, p. 46-61.
- Griffiths K, Morton MS, Nicholson RI. Androgens, androgen receptors, antiandrogens and treatment of prostate cancer. **Eur Urol** 1997;32:24-40.
- Galbraith SM, Duchense GM. Androgens and prostate cancers: biology, pathology and hormonal therapy. **Eur J Cancer** 1997;33:545-54.
- Chung B, Picado-Leonard J, Hanju M, Bienkowski M, Hall PF. Cytochrome P 450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase): cloning of human adrenal and testis cDNA indicates the same gene is expressed in both tissues. **Proc Natl Acad Sci USA** 1987;84:407-11.
- Klus GT, Nakamura J, Li J, Ling Y, Son C, Kempainen J, et al. Growth inhibition of human prostate cells *in vitro* by novel inhibitors of androgen synthesis. **Cancer Res** 1996;56:4956-64.
- Iwamura M, Abrahamsson PA, Benning CM, Cockett AT, Di Sant'Agnese PA. Androgen receptor immunostaining and its tissue distribution in formalin-fixed, paraffin-embedded sections after microwave treatment. **J Histochem Cytochem** 1994;42:783-8.
- Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, et al. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1022-6.
- Brass AL, Bernard J, Patai BL, Salvi D, Rukstals S. Androgen up-regulates epidermal growth factor receptor expression and binding affinity in PC3 cell lines expressing the human androgen receptor. **Cancer Res** 1995;55:3197-203.
- Aaronson SA. Growth factors and cancer. **Science** 1991;254:1146-3.
- Lewin B. **Genes VI**. New York: Oxford University Press, 1997.
- Jones N. Transcriptional regulation by dimerization: two sides to an incestuous relationship. **Cell** 1990;61:9-11.
- Kooistra A, Konig JJ, Romijn JC, Schroder FH. Negative control of epithelial cell proliferation by prostatic stroma. **Anticancer Res** 1991;11:1495-500.
- Sant'Agnese A, Cockett ATK. Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy. **Cancer** 1996;78:357-61.
- Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. **Science** 1988;240:889-95.
- Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. **Science** 1988;240:327-30.
- Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. **Science** 1988;240:324-6.
- Chang C, Kokontis J, Liao S. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequence of human and rat androgen receptors. **Proc Natl Acad Sci USA** 1988;85:7211-5.
- Brinkmann AO, Faber PW, Van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P, et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. **J Steroid Biochem** 1989;34:307-10.
- Kuil CW, Brinkmann AO. Androgens, antiandrogens and androgen receptor abnormalities. **Eur Urol** 1996;29:78-82.
- Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. **Am J Hum Genet** 1989;44:264-9.
- Rundlett SE, Wu XP, Miesfeld RL. Functional characterizations of the androgen receptor confirm that the molecular basis of androgen action is transcriptional regulation. **Mol Endocrinol** 1990;4:708-14.
- Jenster G, Van Der Korput HA, Van Vroonhoven C, Van Der Kwast TH, Trapman J, Brinkmann AO. Domains of the human androgen receptor involved in steroid binding, transcriptional activation, and subcellular localization. **Mol Endocrinol** 1991;5:1396-404.
- Simental JA, Sar M, Lane MV, French FS, Wilson EM. Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. **J Biol Chem** 1991;266:510-18.
- Lubahn DB, Brown TR, Simental J, Higgs HN, Migeon CJ,

- Wilson EM, et al. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1989;86:9534-8.
29. Ham J, Thomson A, Needham M, Webb P, Parker M. Characterization of response elements for androgens, glucocorticoids and progesterins in mouse mammary tumor virus. **Nucleic Acid Res** 1988;16:5263-76.
30. Sun Z, Pan J, Balk SP. Androgen receptor-associated protein complex binds upstream of the androgen-responsive elements in the promoters of human prostate-specific antigen and kallikrein 2 genes. **Nucleic Acid Res** 1997;25:3318-25.
31. Halachmi S, Marden E, Merti G, Mackay H, Abbondanza C, Brown M, et al. Estrogen receptor-associated proteins: possible mediators of hormone-induced transcription. **Science** 1994;264:1455-8.
32. Hong H, Kohli K, Trivedi A, Johnson DL, Stallcup MR. GRIP1, a novel mouse protein that serves as a transcriptional cofactor in yeast for the hormone binding domains of steroid receptors. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996;93:4948-52.
33. Oñate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. **Science** 1995;270:1354-57.
34. Yeh S, Chang C. Cloning and characterization of a specific coactivator, ARA70, for the androgen receptor in human prostate cells. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996;93:5517-21.
35. Chen JD, Evans RM. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. **Nature** 1995;377:454-7.
36. Horlein AJ, Naar AM, Heinzl T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, et al. **Nature** 1995;377:397-403.
37. Kurokawa R, Soderstrom M, Horlein AJ, Halachmi S, Brown M, Rosenfeld MG, et al. Polarity-specific activities of retinoic acid receptors determined by a co-repressor. **Nature** 1995;377:451-4.
38. Kazemi-Esfarjani P, Trifiro MA, Pinsky L. Evidence for a repressive function of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor: possible pathogenetic relevance for the (CAG)_n-expanded neuropathies. **Hum Mol Genetic** 1995;4:523-7.
39. Sleddens HFBM, Oostra BA, Brinkmann AO, Trapman J. Trinucleotide (GGN) repeat polymorphism in the human androgen receptor (AR) gene. **Hum Mol Genet** 1993;2:493.
40. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced *trans*-activation, impaired sperm production, and male infertility. **J Clinical Endocrinol Metabol** 1997;82:3777-82.
41. Irvine AR, Yu M, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. **Cancer Res** 1995;55:1937-40.
42. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;94:3320-3.
43. Gerber HP, Seipel K, Georgiev O, Hofferer M, Hug M, Rusconi S, et al. Transcriptional activation modulated by homopolymeric glutamine and proline stretches. **Science** 1994;263:808-11.
44. Wharton KA, Yedvobnick B, Finnerty, VG, Artavanis-Tsakonas S. Opa: a novel family of transcribed repeats shared by the Notch locus and other developmentally regulated loci in *D. melanogaster*. **Cell** 1985;40:55-62.
45. Hoffmann A, Sinn E, Yamamoto T, Wang J, Roy A, Horikoshi M, et al. Highly conserved core domain and unique N terminus with presumptive regulatory motifs in a human TATA factor (TFII). **Nature** 1990;346:387-90.
46. Kao CC, Lieberman PM, Schmidt MC, Zhou Q, Pei R, Berk AJ. Cloning of a transcriptionally active human TATA binding factor. **Science** 1990;29:1646-50.
47. Rosemberg RN. DNA-triplet repeats and neurologic disease. **N Engl J Med** 1996;335:1222-4.
48. Davis DL, Russell DW. Unusual length polymorphism in human steroid 5 α -reductase type 2 gene (*SRD5A2*). **Hum Mol Genet** 1993;2:820.
49. Reichardt JKV, Makridakis N, Henderson BE, Yu MC, Pike MC, Ross, RK. Genetic variability of the human *SRD5A2* gene: implications for prostate cancer risk. **Cancer Res** 1995;55:3973-5.
50. Dawson NA. Hormonal therapy for prostate cancer: what you need to know. In: **Proceedings of Annual Meeting of ASCO. Educational Book, 34**, Los Angeles. Bologna:Monduzzi, 1998. p 368-72.
51. Kuil CW, Berrevoets CA, Mulder E. Ligand-induced conformational alterations of the androgen receptor analyzed by limited trypsinization. Studies on the mechanism of antiandrogen action. **J Biol Chem** 1995;270:27569-76.
52. Brinkmann AO, Lindh LMI, Bredveld DI, Mulder E, Van Der Molen HJ. Cyproterone acetate prevents translocations of the androgen receptor in the rat prostate. **Mol Cell Endocrinol** 1983;32:117-29.
53. Segnitz B, Gehring U. Mechanism of action of a steroidal antiglucocorticoid in lymphoid cells. **J Biol Chem** 1990;265:2789-96.
54. Klein-Hitpass L, Cato ACB, Henderson D, Ryffel GU. Two types of anti-progestins identified by their differential action in transcriptionally active extracts from T47D cells. **Nucleic Acid Res** 1991;19:1227-34.
55. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. **Cancer Res** 1981;41:5070-5.
56. Habibi FK. Steroid hormones and cancer: IV prostate cancer. **Eur J Surg Oncol** 1997;23:264-8.
57. Hobisch A, Culing Z, Radmayr C, Bartsch G, Klocker H, Hittmair A. Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein. **Cancer Res** 1995;55:3068-72.
58. Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, Sesterhenn A M, Finger MJ, Moul JW, et al. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. **Cancer Res** 1994;54:2861-4.

-
59. Paz A, Lindner A, Zisman A, Siegel Y. A genetic sequence change in the 3'-noncoding region of the androgen receptor gene in prostate carcinoma. **Eur Urol** 1997;31:209-15.
60. Harris SE, Rong Z, Harris MA, Lubahn DD. Androgen receptor in human prostate carcinoma LNCaP/ADEO cells contains a mutation which alters the specificity of the steroid-dependent transcriptional activation region. **Endocrinology** 1990;126:93.
61. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E, et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. **Biochem Biophys Res Commun** 1990;173:534-40.
62. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, et al. Androgen receptor gene amplification: A possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. **Cancer Res** 1997;57:314-9.
63. Voeller HJ, Wilding G, Gelmann EP. v-H-ras expression confers hormone independent growth to LNCaP prostate cancer cells. **Mol Endocrinol** 1991;5:209-16.
64. Rubin SJ, Hallahan DE, Ashman CR. Two prostate cancer cells lines demonstrate abnormalities in tumour suppressor genes. **J Surg Oncol** 1991;46:31-6.
65. Bookstain R, Macgrogan D, Hilsenbeck SG, Sharkey F, Allred C. p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. **Cancer Res** 1993;53:3369-73.

Endereço para correspondência:

Eloiza H. Tajara
Departamento de Biologia, IBILCE/UNESP
Caixa Postal 136
15054-000 São José do Rio Preto, SP
e.mail: tajara@bio.ibilce.unesp.br