

Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia

Int J Andrology 2010; 33:475-488; DOI:10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x

B. FIBBI (1), G. PENNA (2), A. MORELLI (1), L. ADORINI (2), AND M. MAGGI (1)

(1) Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Florence, and (2) Intercept Pharmaceuticals, Corciano (Perugia), Italy

Correspondence to: Mario Maggi, Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Viale G. Pieraccini, 6, 50139 Florence, Italy. E-mail: m.maggi@dfc.unifi.it.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disorder affecting 50–80% of the aged male population. Androgens and age have been traditionally considered the main determinants of prostate enlargement, but in the last years a potentially important role of chronic inflammation in BPH pathogenesis has emerged. Bacterial and non-infectious chronic prostatitis could represent inciting factors leading to tissue hyperproliferation, possibly via the recently demonstrated antigen-presenting capacity of prostatic stromal cells, enabling them to induce and sustain intraglandular immune responses. The prostate growth-promoting chemokine IL-8 could represent a direct link between chronic prostate inflammation and autocrine/paracrine stromal cell proliferation, in agreement with its marked secretion induced in BPH stromal cells by a combination of Th1 and Th17 cell-derived inflammatory cytokines. BPH stromal cells express the vitamin D receptor (VDR), which is up-regulated by exposure to inflammatory stimuli. The non-hypercalcaemic VDR agonist elocalcitol, shown to arrest BPH development by decreasing the intraprostatic androgen signalling without directly interfering with systemic androgen action, exerts immunoregulatory and anti-inflammatory properties in different prostatic pathology characterized by growth and inflammation. The mechanism of action of VDR agonists supports an important role of chronic inflammation in BPH pathogenesis and strengthens the concept of these agents as a therapeutic option for pharmacological treatment of BPH.

L'infiammazione cronica nella patogenesi della iperplasia prostatica benigna

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è un disordine comune che interessa il 50-80% della popolazione maschile in età. Gli androgeni e l'età sono stati tradizionalmente considerati i determinanti più importanti dell'allargamento prostatico, ma negli ultimi anni è emerso il ruolo potenzialmente importante dell'infiammazione cronica nella patogenesi della IPB. Le prostatiti batteriche e croniche non infettive potrebbero rappresentare i fattori di induzione che portano alla iperproliferazione tissutale, probabilmente tramite la capacità delle cellule prostatiche stromali, recentemente dimostrata, di essere presentatrici degli antigeni, il che le rende capaci di indurre e sostenere le risposte immunitarie intraglandolari. La chemochina IL-8 che promuove la crescita prostatica potrebbe rappresentare il collegamento diretto tra l'infiammazione prostatica cronica la proliferazione delle cellule stromali per via autocrina/paracrina, in accordo con la sua marcata secrezione indotta nelle cellule stromali della IPB tramite la combinazione delle citochine infiammatorie provenienti dalle cellule Th1 e Th17. Le cellule stromali della IPB esprimono il recettore per la vitamina D (VDR), il quale è soprarregolato dall'esposizione agli stimoli infiammatori. L'agonista per il VDR non ipercalcemizzante elocalcitol mostra l'arresto dello sviluppo della IPB riducendo il segnale androgenico intraprostatico senza interferire direttamente con l'azione androgenica sistemica e manifesta proprietà immunoregolative e antinfiammatorie nelle differenti patologie prostatiche caratterizzate dall'infiammazione e dalla crescita. Il meccanismo di azione degli agonisti per il VDR sostengono il ruolo importante dell'infiammazione cronica nella patogenesi della IPB e rafforzano il concetto che questi agenti possano essere delle opzioni terapeutiche farmacologiche nel trattamento della IPB.

Il commento - Sono oltre 15 anni che noi sosteniamo il ruolo di organo immunitario e regolativo della prostata con la conseguenza che buona parte delle sue problematiche derivano dalle alterazioni degli equilibri, prima funzionali e poi strutturali, immunitari: ci fa solo piacere verificare che negli ultimi 5 anni tale ruolo sia in ampio riconoscimento da gran parte della comunità scientifica, con tutte le osservazioni relative alle condizioni strutturali e funzionali, con tutte le condizioni disfunzionali che ne derivano, con un comportamento terapeutico che tende sempre meno ad essere sintomatologico dell'ultimo minuto e che tende sempre più all'azione preventiva complessiva. Il pregio di questo lavoro è di essere un ulteriore e ben discusso tassello a questa prospettiva. L'inquadramento della IPB (ma come in altri lavori analoghi anche del cancro prostatico) come patologia che affonda le sue radici nello stato infiammatorio e disreattivo vascolare (congestione) persistenti e trascurati nel tempo sin dalle più giovani età, è condizione fondamentale affinché la questione prostatica nel suo complesso cessi di essere un problema ineluttabile dell'età maschile avanzata (dopo i 50 anni) e diventi un problema da gestire sin dalla più giovane età (16-18 anni, su cui purtroppo pochissime informazioni e studi abbiamo) in termini di mantenimento degli equilibri e delle funzioni così da prevenire o trattare adeguatamente gli stati infiammatorio-congestivi e soprattutto le loro origini. Il particolare accento posto in questo lavoro alla funzione immunitaria e alle sue condizioni di squilibrio, connesse o meno a presenze di microrganismi (che peraltro sembrano sempre più essere solo ospiti

inducenti un maggior disturbo piuttosto che i generatori della disfunzione... da qui una diversa attenzione alla necessità di eliminarli intossicando l'organismo, che diventa secondaria), al ruolo dei recettori per la vitamina D e al relativo controllo della funzione immunitaria e epitelio-connettivale prostatica, alla attività di induzione immunitaria delle cellule epitelio-connettivali prostatiche (importante è la cosiddetta capacità di tali cellule prostatiche di presentare l'antigene), sono tutti elementi che devono far riflettere molto e far molto modificare gli atteggiamenti ancora ampiamente diffusi di non trattamento e soluzione stabile dei processi infiammatori che per anni, anche inconsapevolmente (spesso i segnali sono tenui o non rilevabili in assenza di valutazioni specifiche tra cui lo spermogramma e la sua analisi biochimica), gli uomini portano avanti, frequentemente mantenendo in atto schemi nutrizionali e comportamentali deteriori per il buon equilibrio del corpo.