

La próstata desde una perspectiva inmunológica

The prostate from an immunological perspective

Jennifer Puerta-Suárez¹, Walter D. Cardona-Maya²

Resumen. Los procesos inflamatorios e infecciosos que se desencadenan en la próstata, primordial glándula reproductiva masculina, originan las tres principales enfermedades de este órgano: prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer. Para entender la relación que existe entre estas tres patologías y los procesos de infección e inflamación, se realizó una revisión de la literatura científica, a conveniencia, en la base de datos PubMed, empleando los términos próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. La literatura revisada resalta la importancia del adecuado funcionamiento del sistema inmune en el tejido prostático para eliminar los microorganismos causantes de infecciones, proceso a través del cual se desencadena la inflamación del tejido. Además, infecciones urinarias ascendentes, que culminan en prostatitis crónica, favorecen el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna, agrandamiento y fibrosis de la próstata en hombres adultos, e incluso su progresión a cáncer en individuos genéticamente susceptibles. Por otro lado, las limitaciones en el diagnóstico de las alteraciones prostáticas promueven la inflamación crónica, y el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de la prostatitis, impulsa la diseminación sexual de microorganismos multirresistentes al tratamiento. Las alteraciones prostáticas, en especial la prostatitis, continúan siendo patologías enigmáticas de difícil diagnóstico y tratamiento. El estudio de la próstata, sus alteraciones y su relación con el sistema inmune contribuirán a limitar el uso indiscriminado de antibióticos y a reducir los costos en salud y los efectos sobre la calidad de vida de los individuos afectados.

Palabras clave: próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, infección, inflamación.

¹ Microbióloga, MSc en Biología. Estudiante de Doctorado, Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Bacteriólogo, MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, PhD en Biología. Docente, Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria (SIU), Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: wdario.cardona@udea.edu.co.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2020;24:13-35. <https://doi.org/10.36384/01232576.12>

Recibido el 3 de julio de 2018; aceptado el 15 de marzo de 2019. Editora Médica Colombiana S.A., 2020[®].

Abstract. *Inflammatory and infectious processes triggered in the prostate, the primary male reproductive gland, originate the three main diseases of this organ: prostatitis, benign prostatic hyperplasia and cancer. To understand the relationship between these three pathologies and inflammatory and infectious processes, a review of the scientific literature was carried out in PubMed database using the terms prostate, prostatitis, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. The revised articles highlight the importance of properly immune system functioning in the prostate tissue to remove the microorganisms that cause infections, a process which also triggers tissue inflammation. In addition, ascending urinary infections, which culminate in chronic prostatitis, favor the development of benign prostatic hyperplasia, enlargement and fibrosis of the prostate in adult men, and even its progression to cancer in genetically susceptible individuals. Furthermore, limitations in the diagnosis of prostatic disorders promote chronic inflammation, and the indiscriminate use of broad spectrum antibiotics for prostatitis treatment leads to sexual dissemination of multidrug-resistant microorganisms. Prostatic disorders, especially prostatitis, continue to be enigmatic pathologies of difficult diagnosis and treatment. The study of the prostate, its disorders and its relationship with the immune system will contribute to limit the indiscriminate use of antibiotics and to reduce health costs and the effects on the quality of life of affected individuals.*

Key words: *Prostate, prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, infection, inflammation.*

Introducción

La próstata es la principal glándula reproductiva masculina relacionada con la fertilidad del hombre. Existen alteraciones que afectan su funcionamiento, entre las cuales se encuentran, en orden de prevalencia, el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna y la prostatitis [1,2]. Se ha descrito que las infecciones bacterianas recurrentes en el tracto urinario masculino y la prostatitis de origen infeccioso generan procesos inflamatorios crónicos de difícil tratamiento [3,4].

La erradicación de los microorganismos responsables de las afecciones de la próstata es compleja, debido a la variabilidad en la permeabilidad del tejido a los diferentes agentes antimicrobianos empleados y a la resistencia a antibióticos alcanzada por múltiples

bacterias, que contribuyen a la multiplicación de los microorganismos y a ocasionar procesos inflamatorios crónicos que podrían generar lesiones en el tejido. Además, los procesos crónicos inflamatorios e infecciosos de la glándula prostática se han catalogado como precursores de la hiperplasia prostática benigna y del cáncer de próstata, lo que relaciona estrechamente las tres condiciones patológicas de mayor importancia en la urología clínica [5,6].

En la base central de la patogénesis de la enfermedad prostática está claramente implicada la efectividad del sistema inmunológico para eliminar infecciones, reclutar efectores de la inmunidad innata y adquirida, además de autorregularse para mantener la integridad del epitelio, lograr la homeostasis celular, mantener el tamaño normal del órgano y prevenir la progresión a cáncer [5].

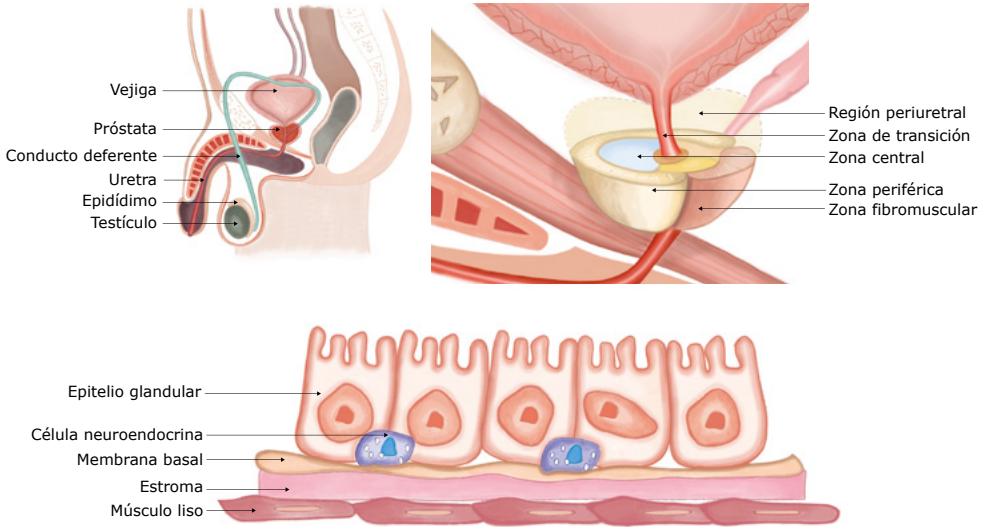


Figura 1. Anatomía e histología de la próstata.

El objetivo de esta revisión de la literatura es describir la enfermedad prostática desde una perspectiva inmunológica, con énfasis en la prostatitis crónica y su implicación en la progresión a cáncer. Para esto se realizó una revisión a conveniencia de la literatura en la base de datos PubMed de la NCBI (del inglés, *National Center for Biotechnology Information*), mediante el uso de los siguientes términos para la búsqueda: próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. De las 577 publicaciones encontradas se seleccionaron aquellas que presentaban mayor interés para el desarrollo de esta revisión, según el criterio de los autores.

Anatomía e histología de la próstata

La próstata humana es un órgano pequeño del tamaño de una nuez, situado en la base de la vejiga urinaria [7] (**figura 1**). Esta glándula está anatómicamente dividida en tres zonas o lóbulos: el central, el de transición y el periférico.

El tejido glandular prostático está compuesto histológicamente por epitelio cilíndrico simple y pseudoestratificado, una capa de estroma fibromuscular no glandular que rodea el órgano y dos regiones glandulares denominadas zonas periféricas y centrales. La zona central es tejido glandular que constituye la mayor parte de la base de la próstata y rodea los conductos eyaculatorios; la zona periférica forma el resto de la glándula que rodea la mayor parte de la zona central y se extiende caudalmente rodeando la porción distal de la uretra [8]. La zona o lóbulo central se encuentra sobre la base de la vejiga; por lo tanto, cuando se inflama ejerce presión sobre este órgano, lo cual ocasiona las molestias miccionales asociadas a las enfermedades prostáticas; además, este mismo lóbulo es el palpable en el examen rectal [1,3].

Fisiología de la próstata

La próstata es el tejido blando que alberga la mayor concentración de zinc del cuerpo (aproximadamente 4%) y es

responsable de secretar el fluido prostático, el cual representa entre el 25% y 30% del volumen total del eyaculado [9]. Además del zinc, que es un importante cofactor en muchos procesos reproductivos, la próstata secreta proteínas como las calicreínas, que participan durante el proceso de la licuefacción del semen. El semen cuando se eyacula, es un coágulo formado por las semenogelinas y el fibrinógeno, secretados por la vesícula seminal. Durante la licuefacción, el zinc secretado por la próstata está unido a las semenogelinas pero, por mayor afinidad, se une a las calicreínas provenientes del líquido prostático, lo que libera a los espermatozoides del coágulo seminal para que inicien el recorrido a través del tracto reproductivo femenino en búsqueda del oocito [1].

Las calicreínas secretadas por la próstata son una familia de quince proteasas de serina, que actúan como hidrolasas que degradan los enlaces peptídicos con un centro activo para la catálisis enzimática. De estas, la calicreína-3 (KLK3), denominada antígeno prostático (PSA), se incrementa en la circulación sanguínea durante las alteraciones de la próstata, por lo que se ha empleado como un biomarcador de cáncer en este órgano, aunque no es específico [1,3].

La correcta homeostasis glandular prostática depende del equilibrio de los componentes del sistema inmunológico y de sus efectores celulares: integridad del epitelio, balance oxidativo, células y componentes de la respuesta inmune innata y adquirida, posible microbiota del tracto urogenital, e incluso gastrointestinal, que influyen en el metabolismo de componentes de

la dieta asociados al cáncer de próstata [5,6]. A continuación, se revisarán algunos de estos aspectos.

Respuesta inmune innata en la próstata

La glándula prostática posee mecanismos inmunológicos contra las infecciones, entre los que se encuentran la producción de sustancias antimicrobianas y el lavado mecánico de la uretra prostática durante la micción y la eyaculación; no obstante, estos no siempre cumplen con su función. Incluso, se ha descrito que el mal drenaje de las secreciones de los conductos distales o el reflujo de orina al tejido de la próstata, pueden ocasionar inflamación, cicatrización y hasta formación de cálculos, lo cual generalmente precede a la prostatitis bacteriana [3].

Uno de los principales mecanismos de la inmunidad innata prostática, recientemente estudiado, es la presencia de comunidades bacterianas específicas en el tracto genitourinario sano: la microbiota y el microbioma [10,11]. El término microbiota se refiere a la presencia de microorganismos comensales o saprófitos que albergan los diferentes órganos del individuo, mientras que el término microbioma denota la colección de genomas, genes y productos de los microbios presentes en un hospedero particular [10].

Los cambios en la microbiota y el microbioma del tracto genitourinario acarrear trastornos urológicos, como incontinencia urinaria, cistitis intersticial, disfunción vesical neurogénica, infecciones de transmisión sexual, síndrome de prostatitis crónica o dolor pélvico crónico, e incluso, cáncer de próstata. Aunque las bacterias eran considera-

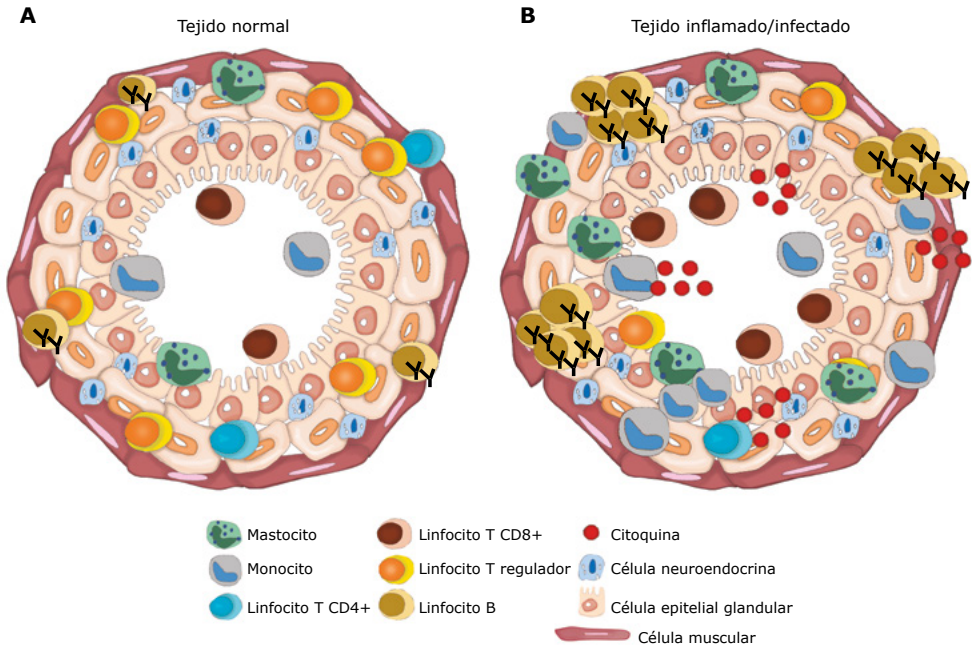


Figura 2. Efectores de la inmunidad en la próstata sana (A) y durante los procesos infecciosos e inflamatorios (B).

das patógenos por excelencia, en la actualidad se intenta identificar, caracterizar y promover un microbioma urogenital y gastrointestinal saludable que limite el establecimiento de microorganismos patógenos en el tracto genitourinario masculino [10].

Además, como se mencionó anteriormente, el zinc, uno de los principales productos en las secreciones del tejido prostático, cataliza diversas reacciones enzimáticas, mantiene la función fisiológica normal, ayuda en el mantenimiento de la estabilidad de la cromatina de los espermatozoides, facilita la eliminación de algunas bacterias responsables de las infecciones urogenitales y regula el crecimiento y la apoptosis de las células epiteliales prostáticas, lo que hace de este un elemento importante de la inmunidad innata [9,12].

Respuesta inmune adquirida en la próstata

La próstata es un órgano inmunocompetente (**figura 2**) poblado por un número bajo de células asociadas a la inflamación, entre las que se incluyen los macrófagos y los mastocitos dispersos por el tejido, los linfocitos T y los linfocitos B estromales y epiteliales, que se incrementan con la edad [1,13]. En términos de proporciones los linfocitos T representan aproximadamente el 90% de los linfocitos presentes en el tejido prostático, pero con una distribución característica; en el estroma y en el epitelio prostático se ubican los linfocitos T reguladores, un subconjunto de linfocitos T CD4+ que suprimen las clonas de linfocitos T autorreactivos y previenen la autoinmunidad. Alrededor del área glandular se encuentran infiltrados de linfocitos T CD8+ o citotóxicos

[14], y en el estroma fibromuscular se observan agregados de linfocitos B rodeados de linfocitos T CD4+ [15,16].

Las células epiteliales de la próstata expresan normalmente la proteína CD40, la cual, durante los procesos infecciosos e inflamatorios, se sobreexpresa y puede estar implicada en la activación directa de la respuesta inmune a través de la unión con el ligando CD40 (CD40L o CD154) expresado en la superficie de los linfocitos T [17], el cual también regula las funciones de los linfocitos B [18].

Durante los procesos infecciosos e inflamatorios de la próstata, desempeña un papel importante el receptor de quimioquina CCR7, un miembro de la familia de los receptores acoplados a proteína G, encargado de controlar la migración de linfocitos T de memoria a los tejidos inflamados y estimular la maduración de las células dendríticas [18].

Generalmente, el incremento en el tamaño y la inflamación de la próstata se ve acompañado por un aumento en la secreción de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y en la expresión del CCR2, tanto en las células estromales como en las epiteliales prostáticas, que estimulan la polarización de los linfocitos T a un perfil Th1 [19].

Entre los factores que influyen en la regulación del sistema inmune se incluyen las hormonas y la dieta [6,10]. Brevemente, las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) son consideradas hormonas proinflamatorias, que influyen en la producción de interferón- γ (IFN- γ) en los linfocitos, incrementan la concentración de linfocitos T CD4+ en respuesta al antígeno, estimulan la producción de citoquinas del perfil Th2 como la interleuquina (IL)-4, IL-5, IL-13 y el factor de crecimiento

transformante- β 1 (TGF- β 1), observados en altas concentraciones en los pacientes con hiperplasia prostática benigna [13]; además, se han observado poblaciones de linfocitos Th1 productores de IFN- γ y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) [16].

Para controlar el incremento de los mediadores de la inflamación, los linfocitos T reguladores inhiben la proliferación y la producción de citoquinas por los linfocitos T CD4+ y CD8+, la producción de anticuerpos por los linfocitos B, la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (células NK) y la maduración de las células dendríticas [20].

Por otra parte, las dietas altas en grasas saturadas, o comúnmente denominadas dietas occidentalizadas, se asocian con aumentos en la población y cambios en la distribución de mastocitos y macrófagos prostáticos en modelos animales [13].

Procesos inflamatorios de la próstata

Existe una gran variedad de factores etiológicos asociados con la inflamación de la glándula prostática, entre los que se incluyen factores físicos, químicos e infecciosos, siendo este último el factor más estudiado (**figura 3**). Las infecciones bacterianas, virales o micóticas urinarias y prostáticas crónicas o reinicidentes, las infecciones de transmisión sexual, los daños mecánicos que alteran la integridad del tejido, los compuestos carcinogénicos en la dieta, las alteraciones en la proporción de testosterona y estradiol, el trauma físico causado por la presencia de cuerpos amiláceos y cálculos prostáticos, el reflujo urinario, específicamente del

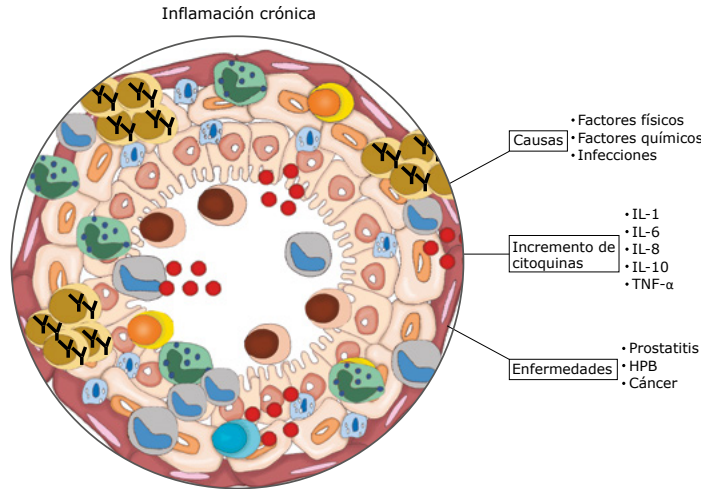


Figura 3. La inflamación crónica como causa de las tres principales alteraciones prostáticas. HPB: hiperplasia prostática benigna.

ácido úrico, las alteraciones en la microbiota urogenital y las enfermedades autoinmunes, o una combinación de dos o más de estos factores, ocasionan inflamación crónica prostática que se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de hiperplasia prostática benigna [1,12,14,16,21,22].

Aunque la orina contiene compuestos químicos que pueden ser tóxicos para el epitelio prostático, el ácido úrico cristalino es considerado el principal desencadenante de inflamación. Este es liberado por las células apoptóticas y se ha demostrado que activa directamente el inflamasoma NALP3 (ciperina), un activador de la caspasa-1 que está presente en las células del sistema inmune innato, principalmente los macrófagos, lo que resulta en la producción de citoquinas IL-6 e IL-8, y en el reclutamiento de macrófagos y otras células proinflamatorias [16,23].

La característica histológica de la inflamación crónica es un hallazgo frecuente en el tejido prostático benigno y maligno. Los infiltrados inflamatorios en la

glándula prostática están compuestos principalmente por linfocitos T (70%), y por un menor número de linfocitos B (15%) y macrófagos (15%). Aunque esta proporción se ha reportado para el tejido prostático sano, durante los procesos inflamatorios se incrementa el número de efectores celulares de la respuesta inmune innata y adquirida [13,14,18]. Los linfocitos T ayudadores adquieren principalmente un perfil Th17 mediante el estímulo con IL-23 y se caracterizan por la secreción de IL-17, en tanto que las células estromales incrementan la secreción de IL-15 e INF- γ [14,15].

En ausencia de un biomarcador validado, la única forma de evaluar la inflamación prostática es mediante un examen histológico del tejido [18,24], el cual es altamente invasivo y no es posible realizar en todos los casos [25]. De esta manera, se han propuesto diferentes marcadores de la inflamación para establecer el diagnóstico, entre los que se encuentran los niveles plasmáticos de IL-8 y los niveles urinarios

del coestimulador inducible de linfocitos T (ICOS), una proteína involucrada en la señalización, la respuesta inmune y la proliferación celular, indicador de la función urinaria; ambos marcadores se asocian a infecciones urogenitales [14].

Durante la inflamación prostática se ha observado un incremento de los niveles en el fluido prostático del MCP-1, que se correlaciona positivamente con el de la glicoproteína transmembrana de alta expresión de monocitos y macrófagos (CD68) presente en este mismo fluido. Ambas moléculas funcionan como proteínas quimiotácticas que son secretadas por células epiteliales y estromales para atraer monocitos y macrófagos, lo que sugiere que podrían ser empleadas como marcadores de la inflamación prostática. La molécula MCP-1 actúa sobre la diferenciación de los linfocitos T a un perfil Th2 en el ganglio linfático, y atrae al sitio de inflamación células efectoras secretoras de IFN- γ [19].

El incremento de citoquinas proinflamatorias potencia la proliferación celular, el riesgo de mutaciones, la angiogénesis y el crecimiento tumoral, por lo que la inflamación crónica se asocia directamente con el aumento del volumen prostático y los síntomas asociados al almacenamiento urinario, debido a la opresión que ejerce la próstata inflamada sobre la uretra y la vejiga [26,27].

El exceso en la producción de radicales libres por las células inflamatorias, en respuesta al daño inicial, puede ocasionar daño en el ADN [26]. La inflamación prostática se considera un evento de estrés celular donde se incrementa la expresión de la glutatión S transferasa (GSTP1), enzima encargada de la desin-

toxicación de carcinógenos y oxidantes en las células de la próstata [28].

A medida que se da el envejecimiento de la próstata, el tejido presenta inflamación, que en la mayoría de los casos es benigna y, aunque aún se desconoce el mecanismo por el cual se desencadena, se cree que la causa es de origen multifactorial e influenciada principalmente por los cambios hormonales de la edad adulta. El incremento de células efectoras proinflamatorias, como los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos B, en la próstata adulta, genera daños en las células epiteliales y estromales, y estimula la liberación de citoquinas y factores de crecimiento (por ejemplo, IL-2, IFN- γ , el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) y TGF- β 1) que originan la remodelación anormal del tejido, con incremento del epitelio fibromuscular [29,30].

En este sentido se forma un "círculo vicioso" en el cual los linfocitos T secretan más citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL-8 e IL-17) con acciones autocrinas y paracrinas que perpetúan la inflamación crónica no controlada, favorecen el crecimiento anormal del órgano e incrementan la hipoxia que aumenta la liberación de especies reactivas del oxígeno, y promueve la neovascularización y la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la IL-8, el FGF-7, el TGF- β 1 y el FGF-2. Como cada uno de estos factores alcanza grandes concentraciones en el plasma seminal y en el líquido prostático, su medición se ha propuesto como un biomarcador de inflamación prostática [15,31].

Otras moléculas de secreción menos invasivas que las que requieren masaje prostático se han propuesto como bio-

marcadores de la alteración e inflamación de la próstata; entre ellas, la IL-8 y la MCP-1, ya mencionadas previamente, y otras como el incremento de la CCR7, el antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4), la molécula ICOS y el CD40L, tanto en la orina como en el plasma seminal [15]. Además, se ha observado una alta correlación en la detección en plasma seminal de marcadores inflamatorios como IL-1 α , IL-6, IL-8, CXCL8, TNF- α , IFN- γ y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), con la alta concentración de leucocitos en semen o líquido prostático; pero no es tan clara en muestras con concentraciones bajas de leucocitos, donde se observan incrementos de los niveles de IL-10, GM-CSF, TGF- β 1 y prostaglandina E (PGE) [20,32].

Paralelamente, la apoptosis espermática se puede asociar con la inflamación y el estrés oxidativo producido en respuesta a la infección, por lo que afecta la movilidad espermática y la capacidad fecundante de los espermatozoides [33].

Infecciones en la próstata

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció el papel de las infecciones del tracto genital en la infertilidad humana, entre las cuales se destaca la infección de la próstata [33], a pesar de que la mayoría de los individuos son asintomáticos, lo que favorece la cronicidad del proceso [12]. Entre los principales agentes etiológicos de la infección prostática que causan inflamación, se encuentran las bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Neisseria gonorrhoeae*,

Chlamydia trachomatis y *Treponema pallidum*), los virus (por ejemplo, virus del papiloma humano (VPH), el virus del herpes simple humano tipo 2, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus), e incluso parásitos (por ejemplo, *Trichomonas vaginalis*) [13,14,33,34].

La prostatitis fúngica se considera menos frecuente, generalmente su diagnóstico es complejo e invasivo a través de la obtención de tejidos mediante biopsia. Las micosis sistémicas como la coccidioidomicosis, la blastomicosis, la histoplasmosis, la criptococosis, la candidiasis y la paracoccidioidomicosis pueden ocasionar prostatitis granulomatosa [22]. La susceptibilidad a estas infecciones parece estar mediada por múltiples factores, entre ellos el componente genético, en el que se ha observado que mutaciones en los genes que codifican para la 2'-5'-oligoadenilato dependiente de RNAsa y el receptor tipo Toll (TLR)-4, influyen en la susceptibilidad de las células de la próstata a agentes infecciosos [28].

Los microorganismos asociados con infecciones de transmisión sexual detectados en el semen son responsables de un gran número de prostatitis, y su presencia altera la calidad seminal, especialmente la concentración y la movilidad espermática [33]. Aproximadamente entre el 5% y el 12% de los hombres que asisten a clínicas de infertilidad presentan inflamación e infección del tracto urogenital [35]; no obstante, y pese al uso indiscriminado de antibióticos en los procesos infecciosos del tracto urogenital, la terapia antimicrobiana y la eliminación del agente etiológico no garantiza el restablecimiento de la calidad seminal, por lo que se han propuesto terapias que

incluyan el incremento de antioxidantes en la dieta para disminuir el daño oxidativo generado sobre las células espermáticas producto de la infección [1].

El tratamiento con terapias antivirales y antirretrovirales puede inducir daño testicular, lo que ejerce un efecto perjudicial adicional en los parámetros espermáticos [33]. Además, alrededor del 10% de las muestras urogenitales están libres de microorganismos, sugestivo de la presencia de microbiota urogenital, por lo que el uso de la terapia antimicrobiana podría acarrear efectos negativos sobre la espermatogénesis [12].

El desarrollo de infecciones prostáticas puede conducir a eventos autoinmunes como los descritos para las infecciones producidas por *Chlamydia trachomatis*, en la cual se generan anticuerpos tipo IgA contra antígenos clamidiales, como la proteína mayor de la membrana externa-2 (MOMP2), la proteína de choque térmico (HSP)-60 y HSP70, un aumento en los linfocitos T $\gamma\delta$, y en la concentración tanto de IL-6 como de IL-8 [33], e incluso se ha correlacionado con la presencia de anticuerpos antiespermatozoides e infertilidad [1]. Dichos autoanticuerpos contra los espermatozoides se encuentran en aproximadamente el 8% de la población masculina infértil [35,36].

Los microorganismos que infectan el tracto urogenital y la próstata poseen diversos mecanismos que permiten su adhesión y colonización, muchos de los cuales activan al sistema inmune [37]. *Neisseria gonorrhoeae* activa las vías de la inflamación a través de su unión con los TLR-2 y TLR-4 y los receptores de lectina C, tales como la molécula de adherencia intercelular (ICAM)-

3 presente en las células dendríticas; pero también activa vías de inmunosupresión de linfocitos T y linfocitos B a través de su unión con moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario (CEA-CAM)-1 y -3. Las proteínas Opa del gonococo también inhiben la producción de anticuerpos, la proliferación celular y pueden inducir apoptosis. Además, *Neisseria gonorrhoeae* puede evadir la respuesta inmune a través de la variación molecular del lipooligosacárido y puede favorecer la selección de linfocitos T reguladores y la producción de IL-10, lo que suprime la inmunidad adaptativa [33].

El control de las infecciones prostáticas es de vital importancia por su estrecha relación con el desarrollo de alteraciones morfológicas celulares, que pueden continuar a una hiperplasia prostática e incluso cáncer. Estos cambios celulares han sido estudiados en infecciones por *Escherichia coli* uropatogénica y *Propionibacterium acnes*, y se asocian con la disminución de la expresión en la próstata del factor supresor tumoral conocido como proteína de homeobox NKX 3.1 [21]. Finalmente, al igual que en los eventos inflamatorios, los procesos infecciosos, por su estrecha relación con la inflamación, incrementan los niveles de antígeno prostático sérico [34].

Infecciones urinarias como precursores de prostatitis

Se ha postulado que las infecciones bacterianas recurrentes o mal tratadas del tracto urinario, son las responsables de la gran mayoría de los casos de prostatitis bacteriana. Las bacterias que sobreviven alrededor de la uretra prostática pueden, eventualmente, colonizar la vejiga y la próstata, aunque

en la mayoría de los casos son eliminadas durante la micción [38]. El reflujo urinario y la presencia de bacterias contaminantes generan daños en el tejido prostático que favorecen estados inflamatorios que pueden progresar a prostatitis bacteriana aguda o crónica; y si la cronicidad del evento aumenta pueden favorecer la progresión a hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata [1,2].

Aunque la prevalencia de las infecciones urinarias bacterianas es menor en hombres que en mujeres, por las características anatómicas (la uretra masculina es hasta cinco veces mayor que la femenina), esto no impide el ascenso de los microorganismos al tracto genitourinario alto. El diagnóstico de infección urinaria se establece por la combinación de síntomas de infección con urocultivos positivos para el crecimiento bacteriano [39].

No obstante, las propiedades de las técnicas microbiológicas solo permiten el crecimiento de bacterias aerobias o microaerófilas, lo que deja ocultas las infecciones por anaerobios y microorganismos intracelulares obligados, como los virus y algunos patógenos responsables de infecciones de transmisión sexual, que pueden infectar el tracto genitourinario. En este sentido, se ha propuesto que las altas concentraciones de ICOS o CD278 en orina se asocian con mayor alteración de los síntomas miccionales asociados a la infección bacteriana [18], lo que indica que podrían ser utilizados como marcadores de este tipo de infecciones.

Prostatitis

La prostatitis es la enfermedad urogenital más común en hombres jóvenes en

edad reproductiva, a diferencia de la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata que son enfermedades de hombres mayores, aunque puede afectar a hombres de todas las edades y orígenes étnicos [40]. La prevalencia de la prostatitis es variable según la población analizada y la metodología diagnóstica empleada, pero en general oscila entre el 2,2% y el 9,7% en todo el mundo, representando el 12% de las visitas ambulatorias a urólogos en América del Norte y Europa, del 5% al 25% en Asia [22,27], al igual que el 1% de las visitas al médico general [41].

Esta condición genera un alto impacto en la calidad de vida del individuo que la padece y un gran costo para el sistema de salud; sin embargo, solo cerca de un tercio de los hombres reportan la resolución de la sintomatología prostática en un año, lo que hace más frecuente la enfermedad crónica [39]. Además, gracias a esto, también se ha asociado con la reducción de la calidad seminal por la alteración de la función secretora de las glándulas accesorias como el epidídimo, la próstata y las vesículas seminales, lo que incrementa la liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres del oxígeno que causan obstrucción anatómica del tracto seminal. De esta manera, la infección y la inflamación del tracto reproductivo masculino se aceptan como factores etiológicos importantes de la infertilidad masculina [12,42].

La prostatitis presenta síntomas inespecíficos que varían con el paso del tiempo, lo que hace que el examen físico no sea útil frecuentemente [43]. Puede ir desde una entidad clínica directa, en su forma aguda, a una condición compleja y debilitante cuando es crónica, con síntomas que se pueden clasificar

en urinarios, eyaculatorios y de dolor de diferente intensidad [39]. Esto motivó a que la prostatitis fuera clasificada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de acuerdo con sus características clínicas, como se describe en la **tabla 1** [44,45].

La prostatitis se caracteriza principalmente por agrupar condiciones poco estudiadas y no investigadas, en la que el tratamiento de primera línea es la administración de antimicrobianos de amplio espectro, a pesar de que no se tenga evidencia de la infección, e incluso sin que se observen mejorías en su sintomatología o sobre su impacto en la reproducción [46]. Aunque se considera que cerca del 10% del total de los casos de prostatitis es de origen infeccioso, se asume que en su mayoría la causa principal son las infecciones bacterianas crónicas precedidas por infecciones urinarias mal tratadas o recurrentes [4].

La categoría III de la prostatitis, o síndrome de dolor pélvico crónico, es la más prevalente con aproximadamente el 90% de los casos, y tiene el mayor impacto sobre la salud del paciente [46]; sin embargo, su etiología es aún desconocida y, por ende, su tratamiento es ineficaz si se considera que es una condición heterogénea con alta variación interindividual, especialmente de los síntomas psicosociales, como la ansiedad, la depresión y la disfunción sexual [47]. El efecto sobre la calidad seminal de la prostatitis es variable y depende de su cronicidad, en la que se observan alteraciones en la concentración, la viabilidad, la movilidad espermática, la concentración de zinc en el plasma seminal, y el riesgo de desarrollar anticuerpos anti-espermatozoides; pero se observa poca

asociación con el efecto sobre el volumen seminal [12].

La terapia antimicrobiana de elección, por sus características farmacológicas, incluye las fluoroquinolonas, la trimetoprima-sulfametoxazol, la piperacilina, las cefalosporinas, el aztreonam, la eritromicina, el imipenem y algunos aminoglucósidos por un periodo variable de al menos entre 7 a 12 semanas. El uso indiscriminado de estos antimicrobianos ha incrementado el número de patógenos resistentes, especialmente *Escherichia coli*, productora de beta-lactamasas de espectro extendido. Los tratamientos fitoterapéuticos con flavonoides, como la quercetina, y otros tratamientos alternativos como la acupuntura se han incrementado para el tratamiento de la prostatitis crónica, debido a que se han obtenido resultados eficaces, especialmente en el manejo de los síntomas [22].

La presencia de una elevada concentración de leucocitos (mayor que 1×10^6 células/mL) en el fluido prostático o en el semen se considera el principal marcador de inflamación prostática, y está asociada con alteraciones espermáticas como la fragmentación del ADN espermático generado por estrés oxidativo principalmente por parte de los macrófagos, los cuales desempeñan un papel importante como fuente de citoquinas proinflamatorias en la prostatitis bacteriana [12]. La asociación entre la inflamación y la infección en la prostatitis es controversial; en ausencia de inflamación solo el 27% de las muestras son positivas para la detección molecular de ADN bacteriano, determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que en presencia de reacción inflama-

Tabla 1. Clasificación de los tipos de prostatitis de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, su prevalencia, causas, clínica y diagnóstico

Clasificación	Prevalencia	Causas	Características clínicas	Diagnóstico
I. Prostatitis bacteriana aguda	5%	Infecciones bacterianas	Síntomas severos de prostatitis y de infección sistémica bacteriana aguda o del tracto urinario con bacteriuria	Examen físico, uroanálisis y cultivo
II. Prostatitis bacteriana crónica	5%-10%	Infecciones bacterianas recurrentes o resistentes al tratamiento	Infección bacteriana crónica, de al menos tres meses de duración, con o sin síntomas de prostatitis, generalmente con infecciones urinarias recurrentes causadas por la misma bacteria	Examen físico, ultrasonografía transrectal, prueba de los cuatro vasos, prueba de los dos vasos posterior al masaje prostático o espermocultivo
III Síndrome de dolor pélvico crónico/Prostatitis abacteriana crónica A. Inflamatoria B. No inflamatoria	90%	Infecciones bacterianas ocultas, autoinmunidad, factores psicológicos, trauma físico, alteraciones del sistema nervioso autónomo	Dolor pélvico crónico de más de tres meses de duración	Prueba de los cuatro vasos, prueba de los dos vasos posterior al masaje prostático o espermocultivo Presencia de leucocitos en semen, secreción prostática o en el sedimento urinario del tercer vaso posterior al masaje prostático en la prueba de los cuatro vasos
IV. Prostatitis inflamatoria asintomática	1%	Infecciones bacterianas	Inflamación pélvica crónica sin síntomas de prostatitis o infecciones del tracto urinario	Sin sintomatología Biopsia prostática o presencia de leucocitos en secreciones prostáticas obtenidas durante la evaluación de otros desórdenes. Determinación de antígeno prostático (PSA, del inglés <i>Prostate Specific Antigen</i>) y análisis seminal

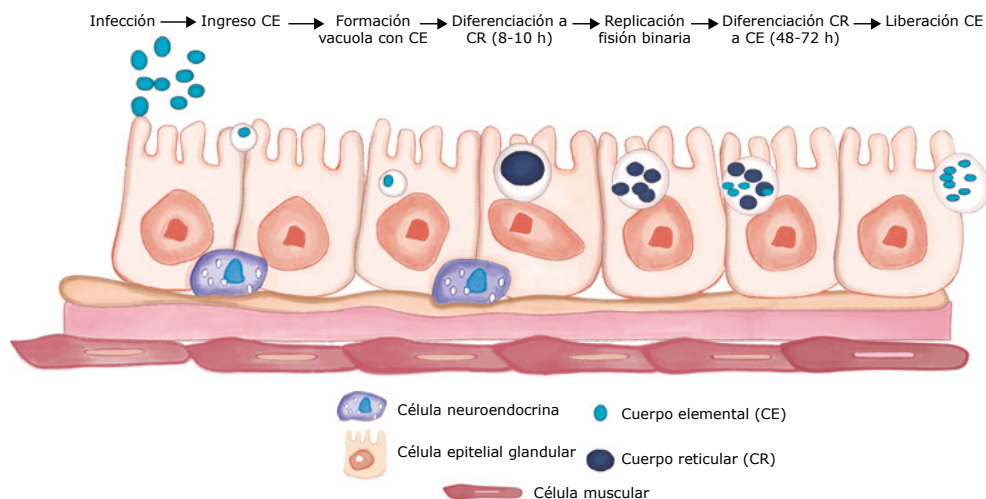


Figura 4. Infección prostática por *Chlamydia trachomatis*.

toria el 100% son positivas [40], lo que sugiere que el recuento de leucocitos en semen o en líquido prostático no es un marcador confiable de inflamación de la glándula prostática.

Los pacientes con prostatitis crónica, o síndrome de dolor pélvico crónico, presentan un perfil de citoquinas inflamatorias en el plasma seminal que incluye altos niveles de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α , de las que la IL-8 y la IL-6 son las principales citoquinas proinflamatorias relacionadas con la infección y la inflamación del tracto genital masculino [26,48].

Infección prostática por *Chlamydia trachomatis*

La infección por *Chlamydia trachomatis* es la infección bacteriana de transmisión sexual más prevalente en el mundo, y es responsable de la mayoría de las infecciones genitales asintomáticas en humanos. Esta es una bacteria Gram-negativa intracelular obligada, pequeña (menor que 3 μm) y que no

se puede cultivar empleando los métodos bacteriológicos tradicionales [43]. Se pueden distinguir 19 serotipos de *Chlamydia trachomatis* en función de las variaciones en la proteína mayor de la membrana externa (MOMP), y presenta, durante su ciclo de vida, dos formas metabólicamente diferentes: el cuerpo elemental, que es metabólicamente inactivo y tiene la capacidad de infectar las células, y el cuerpo reticular, que es activo, replicativo, pero no infeccioso [49] (**figura 4**).

La prevalencia de la infección prostática por *Chlamydia trachomatis* varía entre 8,3% y 27%, debido al tropismo especial del microorganismo por el tejido prostático [43]. Los cuerpos elementales ingresan a las células epiteliales prostáticas a través de receptores celulares, entre los que se incluyen los receptores de reconocimiento de patógenos; una vez son endocitados se da la formación de inclusiones intracelulares y el cambio metabólico de cuerpos elementales a cuerpos reticulares para iniciar la replicación por fisión binaria.

Luego de 24 a 48 horas los cuerpos reticulares cambian de nuevo a cuerpos elementales y se liberan mediante la lisis celular, para infectar nuevas células. Se ha descrito que el lipopolisacárido de la bacteria interactúa con el CD14 en la superficie de los espermatozoides e incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno [49].

El lipopolisacárido y las proteínas bacterianas en la próstata desencadenan una respuesta inmune local, donde los neutrófilos, monocitos, células dendríticas, linfocitos y células plasmáticas B migran hasta el epitelio que se encuentra necrótico y ulceroso, y favorecen allí un microambiente inflamatorio que conduce a la fibrosis del tejido prostático. No obstante, todo este proceso cursa de forma asintomática para el individuo infectado hasta en el 50% de los casos. La falta de diagnóstico y las fallas terapéuticas favorecen la cronicidad en los individuos sintomáticos, y la mitad de las infecciones se resuelven espontáneamente alrededor de un año después; la otra mitad conduce a infecciones persistentes [49].

Las células epiteliales de la próstata expresan TLR-2, TLR-3, TLR-4 y TLR-9; además, responden a la infección por *Chlamydia trachomatis* mediante la liberación de IL1 α e IL6. El TLR-2 y el TLR-4 de los monocitos y las células dendríticas reconocen al lipopolisacárido clamidial y a la proteína HSP60; el microambiente inflamatorio conduce al remodelamiento del tejido prostático y su fibrosis. En general, la infección por *Chlamydia trachomatis* incrementa el infiltrado de neutrófilos, macrófagos, células NK, células dendríticas, linfocitos T y linfocitos B; además, favorece un perfil Th1 con niveles altos de IFN- γ ,

niveles bajos de IL-10 y niveles significativamente aumentados de CCL5, CCL17, CXCL1 y CXCL2, respuesta crucial para eliminar la infección. Sin embargo, en individuos genéticamente susceptibles, la inflamación crónica causada por la bacteria puede evolucionar hacia el inicio de un proceso autoinmune con incremento en linfocitos Th17, que reclutan un gran número de neutrófilos en el sitio infectado, pero no secretan IFN- γ [49].

Litiasis prostática

La presencia de cálculos prostáticos está acompañada de infiltrados inflamatorios crónicos, compuestos principalmente por linfocitos y mastocitos, lo que designa así la presencia de litiasis prostática como un evento inflamatorio o infeccioso [21,27]. En la próstata se observan principalmente dos tipos de cálculos: a) los tipo I, que son lobulares y están predominantemente compuestos de sodio, azufre, fósforo, calcio y zinc; se originan en los cuerpos amiláceos que han sufrido mineralización y se forman a partir de proteínas implicadas en la inflamación aguda, específicamente proteínas que se encuentran contenidas en los gránulos de neutrófilos en niveles elevados, incluyendo la lactoferrina, la calprotectina, la mieloperoxidasa y las defensinas [34]; y b) los tipo II, que son más grandes, multifacéticos, están situados principalmente en los conductos prostáticos y son considerados un hallazgo incidental sin significado clínico. La presencia de ambos altera el flujo urinario e incrementa el volumen prostático y los niveles de antígeno prostático en suero [21,27,34].

El diagnóstico de litiasis prostática se realiza a través de la evaluación por

biopsia del tejido, mediante técnicas imagenológicas en las que se observa el incremento de linfocitos infiltrantes en el tejido prostático y la obstrucción de los conductos intraprostáticos, producto de la reacción inflamatoria [15]. El tratamiento de la inflamación ocasionada por la litiasis prostática incluye el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que reducen la síntesis de prostaglandina al restringir la enzima ciclooxigenasa [22].

Autoinmunidad contra la próstata

El principal factor para estudiar la autoinmunidad presente contra el tejido prostático es el hecho de que en el 90% de los casos las prostatitis se clasifican como síndrome de dolor pélvico crónico y que, de estos, solo se logre demostrar la causa infecciosa en el 6% al 30%, a pesar de que presentan abundantes granulocitos, macrófagos, linfocitos T y linfocitos B en líquido prostático sin evidencia de infección [50].

Se ha demostrado en modelos animales que la prostatitis autoinmune se presenta por dos mecanismos: el primero involucra la falla en la eliminación tímica de clones autorreactivas contra antígenos prostáticos, regulada por el factor de transcripción conocido como regulador autoinmune (AIRE), y el segundo involucra alteraciones en la formación de linfocitos T reguladores. Otro factor importante en la autoinmunidad prostática es que las proteínas, contra las cuales se desarrolla una respuesta autoinmune, se expresan en baja concentración y solo por pocas células epiteliales prostáticas, lo que impulsa la inefectividad de los mecanismos de eliminación clonal [50]; ade-

más, algunas de estas proteínas solo se expresan hasta después de la pubertad y pueden no ser fisiológicamente toleradas por el sistema inmune, por lo que al ser liberadas, debido al daño ocasionado en el tejido por la infección y la inflamación, pueden ocasionar respuestas autoinmunitarias [13].

Se han identificado varios autoantígenos prostáticos en modelos animales y en humanos, como la proteína de unión a esteroides prostáticos de rata (PSBP), la fosfatasa ácida prostática en ratones, el antígeno nucleolar MAD-PRO-34 y la proteína NY-CO-7, estas últimas en humanos [50]. Como se había explicado previamente, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* promueven la formación de anticuerpos tipo IgA, principalmente contra epítopes de la proteína clamidial HSP60. Aunque estos anticuerpos son más prevalentes en las mujeres que en los hombres, se ha descrito que favorecen respuestas autoinmunitarias, probablemente por una reacción cruzada contra las células del hospedero [1].

Debido a lo anterior, la prostatitis bacteriana crónica, cuyo principal agente etiológico es *Chlamydia trachomatis*, también se asocia a la producción de anticuerpos antiespermatozoides que alteran la espermatogénesis, reducen la concentración y la movilidad espermática, aumentan el tiempo de licuefacción del semen e incrementan la liberación de citoquinas proinflamatorias [12,20]. En hombres con prostatitis crónica también se detectan títulos elevados de anticuerpos (IgG e IgA) en el fluido prostático con especificidad desconocida para microorganismos. De la misma manera, en ratones se han reportado altos títulos de anticuerpos tipo IgG, principalmente

del isotipo IgG2b específicos de antígenos prostáticos [50].

La tolerancia a antígenos prostáticos se altera fácil, principalmente por la activación de linfocitos T autorreactivos que desencadenan una respuesta inflamatoria con presencia de infiltrados de linfocitos T CD4+ y CD8+, con escaso número de macrófagos, con un perfil Th1 y liberación de las citoquinas TNF- α , IL-1, IL-8 y IL-6, que inducen daño en el tejido prostático, lo cual unido a factores genéticos y hormonales, contribuyen a la enfermedad autoinmune en hombres jóvenes y, de forma espontánea, en hombres en edad avanzada. El incremento en efectores y citoquinas del perfil Th1 y la reducción de la IL-10, secretada por los linfocitos T reguladores, favorece la fibrosis del órgano, el daño en la arquitectura tisular, la degranulación continua de mastocitos y la liberación de especies reactivas del oxígeno [50].

Hipersensibilidad al plasma seminal

Numerosas proteínas presentes en el plasma seminal regulan eventos moleculares asociados con la fusión de los gametos. Este fluido es rico en factores de crecimiento como VEGF, factor de crecimiento epidérmico EGF, FGF y GM-CSF, los cuales están asociados a los eventos iniciales del crecimiento e invasión trofoblástica del embrión, por lo que la administración intravaginal de plasma seminal, tanto en las técnicas de fecundación *in vitro* como en la concepción natural, favorecen las tasas de implantación y reducen el riesgo de preeclampsia, sin que este componente del semen sea limitante para lograr un embarazo, como lo demuestran las

diferentes técnicas de reproducción asistida [20].

A pesar de los múltiples beneficios relacionados con la exposición vaginal al plasma seminal, se han reportado alteraciones inmunológicas, como la hipersensibilidad al plasma seminal humano, tanto en mujeres como en hombres; en estos últimos, la alteración se conoce como síndrome postorgásmico, el cual se caracteriza por una reacción inmunológica contra un antígeno glicoproteico derivado de la próstata presente en el plasma seminal. Esta reacción alérgica es mediada por un mecanismo clásico de IgE que produce reacciones localizadas, como urticaria, picazón vaginal o ardor, y sistémicas, como sibilancias, dificultad para respirar, síntomas gastrointestinales o dolor pélvico violento, e incluso choque anafiláctico [51-53].

Similar a lo reportado con el plasma seminal, el fluido cervico-vaginal puede generar reacciones alérgicas, aunque ha sido un fenómeno menos estudiado. No obstante, se han descrito 77 proteínas del fluido cervico-vaginal únicas, a las que el sistema inmune masculino no habría estado expuesto durante el desarrollo, lo que impide la selección negativa del repertorio de linfocitos T reactivos contra estas. Tanto el plasma seminal como el fluido cervico-vaginal presentan en su composición KLK, proteasas de serina que están implicadas en la proteólisis del estrato córneo, lo que puede ocasionar irritación, dermatitis atópica y una respuesta alérgica cutánea a través de la activación de linfocitos Th2 [35].

Hiperplasia prostática benigna

La hiperplasia prostática benigna se define como el agrandamiento benigno

no del tejido prostático asociado con síntomas del tracto urinario inferior, que varían desde una molestia mínima hasta la retención urinaria, y son directamente dependientes del tamaño prostático [18]. Esta corresponde al diagnóstico más prevalente en hombres en la quinta década de la vida, el cual incrementa con la edad [14,27]. Actualmente, se propone que la inflamación crónica de la próstata puede ser el mecanismo central en la progresión de prostatitis a hiperplasia prostática benigna [18], aunque los infiltrados celulares de los pacientes con prostatitis inflamatoria crónica son diferentes en número a los encontrados en los hombres con hiperplasia prostática benigna y en los sanos [1].

En muestras de tejido de hombres con hiperplasia prostática benigna tomadas por biopsia, se observa incremento en los infiltrados de linfocitos y macrófagos alrededor del tejido glandular, que producen citoquinas inflamatorias como IL-6 e IL-8, y factores de crecimiento de las células del estroma, como el EGF y el FGF, que estimulan la proliferación epitelial y estromal, y el posterior agrandamiento del volumen prostático que está asociado con síntomas severos del tracto urinario, retención urinaria y sensación de vaciado incompleto de la vejiga [14,19].

El incremento en el tejido prostático y en la liberación de radicales libres promueve la hipoxia en el tejido, lo que favorece la colonización por bacterias anaerobias y la neovascularización, a través de la liberación de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento vasculares y endoteliales como IL-1B, IL-6, IL-8, TNF- α , FGF-7, TGF- β 1 y FGF-2. De esta manera, las enfermedades metabólicas que incrementan los niveles de estos mediadores, como la resistencia

a la insulina o el síndrome metabólico, pueden actuar como desencadenantes de hiperplasia prostática benigna [14,15,19], al igual que las infecciones bacterianas, el reflujo urinario, los factores dietéticos y los hormonales [13]. Este mismo perfil de citoquinas se ha asociado con los efectos mitogénicos directos en la próstata [8].

Al ser un evento de inflamación crónica, los pacientes con hiperplasia prostática benigna pueden tener recuentos elevados de leucocitos en semen y en la secreción prostática, altas concentraciones de MCP-1 e ICOS en orina y de antígeno prostático en suero sanguíneo [14]; sin embargo, la única forma de diagnosticar el evento como benigno es a través de la evaluación de tejido prostático por medio de biopsia, técnica altamente invasiva que puede dejar secuelas infecciosas que incrementen el daño prostático [18].

En la hiperplasia prostática benigna se presentan tres perfiles de activación de los linfocitos T: uno inflamatorio tipo Th17, caracterizado por la secreción de IL-17 e IL-23 y que está presente en el 79% de las biopsias de tejido prostático; y el tipo Th1 y el tipo Th2, que se encuentran en menores proporciones [13,16].

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea más prevalente en los hombres en todo el mundo [26], cuya incidencia, al igual que la hiperplasia prostática benigna, aumenta a medida que se incrementa la edad; presenta una prevalencia del 64% en hombres de 60 a 70 años [28]. El cáncer de próstata es la segunda causa más común de muerte en hombres en los Estados Unidos, des-

pués del cáncer de pulmón [13]. Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta neoplasia se incluyen los genéticos y los ambientales. El estilo de vida "occidentalizado", caracterizado por el incremento en la ingesta de ácidos grasos insaturados y el sedentarismo, en combinación con la susceptibilidad genética, favorecen su desarrollo [16,34].

Entre los factores genéticos y epigenéticos asociados al cáncer de próstata se incluyen la inactivación de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes [16]. El principal *locus* de susceptibilidad al cáncer de próstata se ubica en el cromosoma 1, región que se denominó "cáncer de próstata hereditario 1", el cual codifica para la RNasa dependiente de 2'-5'-oligoadenilato (RNASEL), que regula la proliferación celular y la apoptosis a través de una vía regulada por el INF- γ y está implicada en la defensa viral. De igual manera, alteraciones en los genes que codifican para el receptor scavenger de macrófagos-1 (MSR1) o el TLR-4 influyen en la susceptibilidad de las células prostáticas a los agentes infecciosos [28].

Se estima que el cáncer de próstata tiene el componente de riesgo hereditario más fuerte que la mayoría de las otras neoplasias comunes, incluidas la de colon y la de mama. Los genes implicados en la inflamación y la respuesta inmune desempeñan un papel importante en explicar el riesgo heredado diferencial para este cáncer común. Adicional a *RNASEL* y *MSR1*, muchos genes se han correlacionado con el desarrollo de cáncer de próstata, incluidos los que codifican para los TLR-1, TLR-2, TLR-4 y TLR-6, y para las citoquinas IL-1B, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-

10, IL-12, IL-16, IL-18 e IFN- γ [21]. Los andrógenos y algunos factores de crecimiento como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), el EGF y el TGF- β 1 promueven la proliferación de células prostáticas e inhiben la apoptosis [15].

Ahora se sabe que la inflamación crónica contribuye a varias formas de cánceres humanos, con un estimado del 20% de ellos en adultos, que son atribuibles a afecciones inflamatorias crónicas causadas por agentes infecciosos, enfermedades inflamatorias crónicas no infecciosas y otros factores ambientales [16,34]. Por ejemplo, en los individuos homocigóticos con mutaciones de un solo nucleótido en la región que codifica para la IL-10 se presentan menores tasas de producción de esta citoquina y mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata [21].

Otro factor asociado al desarrollo de cáncer prostático es el microbioma humano, el cual contribuye a la modulación de la progresión a cáncer y el efecto de la quimioterapia, incluso se puede considerar que algunas especies del microbioma urinario y gastrointestinal actúan como estímulos inflamatorios que contribuyen al desarrollo del cáncer de próstata [21].

En el cáncer prostático, al igual que en el desarrollo de otros tipos de cáncer, se observan tres fases de desarrollo: eliminación, equilibrio y escape. Para la eliminación de las células cancerígenas, las células del sistema inmune, a través de señales proinflamatorias, reclutan linfocitos T y células NK que secretan IFN- γ . El IFN- γ , junto a otras citoquinas, induce la producción de citoquinas en el tumor y en el tejido adyacente para incrementar el recluta-

miento de macrófagos y células NK, lo que activa los mecanismos citotóxicos de los linfocitos, entre los que se incluyen las perforinas e intermediarios reactivos del oxígeno y el nitrógeno. Finalmente, las células dendríticas migran a los nódulos linfáticos para activar a los linfocitos T CD4+ y CD8+ que buscan erradicar el tumor. La fase de equilibrio se caracteriza por la supervivencia de las células tumorales que escapan a la vigilancia por el sistema inmune debido a defectos en la presentación antigénica o a la activación de mecanismos de regulación, como los ejercidos por los linfocitos T reguladores y la IL-10, lo que les permite proliferar nuevamente de manera descontrolada e incluso diseminarse [26].

El estrés oxidativo asociado al control de infecciones, vincula la prostatitis con el desarrollo del cáncer de próstata. Los macrófagos y los neutrófilos producen especies reactivas del oxígeno y nitrógeno para eliminar los microorganismos, entre las que se incluye el peroxinitrito, que causa daño en las proteínas, los tejidos, y de forma permanente en el ADN, con producción de ácido araquidónico a partir de las membranas lipídicas, lo que favorece la transformación de las células prostáticas en cancerígenas [28].

Los linfocitos T reguladores, caracterizados por la expresión de CD4, CD25 y el factor de transcripción FoxP3 (del inglés, *Forkhead box P3*), rodean las lesiones cancerígenas en la próstata, donde aumentan su función supresora de las clonas de linfocitos T autorreactivos. Otro subconjunto de linfocitos T CD4+ importantes son los linfocitos Th17 productores de IL-17, los cuales, al parecer, son mediadores clave en las enferme-

dades autoinmunes y en la inflamación del cáncer de próstata [16,34].

Por otro lado, en modelos animales se ha logrado determinar que el incremento en el consumo de tomate disminuye el riesgo de padecer cáncer de próstata. Esta asociación se basa en la reducción sérica de citoquinas inflamatorias como la IL-6 y la IL-11 por productos ricos en licopeno [34]. El consumo de carnes rojas y grasas insaturadas se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata, al parecer por la formación de aminas heterocíclicas [16].

Al igual que en las patologías prostáticas previamente descritas, son múltiples los marcadores propuestos para la detección temprana de cáncer de próstata y la evaluación de su progresión. Entre los biomarcadores propuestos se incluye la medición de los receptores de superficie celular ICOS y CTLA4, expresados en los infiltrados de linfocitos T prostáticos, los cuales desempeñan un papel importante en la señalización celular, la respuesta inmune y la regulación de la proliferación celular, y pueden ser detectados en sangre periférica [18].

Conclusiones

Comprender el funcionamiento del sistema inmune en los procesos infecciosos e inflamatorios de la próstata, debe ser una prioridad en investigación para el adecuado manejo de la sintomatología y de los protocolos de erradicación de los microorganismos que irrumpen el equilibrio del tejido prostático, y para ayudar a reducir los gastos asociados al tratamiento de estas alteraciones que representan un importante costo para el sistema de salud y afectan la calidad de vida de los individuos.

El control de las infecciones bacterianas prostáticas crónicas, con un tratamiento antimicrobiano específico, debe ser el principal objetivo de la práctica urológica, especialmente en este momento donde la OMS hace un llamado al uso racional de los antibióticos debido al aumento de resistencia antimicrobiana; además, el control de las infecciones prostáticas puede impactar directamente la reducción de la prevalencia de la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata, enfermedades crónicas de alto costo en salud.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la diseñadora Marta Elena Cifuentes Arango de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, por la ayuda para la elaboración de las figuras.

Referencias

1. **Verze P, Cai T, Lorenzetti S.** The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol* 2016;13:379-386.
2. **Zhang R, Sutcliffe S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA, Rosner BA, et al.** Lifestyle and risk of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in a cohort of United States Male Health Professionals. *J Urol* 2015;194:1295-1300.
3. **Videncnik Zorman J, Maticic M, Jeverica S, Smrkolj T.** Diagnosis and treatment of bacterial prostatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2015;24:25-29.
4. **Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, Weidner W.** Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia* 2008;40:100-104.
5. **Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB.** The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004;172:S6-11; discussion S11-12.
6. **Platz EA, De Marzo AM.** Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004;171:S36-40.
7. **Aaron L, Franco OE, Hayward SW.** Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016;43:279-288.
8. **Aaron L, Franco O, Hayward SW.** Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of BPH. *Urol Clin North Am* 2016;43:279.
9. **Goel T, Sankhwar SN.** Comparative study of zinc levels in benign and malignant lesions of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:108-112.
10. **Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS-G, Gómez-Millán J, et al.** The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur Urol Focus* 2018;4:128-138.
11. **Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Chen J, Mullins C, van Bokhoven A, et al.** Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: A culture-independent analysis in the MAPP Research Network. *J Urol* 2015;194:127-135.
12. **Schuppe H-C, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W.** Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:339.
13. **De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al.** The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: The role of inflammation. *Eur Urol* 2011;60:106-117.
14. **Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al.** The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112:432-441.
15. **Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al.** The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep* 2014;15:463.
16. **De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al.** Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256.
17. **Tepaamorndech S, Oort P, Kirschke CP, Cai Y, Huang L.** ZNT7 binds to CD40 and influences CD154-triggered p38 MAPK activity in B lymphocytes—a possible regulatory mechanism for zinc in immune function. *FEBS Open Bio* 2017;7:675-690.
18. **Robert G, Smit F, Hessels D, Jannink S, Karthaus HF, Aalders T, et al.** Biomarkers for the diagnosis of prostatic inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2011;71:1701-1709.
19. **Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, Parsons**

- JK, Isaacs WB, Pavlovich CP.** Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2010;70:473-481.
- 20. Nederlof I, Meuleman T, van der Hoorn M, Claas F, Eikmans M.** The seed to success: The role of seminal plasma in pregnancy. *J Reprod Immunol* 2017;123:24-28.
- 21. Pühr M, De Marzo A, Isaacs W, Lucia MS, Sfanos K, Yegnasubramanian S, et al.** Inflammation, microbiota, and prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2016;2:374-382.
- 22. Khan FU, Ihsan AU, Khan HU, Jana R, Wazir J, Khongorzul P, et al.** Comprehensive overview of prostatitis. *Biomed Pharmacother* 2017;94:1064-1076.
- 23. Kurkar A, Elderwy AA, Awad SM, Abulsourou S, Aboul-Ella HA, Altaher A.** Hyperuricemia: A possible cause of hemospermia. *Urology* 2014;84:609-612.
- 24. De Luca S, Passera R, Bollito E, Manfredi M, Scarpa RM, Sottile A, et al.** Comparison of prostate cancer gene 3 score, prostate health index and percentage free prostate-specific antigen for differentiating histological inflammation from prostate cancer and other non-neoplastic alterations of the prostate at initial biopsy. *Anticancer Res* 2014;34:7159-7165.
- 25. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM.** Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186:1830-1834.
- 26. Rajarubendra N, Lawrentschuk N, Bolton DM, Klotz L, Davis ID.** Prostate cancer immunology—an update for Urologists. *BJU Int* 2011;107:1046-1051.
- 27. Kim SH, Jung KI, Koh JS, Min KO, Cho SY, Kim HW.** Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: Orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi? *Urol Int* 2013;90:144-149.
- 28. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, et al.** The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int* 2007;100:733-737.
- 29. Lucia MS, Lambert JR.** Growth factors in benign prostatic hyperplasia: Basic science implications. *Curr Urol Rep* 2008;9:272-278.
- 30. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P.** The ageing male reproductive tract. *J Pathol* 2007;211:206-218.
- 31. Motrich RD, Bresler ML, Sanchez LR, Godoy GJ, Prinz I, Rivero VE.** IL-17 is not essential for inflammation and chronic pelvic pain development in an experimental model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Pain* 2016;157:585-597.
- 32. Sanchez LR, Bresler ML, Godoy GJ, Salazar FC, Mackern-Oberti JP, Cuffini C, et al.** Chronic infection of the prostate by *Chlamydia muridarum* is accompanied by local inflammation and pelvic pain development. *Prostate* 2017;77:517-529.
- 33. Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, et al.** Male infertility: A public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014;11:672-687.
- 34. Sfanos KS, De Marzo AM.** Prostate cancer and inflammation: The evidence. *Histopathology* 2012;60:199-215.
- 35. Dohle GR.** Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia* 2003;35:321-324.
- 36. Restrepo B, Cardona Maya W.** Anticuerpos antiespermatozoides y su asociación con la fertilidad. *Actas Urol Esp* 2013;37:571-8
- 37. Han IH, Kim JH, Kim SS, Ahn MH, Ryu JS.** Signalling pathways associated with IL-6 production and epithelial-mesenchymal transition induction in prostate epithelial cells stimulated with *Trichomonas vaginalis*. *Parasite Immunol* 2016;38:678-687.
- 38. Bissett L.** The control of urinary tract infection in hospitalised older people. *Nurs Times* 2004;100:54-56.
- 39. Geerlings SE.** Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr* 2016;4.
- 40. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ.** Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000;163:127-130.
- 41. Ittmann M.** Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a030346.
- 42. Guazzone VA, Jacobo P, Theas MS, Lustig L.** Cytokines and chemokines in testicular inflammation: A brief review. *Microsc Res Techniq* 2009;72:620-628.
- 43. Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov I.** May *Chlamydia trachomatis* be an aetiological agent of chronic prostatic infection? *Andrologia* 2010;42:176-181.
- 44. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV.** Urinary tract infections. *Dis Mon* 2015;61:45-59.
- 45. Shang Y, Liu C, Cui D, Han G, Yi S.** The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies. *Sci Rep* 2014;4:7233.
- 46. Shoskes DA.** Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; Springer Science & Business Media. 2008.
- 47. Wood N, Qureshi A, Mughal F.** Positioning,

telling, and performing a male illness: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Br J Health Psychol* 2017;22:904-919.

- 48. Al-Maghrebi M, Kehinde EO, Al-Mulla F, Anim JT.** The effect of prostate tissue inflammation in benign prostatic hyperplasia on enhancer of zeste homolog 2 ribonucleic acid expression. *Ann Saudi Med* 2012;32:262-268.
- 49. Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE.** *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract: An update. *J Reprod Immunol* 2013;100:37-53.
- 50. Motrich R, Maccioni M, Riera C, Rivero V.** Autoimmune prostatitis: State of the art. *Scand J Immunol* 2007;66:217-227.
- 51. Puerta-Suárez J, Cardona-Maya W.** Alergia al plasma seminal humano: ¿mito o realidad? *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013;78:193-200.
- 52. Puerta-Suarez J, Cardona-Maya W.** Postorgasmic illness syndrome: Semen allergy in men. *Actas Urol Esp* 2013;37:593.
- 53. Franco-Cuadros L, Puerta-Suarez J, Cadavid-Jaramillo A, Cardona-Maya W.** Alergia al semen. *Rev Cuba Obstet Ginecol* 2013;39:383-388.