

ARTÍCULO ORIGINAL

Antígeno prostático específico y NF- κ B en patología prostática: relación con la malignidad

J.R. Cansino^{a,*}, R. Vera^b, F. Rodríguez de Bethencourt^a, Y. Bouraoui^{b,c},
G. Rodríguez^b, A. Prieto^b, J. de la Peña^a, R. Paniagua^b y M. Royuela^b

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Departamento de Biología Celular y Genética, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

^c Unité d'Immunologie Microbiologie Environnementale et Cancérogenèse à la Faculté des Science de Bizerte, Túnez

Recibido el 21 de marzo de 2010; aceptado el 31 de agosto de 2010

Accesible en línea el 6 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

NF- κ B/p50;
NF- κ B/p65;
PSA;
Próstata;
Hiperplasia prostática
benigna;
Cáncer

Resumen

Introducción: NF- κ B (p50/p65) es un factor de transcripción implicado en la resistencia a muerte celular provocada por TNF- α que promueve diferentes genes antiapoptóticos. Pretendemos relacionar la expresión de NF- κ B con los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en suero, tanto en varones sanos como en los que padecen condiciones patológicas de la glándula prostática.

Métodos: el estudio se realizó en 5 varones sanos (controles), 24 pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y 19 pacientes con cáncer de próstata (CP). Se llevó a cabo Western blot e inmunocitoquímica en tejido y se evaluó el PSA sérico mediante *PSA DPC immulite assays* (Diagnostics Products Corporation, Los Ángeles, CA).

Resultados: en los controles no se detectó el componente p65 de NF- κ B y el p50 se detectó débilmente en el 60% de las muestras en el citoplasma de células epiteliales. Tanto p50 como p65 se expresaron en el 62,5% de las muestras de HBP y en el 63,2% de los pacientes con CP. Ambos aumentaron su frecuencia de expresión a mayor nivel de PSA.

Conclusiones: la activación de NF- κ B puesta en evidencia por translocación nuclear en CP parece estar estrechamente relacionada con la progresión de la enfermedad y con los niveles séricos de PSA. Se necesita un mejor conocimiento del mecanismo biológico de la elevación del PSA circulante y de su relación con la expresión de NF- κ B. Tal vez el bloqueo de NF- κ B podría emplearse como diana terapéutica para frenar la proliferación del cáncer de próstata.

© 2010 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: urocansino@yahoo.es (J.R. Cansino).

KEYWORDS

NF- κ B/p50;
 NF- κ B/p65;
 PSA;
 Prostate;
 Benign prostatic
 hyperplasia;
 Prostate cancer

Prostate specific antigen and NF- κ B in prostatic disease: relation with malignancy**Abstract**

Introduction: NF- κ B (p50/p65) is a transcription factor involved in TNF- α -induced cell death resistance by promoting several antiapoptotic genes. We intend to relate the expression of NF- κ B (p50 and p65) with serum levels of prostate-specific antigen (PSA), both in normal males and in those with pathologic conditions of the prostate.

Materials and methods: this study was carried out in 5 normal, 24 benign prostatic hyperplastic (BPH) and 19 patients with prostate cancer (PC). Immunohistochemical and Western blot analyses were performed on tissue and serum PSA was assayed by PSA DPC Immulite assays (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA).

Results: in controls, p65 NF- κ B was not found and p50 was scantily detected in 60% normal samples in the cytoplasm of epithelial cells. Both p50 and p65 were expressed in 62.5% of the samples with BPH and in 63.2% of those with PC. Both increased its frequency of expression with higher PSA serum levels.

Conclusions: Activation of NF- κ B revealed by its nuclear translocation in prostate cancer could be related to cancer progression and elevated seric PSA levels. A better understanding of the biologic mechanism by which circulating PSA levels increase and its relation with NF- κ B expression is needed. Possibly, NF- κ B blockage could be used as a therapeutic target to counteract proliferation in prostate cancer.

© 2010 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Modificaciones epigenéticas y mutaciones en elementos implicados en el control del crecimiento celular normal y la homeostasis tisular pueden resultar en la transformación maligna de las células precursoras cancerosas. Además, algunos factores producidos en el microambiente tumoral, extrínsecos a las células malignas, contribuyen junto con los cambios genéticos y epigenéticos al desarrollo y progresión tumoral. En numerosos tipos de cáncer el microambiente en torno a las células malignas es inflamatorio por naturaleza, lo que expresa cierta relación entre inflamación y cáncer¹. El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en hombres y supone la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer. Un tercio de los hombres entre 30 y 40 años muestran evidencia histológica de adenocarcinoma prostático, y en estadounidenses sexagenarios la frecuencia se eleva hasta aproximadamente un 60%. A la vista de la elevada incidencia de la malignidad prostática y la frecuente presencia de signos de inflamación en la próstata, se sospecha que la inflamación recurrente o crónica contribuye al desarrollo de la enfermedad².

El factor nuclear kappaB (NF- κ B) desempeña una función central en la inflamación y promueve la expresión de genes implicados en algunos aspectos del cáncer como supervivencia, proliferación y control del ciclo celular, angiogénesis e invasividad. Por tanto, NF- κ B podría proporcionar un nexo entre inflamación y cáncer, como componente clave de vías de señalización extracelular desencadenadas por agentes infecciosos, citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 o TNF- α), factores de crecimiento y señales "de peligro" liberadas por células necróticas³.

NF- κ B/Rel es una familia génica cuyos miembros comparten dominio de homología a Rel (*Rel Homology Domain* [RHD]) y que comprende 5 miembros: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), c-Rel y RelB⁴. NF- κ B1 y

NF- κ B2 se sintetizan como moléculas precursoras, respectivamente p105 y p100, las cuales, tras experimentar un procesamiento proteolítico, dan lugar a las formas maduras p50 y p52⁵. Los factores de transcripción NF- κ B funcionales son dímeros formados por prácticamente cualquier combinación de los 5 miembros de la familia. Aunque todas las subunidades contienen el dominio RHD de unión a ADN, solo p65, c-Rel, RelB, pero no p50 o p52, poseen el dominio C-terminal de transactivación. Por tanto, solamente los dímeros p50/p65, p50/c-Rel, p65/p65, y p65/c-Rel son transcripcionalmente activos, mientras que los homodímeros de p50 y p52 actúan como represores de la transcripción⁶.

La llamada vía clásica o canónica activa dímeros compuestos por p65 o c-Rel junto con p50. En un estado basal estos dímeros se encuentran retenidos en el citosol mediante su unión a inhibidores de NF- κ B (I κ Bs). Por la ruta canónica, ante la llegada de un estímulo a la célula, se activa el complejo quinasa de I κ B (IKK), constituido por las subunidades catalíticas IKK- α e IKK- β y la subunidad reguladora IKK- γ . El complejo IKK activo fosforila I κ Bs, marcándolas así para su poliubiquitinación y posterior degradación vía proteosoma. La señal de localización nuclear de NF- κ B queda entonces expuesta y, en consecuencia, éste es transportado al núcleo, donde llevará a cabo su función transcripcional. Dicha ruta es iniciada por citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 y TNF- α e infecciones virales⁷⁻⁹.

Actualmente, numerosas investigaciones se centran en la búsqueda de nuevos marcadores bioquímicos útiles en el pronóstico y diagnóstico del cáncer de próstata. En este sentido, citoquinas pro-inflamatorias (como IL-1 o IL-6) se han relacionado con la producción de PSA y con la progresión del cáncer de próstata¹⁰⁻¹³. El PSA es un marcador órgano-específico, de elevada sensibilidad pero de baja especificidad en la detección del cáncer de próstata, existiendo situaciones no relacionadas con el tumor que

provocan elevaciones temporales^{14,15}. Se sabe que existen importantes variaciones entre diferentes grupos de edad y que también pueden darse niveles normales en pacientes con patología prostática¹⁶. Aunque la evolución dinámica del propio marcador sí puede ser de utilidad a la hora de determinar los hallazgos histopatológicos del cáncer de próstata, podemos decir que el PSA no es buen indicador de la evolución de la enfermedad^{17,18}. Nuestro trabajo analiza que existe una relación entre los niveles séricos de PSA y la expresión de NF-κB (p50 y p65) en tejido prostático normal y patológico, evaluada mediante Western blot e inmunohistoquímica, con intención de esclarecer el posible papel de NF-κB en la progresión tumoral y como eventual nueva diana terapéutica.

Materiales y métodos

Se obtuvieron 25 muestras procedentes de resección transuretral (rango de edad 55-85 años) diagnosticados clínicamente y histopatológicamente de HBP, 17 muestras procedentes de prostatectomía radical por CP (rango de edad 57-88 años) y 5 muestras procedentes de varones sanos (rango 20-38 años) obtenidas mediante autopsia (8-10 horas postmortem) sin historia conocida de enfermedad reproductiva, endocrina o relacionada. Cada muestra se dividió en tres porciones: una procesada inmediatamente para inmunohistoquímica y otras dos porciones congeladas en nitrógeno líquido y mantenidas a -80 °C para Western blot. Todos los datos patológicos, clínicos o personales fueron usados de forma anónima. Este estudio ha sido aprobado por el comité Ético correspondiente a *Military Hospital of Tunis* y *Hospital of Fatouma Bourguiba of Monastir* (Túnez), lugares de procedencia de las muestras, y realizado con el consentimiento de los respectivos pacientes o de familiares, en caso de muestras procedentes de autopsia.

Las determinaciones de los niveles de PSA sérico se realizaron antes de la cirugía mediante el ensayo *PSA DPC immulite*, donado por *Diagnostics Products Corporation* (Los Ángeles, CA, USA). Estos ensayos se realizaron siguiendo las instrucciones de la casa comercial. Los anticuerpos primarios usados fueron: *goat anti-human TNF-α*, *rabbit anti-human IL-1α* y *rabbit anti-human IL-6* (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA), a una dilución de 1:50 para inmunohistoquímica o de 1:200 para Western blot. Así mismo se usó un anticuerpo primario *mouse anti-chicken α-actina* (Amersham, Madrid, España) para Western blot, también a la dilución 1:200. La especificidad de la técnica se chequeó realizando una serie de controles negativos y positivos. Como control negativo, secciones de cada grupo de tejido se incubaron con suero preinmune o péptidos bloqueantes (Santa Cruz Biotechnology) a la misma concentración de inmunoglobulinas usadas para cada anticuerpo primario. Como control positivo se incubaron secciones de piel con los mismos anticuerpos usados en este estudio.

Para cada anticuerpo se cuantificó histológicamente la intensidad de marcaje obtenido. En cada próstata se seleccionaron al azar seis secciones histológicas. Con el objetivo de 40X se midió la intensidad de marcaje (densidad óptica) por unidad de superficie del epitelio mediante un analizador de imagen automático (Motic Images Advanced version 3.2, Motic China Group Co., China). Para cada sección positiva

Tabla 1 Intensidad de marcaje (densidad óptica media ± DE) en Western blot para diferentes tejidos

	NF-κB p50*	NF-κB p65*
Normal	5,76 ± 3,7 ^a	—
Hiperplasia	22,76 ± 3,8 ^b	20,32 ± 2,4 ^a
Cáncer	39,67 ± 2,7 ^c	58,9 ± 3,6 ^b

* Evaluada solo en pacientes con inmunorreacción positiva. Para cada anticuerpo (columna) los valores con diferentes superíndices difieren significativamente entre sí (p ≤ 0,05).

se utilizó un control negativo, de tal forma que la densidad óptica del control se restó de la sección marcada. Posteriormente se calculó la media, así como la desviación estándar de la media. Los mismos estudios cuantitativos se desarrollaron en tejido sano, HBP y CP. La significación estadística se estudió mediante el test exacto de Fisher y el test de ANOVA para p ≤ 0,05 (usando el programa informático GraphPad PRISMA 3).

Resultados

Western blot

El análisis por Western blot mostró una única banda para NF-κB/p50 a su correspondiente peso molecular en tejido sano, HBP y CP. En los controles NF-κB/p65 no fue detectado, mientras que las inmunorreacciones para los demás anticuerpos se detectaron a sus correspondientes pesos moleculares (fig. 1). La comparación de las densidades ópticas reveló diferencias significativas entre los tres grupos (normal, HBP, PC) (tabla 1).

Inmunohistoquímica

No se observó inmunorreacción en los controles negativos incubados con suero pre-inmune, o con anticuerpos pre-absorbidos con un exceso de antígeno purificado. Las secciones de piel usadas como controles positivos fueron siempre positivas. Para cada uno de los anticuerpos utilizados los porcentajes de los casos positivos se muestran en la tabla 2.

Se detectó inmunorreacción en el citoplasma de las células epiteliales para NF-κB/p50 (fig. 2A) en tejido sano (60%), HBP (62,5%) y CP (63,2%) (tabla 2). En BPH (fig. 2B) la inmunotinción fue positiva en un 70% de las muestras con niveles de PSA de 0-4 ng/ml, 55,5% de las muestras con niveles de PSA de 4-20 ng/ml y 60% de las muestras con niveles de PSA > 20 ng/ml. En CP (fig. 2C) la inmunorreacción para NF-κB/p50 fue positiva en 50, 57,1 y 70% de los pacientes con 0-4 ng/ml, 4-20 ng/ml y >20 ng/ml de PSA respectivamente.

No se encontró inmunorreacción para NF-κB/p65 en tejido sano (fig. 2D). En pacientes con HBP (fig. 2E) el porcentaje de muestras con tinción citoplásmica positiva disminuyó a medida que se incrementaban los niveles de PSA (tabla 2). La inmunorreacción citoplásmica y nuclear para NF-κB/p65 fue positiva en muestras de CP para los tres grupos de pacientes según niveles de PSA: 0-4 ng/ml (50%), 4-20 ng/ml (57,1%) y > 20 ng/ml (70%) (fig. 2F).

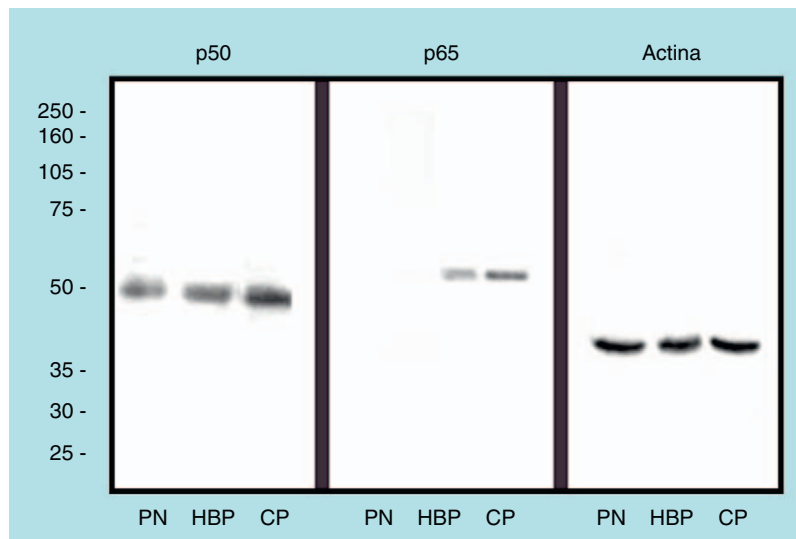


Figura 1 Western blot para NF-κB/p50 y NF-κB/p65 en un gel de poliácridamida al 15%. CP: cáncer de próstata; HBP: hiperplasia benigna de próstata; PN: próstata normal. Cada anticuerpo muestra una banda en su correspondiente peso molecular en cada uno de los grupos estudiados, a excepción de NF-κB/p65 en PN (no se detectó señal).

Discusión

Cada vez existen más evidencias para apoyar la relación entre inflamación y algunas neoplasias. El cáncer de próstata y la prostatitis son entidades frecuentes en la glándula prostática². Sin embargo, los aspectos causales que los relacionan no son conocidos. El factor de transcripción NF-κB promueve la expresión de numerosos genes implicados en inflamación y control del ciclo, supervivencia, proliferación, angiogénesis e invasividad. De esta manera, en un microambiente crónicamente inflamatorio, NF-κB podría actuar tanto sobre células cancerosas como en las células inflamatorias, estableciendo bucles de señalización entre ellas que refuerzan el microambiente inflamatorio y aportan señales de supervivencia a las células malignas³.

Estudios *in vitro* y experimentos en algunos modelos animales han puesto en evidencia el papel de NF-κB como

promotor tumoral y en la resistencia frente a fármacos anti-tumorales. Nuestro estudio se ha centrado en las subunidades NF-κB/p50 y NF-κB/p65; dado que p50/p65 es el principal complejo responsable de la activación transcripcional regulada por NF-κB, mientras que el complejo p50/p50 ejerce principalmente represión¹⁹⁻²¹.

En muestras de tejido normal sólo se detectó p50, y no p65. Su localización se restringió al citoplasma de células epiteliales, donde no es capaz de ejercer su función transcripcional. En HBP ambas subunidades se localizaron también en el citoplasma de células epiteliales, a la vez que la densidad óptica se incrementó. En muestras de CP, en ambas subunidades se incrementó tanto el porcentaje de pacientes positivos como la intensidad de marcaje nuclear y citoplásmico. Otros autores han descrito localización nuclear y citoplásmica de p65 en cáncer de próstata, aunque sus resultados fueron discrepantes cuando se

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con inmuno-histoquímica positiva para NF-κB (p50) y NF-κB (p65) en diferentes tejidos y según PSA sérico

Niveles PSA ng/ ml	NF-κB (p50) % OD*		NF-κB (p65) % OD*	
Normal (5)				
<4 (5)	3 (60%)	8,26 ± 2,37 ^a	0 (0%)	—
Hiperplasia (24)	15 (62,5%)	18,46 ± 2,04 ^b	15 (62,5%)	18,66 ± 1,59 ^a
0-4 (10)	7 (70%)		5 (80%)	
4-20 (9)	5 (55,5%)		7 (77,7%)	
> 20 (5)	3 (60%)		3 (60%)	
Cáncer (19)	12 (63,15%)	28,23 ± 2,01 ^c	12 (63,15%)	28,23 ± 2,01 ^b
0-4 (2)	1 (50%)	32,91 ± 2,21* #	1 (50%)	32,91 ± 2,21* #
4-20 (7)	4 (57,14%)		4 (57,14%)	
> 20 (10)	7 (70%)		7 (70%)	

*Evaluada solo en pacientes con inmuno-reacción positiva. Para cada anticuerpo (columna) los valores con diferentes superíndices difieren significativamente entre sí (p ≤ 0,05); #inmunorreacción nuclear.

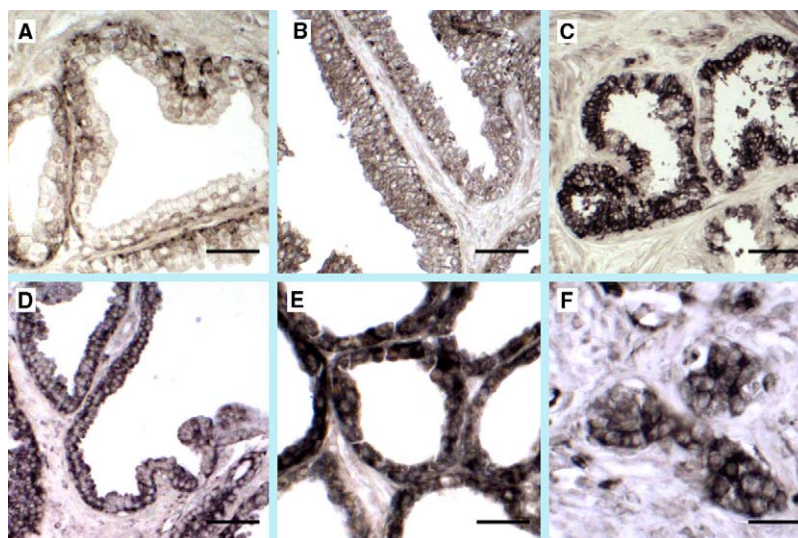


Figura 2 NF-kB/p50 se observó en el citoplasma de las células epiteliales en próstata normal (A) e HBP (B), mientras que en CP (C) también se observó en el núcleo. NF-kB/p65 sólo se observó en HBP (D) y cáncer (E-F), con similar distribución a la observada para NF-kB/p50. Barra: 20 μ m (A, E-F), 25 μ m (B) y 30 μ m (C-D).

evaluó su valor como marcador pronóstico^{22–25}. Diferencias en los procedimientos experimentales, en los anticuerpos utilizados y/o en la población de pacientes podrían explicar dichas discrepancias. Nuestros resultados indican que los niveles citoplásmicos y nucleares de p50 y p65 se asocian a la progresión de la malignidad prostática^{26,27}. Sin embargo, se desconoce su relevancia funcional. Mientras que p65/p50 y p65/p65 promueven la expresión de sus genes diana, los dímeros p50/p50 actúan como represores de la transcripción. El incremento en la expresión nuclear de p50 con la malignidad podría explicarse tanto por un aumento en la translocación nuclear de dímeros p50/p50 como p65/p50. Así, la translocación nuclear de p50 podría implicar tanto represión como promoción de la actividad transcripcional. Por otro lado, la translocación nuclear de p65 sólo implicaría activación de la transcripción. Se ha demostrado un incremento en la unión de NF-kB a sus elementos de regulación a mayor grado del tumor, y que el principal complejo responsable de dicha actividad fueron dímeros p50/p65²⁸. Estos descubrimientos sugieren, en consonancia con nuestros hallazgos, que la inmunotinción nuclear para p50 y p65 se debe principalmente a dímeros p50/p65 que promueven la transcripción de genes diana de NF-kB.

Chen et al describieron en líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP y DU-145 que NF-kB favorece la progresión del cáncer de próstata porque resulta necesario para activar la transcripción de PSA²⁹. Esta relación entre PSA y expresión de NF-kB no fue confirmada por Shukla et al en estudios *in vivo*²⁸. Nuestros resultados son concordantes a los obtenidos por Chen et al²⁹. La translocación de NF-kB al núcleo en CP podría deberse a la sobreexpresión de numerosos componentes de las rutas IL-1/NIK/NF-kB o TNF/NF-kB (NIK o p38). IL-1 α o TNF α son las citoquinas más comunes relacionadas con la inflamación, que también están incrementadas en cáncer y actúan directamente como intermediarios de estas rutas a través de p38^{7,26,30}. Recientemente, Bouraoui et al describieron una asociación entre mayor expresión de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 α o IL-6), niveles elevados

de PSA y progresión tumoral¹³. La localización nuclear de NF-kB observada exclusivamente en tejido procedente de pacientes con cáncer de próstata podría considerarse un marcador de la enfermedad.

Concluimos en que en el tejido neoplásico existe asociación entre expresión de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6 o IL-1) elevadas, mayores niveles séricos de PSA y progresión tumoral. Estas citoquinas promueven rutas de señalización que finalizan con la activación de factores de transcripción asociados a supervivencia y proliferación celular, como NF-kB/p50 y NF-kB/p65. Pensamos que un conocimiento más profundo del mecanismo biológico de la elevación del PSA circulante y su relación con la expresión de NF-kB podría ayudar a comprender mejor la evolución de esta enfermedad. Cabe la posibilidad de que el bloqueo de NF-kB pudiera emplearse para frenar el estímulo proliferativo exagerado que caracteriza al cáncer de próstata.

Financiación

Este trabajo ha sido subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2007-61928)(España). Gonzalo Rodríguez-Berriguete y Ángela Prieto eran becarios predoctorales de la Universidad de Alcalá (Madrid, España) durante la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:33–40.
2. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, et al. The role of inflammation and infection

- in the pathogenesis of prostate carcinoma. *W BJU Int.* 2007;100:733–7.
3. Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441:431–6.
 4. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell.* 2002;109 Suppl:S81–96.
 5. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:621–63.
 6. Neumann M, Naumann M. Beyond I κ Bs: alternative regulation of NF- κ B activity. *FASEB J.* 2007;21:2642–54.
 7. Royuela M, Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, Paniagua R. TNF- α /IL-1/NF- κ B transduction pathway in human cancer prostate. *Histol Histopathol.* 2008;23:1279–90.
 8. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF- κ B in development and progression of human cancer. *Virchows Arch.* 2005;446:475–82.
 9. Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE.* 2006;17:re13.
 10. Spitto MT, Chang TD. STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition in the human prostate cancer line LNCaP. *Prostate.* 2000;42:88–98.
 11. Schalken JA. Molecular and cellular prostate biology: origin of prostate-specific antigen expression and implications for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004;93:5–9.
 12. Lin DL, Whitney MC, Yao Z, Keller ET. Interleukin-6 induced androgen responsiveness in prostate cancer cells through upregulation of androgen receptor expression. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1773–81.
 13. Bouraoui Y, Ricote M, García-Tuñón I, Rodríguez-Berriguete G, Touffehi M, Rais NB, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostate-specific antigen in hyperplasia and human prostate cancer. *Cancer Detect Prev.* 2008;32:23–32.
 14. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol.* 1999;162:293–306.
 15. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2002;167:1723–6.
 16. Gelpi-Méndez JA, Gómez-Fernández E, Martín-Barallat J, Cortés-Arcas MV, Monsonis-Artero JV, Calvo-Mora A. Valores de referencia del antígeno prostático específico (PSA) en 63.926 trabajadores sin síntomas prostáticos que participaron en el cribado de cáncer de próstata desarrollado por la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur durante el año 2006. *Actas Urol Esp.* 2010;34:669–76.
 17. Stephan C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2005;48:1054–60.
 18. Rodríguez-Alonso A, González-Blanco A, Pita-Fernández S, Bonelli-Martín C, Pértega-Díaz S, Cuerpo-Pérez M. Relationship of preoperative PSA velocity to histopathological findings in the surgical specimen and survival after radical prostatectomy. *Actas Urol Esp.* 2010;34:417–27.
 19. Plaksin D, Baeuerle PA, Eisenbach L. KBF1 (p50 NF κ B homodimer) acts as a repressor of H-2Kb gene expression in metastatic tumor cells. *J Exp Med.* 1993;177:1651–62.
 20. Udalova IA, Richardson A, Denys A, Smith C, Ackerman H, Foxwell B, et al. Functional consequences of a polymorphism affecting NF κ B p50-p50 binding to the TNF promoter region. *Mol Cell Biol.* 2000;20:9113–9.
 21. Gasparian AV, Guryanova OA, Chebotaev DV, Shishkin AA, Yemelyanov AY, Budunova IV. Targeting transcription factor NF κ B: comparative analysis of proteasome and IKK inhibitors. *Cell Cycle.* 2009;8:1559–66.
 22. Lessard L, Karakiewicz PI, Bellon-Gagnon P, Alam-Fahmy M, Ismail HA, Mes-Masson AM, et al. Nuclear localization of nuclear factor- κ B p65 in primary prostate tumors is highly predictive of pelvic lymph node metastases. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5741–15.
 23. Ross JS, Kallakury BV, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman JR, Kaur P, et al. Expression of nuclear factor- κ B and I κ B proteins in prostatic adenocarcinomas: correlation of nuclear factor- κ B immunoreactivity with disease recurrence. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2466–72.
 24. Fradet V, Lessard L, Bégin LR, Karakiewicz P, Masson AM, Saad F. Nuclear factor- κ B nuclear localization is predictive of biochemical recurrence in patients with positive margin prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:8460–4.
 25. Domingo-Domenech J, Mellado B, Ferrer B, Truan D, Codony-Servat J, Sauleda S, et al. Activation of nuclear factor- κ B in human prostate carcinogenesis and association to biochemical relapse. *Br J Cancer.* 2005;93:1285–94.
 26. Núñez C, Cansino JR, Bethencourt F, Pérez-Utrilla M, Fraile B, Martínez-Onsurbe P, et al. TNF/IL-1/NIK/NF- κ B transduction pathway: a comparative study in normal and pathological human prostate (benign hyperplasia and carcinoma). *Histopathology.* 2008;53:166–76.
 27. Rodríguez-Berriguete G, Fraile B, de Bethencourt FR, Prieto-Folgado A, Bartolome N, Núñez C, et al. Role of IAPs in prostate cancer progression: immunohistochemical study in normal and pathological (benign hyperplastic, prostatic intraepithelial neoplasia and cancer) human prostate. *BMC Cancer.* 2010;10:18.
 28. Shukla S, MacLennan GT, Fu P, Patel J, Marengo SR, Resnick MI, et al. Nuclear factor- κ B/p65 (Rel A) is constitutively activated in human prostate adenocarcinoma and correlates with disease progression. *Neoplasia.* 2004;6:390–400.
 29. Chen CD, Sawyers CL. NF- κ B activates prostate-specific antigen expression and is upregulated in androgen-independent prostate cancer. *Mol Cell Biol.* 2002;22:2862–70.
 30. Ricote Belinchón M, Bethencourt Codes FR, García-Tuñón Llanio I, Fraile Láiz B, Fernández Sáez C, Aller Tresguerres P, et al. Anti-apoptotic potential role of p38 in prostate cancer. *Actas Urol Esp.* 2005;29:769–76.