

Titolo: Segnalazione del recettore degli androgeni nel cancro alla prostata: meccanismi di resistenza alle terapie endocrine - Androgen Receptor Signalling in Prostate Cancer: Mechanisms of Resistance to Endocrine Therapies

Codice: MUT014

Autore: Quistini et al.

Data: 2025

Rivista: *Research and Reports in Urology* 2025:17 211–223

Argomento: mutagenesi

Accesso libero: si

DOI/URL: <https://doi.org/10.2147/RRU.S388265>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2025/09/23/mut014-quistini-et-al-2025/>

PANORAMICA AUDIO: https://youtu.be/UjKAq7wn_x4

Parole chiave: cancro alla prostata, cancro alla prostata resistente alla castrazione, CRPC, recettore degli androgeni, AR, terapia di deprivazione androgenica, ADT, resistenza terapeutica

Tumore: cancro alla prostata

Traduzione: totale e fedele al testo originale

Punti di interesse: Il tumore della prostata (PCa) è una grave preoccupazione sanitaria globale. Sebbene la terapia di deprivazione androgenica (ADT) sia inizialmente efficace, la resistenza si sviluppa, spesso entro 2-3 anni dall'inizio del trattamento, portando al tumore della prostata resistente alla castrazione (CRPC). Il recettore degli androgeni (AR) è fondamentale per la progressione del PCa e per lo sviluppo della resistenza ai trattamenti. Sebbene inizialmente si pensasse che il CRPC fosse indipendente dall'AR, è ormai certo che l'espressione dell'AR è mantenuta in quasi tutti i tumori primari, le lesioni metastatiche e i tumori resistenti alla castrazione. Gli androgeni si legano all'AR attivandolo, ma i trattamenti ormonali moderni possono incontrare resistenza a causa dell'adattabilità della segnalazione dell'AR.

La transizione dal PCa ormono-sensibile al CRPC è guidata da molteplici vie di resistenza, che permettono ai tumori di continuare a crescere nonostante i bassi livelli di androgeni indotti dalla terapia. Questi meccanismi possono essere 1) AR-dipendenti (come mutazioni del gene AR, sovraespressione dell'AR e varianti di splicing dell'AR) e 2) AR-indipendenti.

Meccanismi AR-dipendenti

Mutazioni. Le mutazioni del gene AR si trovano fino al 60% dei casi di PCa metastatico. È particolarmente significativo che i pazienti con PCa metastatico che ricevono antagonisti dell'AR mostrano un'incidenza più elevata di mutazioni dell'AR rispetto a quelli trattati con la sola ADT. Queste mutazioni possono essere presenti prima dell'ADT, (e quindi selezionate dal trattamento) o, peggio, emergere con il trattamento, contribuendo alla resistenza attraverso la selezione guidata dalla terapia.

Le mutazioni più comuni possono causare:

- Conversione gli antagonisti dell'AR in agonisti, portando a un'attivazione indesiderata dell'AR.
- Ampliamento della specificità del recettore ad altri ligandi, rendendo l'AR capace di legarsi a steroidi non canonici. L'enzima AKR1C3 è un attore chiave, in quanto promuove la produzione intratumorale di androgeni, stabilizza l'AR e può contribuire alla resistenza a farmaci come enzalutamide e abiraterone.

Mutazioni del dominio di legame al ligando (LBD) determinano lo scambio antagonista-agonista. Mutazioni puntiformi a singolo nucleotide, che si verificano principalmente nel dominio di legame al ligando del gene AR riducono la specificità del ligando e aumentano la transattivazione dell'AR, consentendo al dominio N-terminale (NTD) dell'AR rappresentano circa un terzo di tutte le mutazioni dell'AR e portano principalmente ad un aumento dell'attività di transattivazione dell'AR, un potenziamento del reclutamento dei coattivatori, un aumento della risposta del recettore e una maggiore stabilità della proteina AR e ritenzione nucleare.

In sintesi, le mutazioni del gene AR rappresentano un meccanismo critico di resistenza nel CRPC metastatico, in particolare sotto la pressione selettiva delle terapie mirate all'AR. Queste mutazioni possono ampliare la specificità del ligando o convertire gli antagonisti in agonisti, sostenendo la segnalazione dell'AR nonostante la deprivazione androgenica.

Sovraespressione del recettore AR. La sovraespressione dell'AR è un altro meccanismo cruciale di resistenza, che aumenta la sensibilità del recettore a livelli minimi di androgeni, consentendo alle cellule tumorali di sostenere la crescita in ambienti a basso contenuto di androgeni creati dall'ADT. La sovraespressione dell'AR è una delle alterazioni più comuni nel CRPC ed è frequentemente mediata dall'amplificazione del gene AR. Studi hanno dimostrato che i pazienti con CRPC con amplificazione del gene AR hanno una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente più breve. È stato notato che l'amplificazione dell'AR è molto più frequente nei tumori CRPC pre-trattati (17-57%) rispetto ai tumori naïve al trattamento. In particolare, la sovraespressione dell'AR si verifica più frequentemente nei pazienti che progrediscono con enzalutamide (53%) rispetto a quelli con abiraterone o altri agenti (17% o 21%). L'espressione dell'AR può aumentare anche indipendentemente dall'amplificazione genica, ad esempio tramite una deregolazione trascrizionale. Un meccanismo chiave è l'induzione dell'AR da parte dell'ADT stessa: l'AR legato al ligando normalmente sopprime la propria espressione, ma le terapie mirate all'AR interrompono questa soppressione, portando a un aumento della trascrizione dell'AR.

Varianti del recettore AR: varianti di splicing. Oltre all'AR a lunghezza intera (AR-FL), diverse varianti di splicing dell'AR (AR-Vs) sono state identificate. Queste varianti mancano del dominio di legame al ligando (LBD) ma mantengono il dominio di legame al DNA (DBD), consentendo loro di attivare la trascrizione genica indipendentemente dagli androgeni indotti dalla terapia. L'AR-V7 è spesso sovraespresso nel CRPC ed è associato a una prognosi sfavorevole e a una maggiore resistenza. L'espressione dell'AR-V7 aumenta significativamente dopo l'ADT, in particolare dopo il trattamento con abiraterone o enzalutamide.

Meccanismi indipendenti dal recettore degli androgeni: ruolo dei coregolatori (coattivatori e corepressori). La funzione trascrizionale dell'AR è regolata da oltre 150 coregolatori. L'aumentata attività dei coattivatori e la ridotta influenza dei corepressori contribuiscono alla progressione del PCa verso la resistenza alla castrazione. Questo squilibrio può essere visto come un adattamento che facilita la persistenza della segnalazione dell'AR sotto la pressione terapeutica. I meccanismi di resistenza indipendenti dall'AR includono anche vie di segnalazione bypass che si attivano in risposta al blocco dell'AR. Il recettore dei glucocorticoidi (GR) può fungere da mediatore critico, poiché GR e AR condividono diversi bersagli trascrizionali. Nei pazienti sottoposti ad ADT, è stato osservato un aumento dell'espressione del GR come potenziale meccanismo compensatorio per aggirare il blocco dell'AR, attivando geni bersaglio simili. Un altro meccanismo è il cambio di lignaggio, in cui le cellule tumorali del PCa si differenziano in fenotipi alternativi, resistenti al

trattamento, come il PCa neuroendocrino (NEPC). Questo fenomeno è guidato dalla pressione selettiva degli inibitori della segnalazione del recettore androgenico (ARSI). Inoltre, l'ADT è ritenuta contribuire in modo significativo a questa transizione neuroendocrina. Infine, la steroidogenesi intratumorale permette la persistenza dell'attivazione dell'AR anche in condizioni di bassi androgeni circolanti. Le cellule tumorali possono produrre androgeni localmente, anche nei siti metastatici. Farmaci come l'abiraterone, che bloccano la sintesi androgenica, possono però portare all'accumulo di precursori steroidei che attivano l'AR, dimostrando un meccanismo di bypass che emerge a seguito dell'inibizione della sintesi androgenica.

In sintesi, la segnalazione dell'AR è centrale nello sviluppo e nella progressione del CRPC. I meccanismi di resistenza all'ADT sono complessi e spesso sono una conseguenza diretta delle terapie stesse. Le terapie possono selezionare mutazioni già esistenti e favorevoli al tumore, indurre mutazioni, successivamente selezionate in modo positivi perché vantaggiose. Le terapie possono indurre quindi mutazioni (selezionarle o indurle) dell'AR, sovraespressione dell'AR, produzione di varianti di splicing e alterazioni nelle vie di coregolazione. Questi cambiamenti dimostrano l'adattabilità del tumore sotto la pressione selettiva dei trattamenti.

Sottolineo le seguenti frasi, per evidenziare il legame tra terapie, induzione di mutagenesi e meccanismi di resistenza

- 1) I pazienti con PCa metastatico che ricevono antagonisti dell'AR presentano un'incidenza più alta di mutazioni di AR rispetto a quelli trattati con la sola ADT.
- 2) L'attività di AKR1C3 (un enzima) compensa l'inibizione a monte da parte di abiraterone, consentendo ai tumori di aggirare la soppressione farmacologica dei precursori surrenali. L'AKR1C3 ripristina i livelli di testosterone intratumorale.
- 3) Nei tumori CRPC pre-trattati, l'amplificazione dell'AR è osservata nel 17–57% dei casi, mentre i tumori *treatment-naïve* raramente mostrano alterazioni del numero di copie dell'AR.
- 4) La radioterapia può attivare l'espressione del gene AR, portando a una maggiore sopravvivenza delle cellule tumorali *in vitro* e a una progressione accelerata della malattia *in vivo*.
- 5) AR-V7 è comunemente iperespresso nel CRPC, aumenta significativamente dopo l'ADT, in particolare dopo il trattamento con abiraterone o enzalutamide, è associato a una prognosi sfavorevole, compreso un aumento del rischio di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale e una sopravvivenza globale più breve.
- 6) Un altro meccanismo è il cambio di lignaggio, con differenziazione in fenotipi diversi, come il PCa neuroendocrino (NEPC). Questo fenomeno è guidato dalla pressione selettiva degli inibitori della segnalazione del recettore androgenico (ARSI). L'ADT è ritenuta contribuire in modo significativo a questa transizione neuroendocrina.
- 7) Sebbene agenti più recenti come il darolutamide mostrino attività antagonista su un ampio spettro di mutanti dell'AR, il loro beneficio clinico rimane incerto a causa delle limitazioni farmacocinetiche e della complessità delle vie di resistenza co-occorrenti.

Nonostante i fallimenti e l'induzione dimostrata di resistenza da parte dei trattamenti mirati al recettore AR, nonostante venga ammessa la complessità delle vie di resistenza, gli autori concludono che “comprendere il panorama mutazionale dell'AR è quindi essenziale per ottimizzare le strategie terapeutiche e guidare lo sviluppo di inibitori dell'AR di prossima generazione”. L'industria della resistenza non ha da finire. La remissione non fa guadagnare nessuno. Mutagenesi e resistenza invece sì. Sono proficue e generano un indotto molto ampio.

Traduzione articolo

Riassunto

Il cancro alla prostata (PCa) è una delle maggiori preoccupazioni sanitarie globali. Si colloca al quinto posto tra le principali cause di mortalità correlata al cancro a livello mondiale. Mentre il PCa localizzato è spesso indolente, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni di quasi il 100%, la prognosi peggiora significativamente nella malattia metastatica, dove la sopravvivenza scende a circa il 30%.

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) è inizialmente efficace nel sopprimere la crescita tumorale. Tuttavia, alla fine si sviluppa resistenza, che si traduce in cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC). Il recettore degli androgeni (AR) svolge un ruolo centrale sia nella progressione del PCa che nella resistenza al trattamento. Esso promuove la crescita tumorale mediando gli effetti del testosterone e del 5 α -diidrotestosterone (DHT). Diversi meccanismi contribuiscono alla resistenza. Questi includono mutazioni del gene AR che riducono la specificità del ligando o convertono gli antagonisti in agonisti.

L'iperespressione di AR può mantenere l'attività anche a bassi livelli di androgeni. Varianti di splicing come AR-V7 possono attivare la segnalazione di AR nonostante la deplezione di androgeni. L'attività trascrizionale di AR è anche modulata dai coregolatori. I coattivatori (come la famiglia SRC) e i corepressori (come NCOR1/2) contribuiscono alla persistenza della segnalazione di AR.

Oltre ai meccanismi dipendenti da AR, il CRPC può svilupparsi attraverso vie indipendenti da AR. Questi includono la segnalazione di bypass del recettore dei glucocorticoidi (GR) e la plasticità del lignaggio che porta al cancro alla prostata neuroendocrino (NEPC). Inoltre, la steroidogenesi intratumorale sostiene l'attivazione di AR nonostante la soppressione sistemica degli androgeni.

Insieme, questi meccanismi di resistenza sottolineano la complessità biologica del CRPC. Essi evidenziano anche l'urgente necessità di approcci terapeutici innovativi. Questo lavoro esamina i bersagli molecolari emergenti e le vie di resistenza per informare lo sviluppo di trattamenti di prossima generazione.

Introduzione

Il cancro alla prostata (PCa) è una delle maggiori preoccupazioni sanitarie globali, classificandosi come il secondo tumore più diagnosticato e la quinta causa principale di mortalità correlata al cancro a livello mondiale (1). Mentre il PCa localizzato è spesso indolente, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni di quasi il 100%, la sopravvivenza scende drasticamente al 30% nei casi metastatici (2). Fin dagli anni '40, il PCa è stato riconosciuto come una neoplasia androgeno-dipendente, e la terapia di deprivazione androgenica (ADT) rappresenta il primo esempio di terapia mirata attraverso l'inibizione della segnalazione del recettore degli androgeni (AR) (3). Il termine ADT comprende tutte le terapie ormonali volte a ridurre i livelli di androgeni e/o a bloccare l'attività del recettore degli androgeni (AR), servendo come trattamento principale per la malattia localmente avanzata o metastatica. Sebbene l'ADT sia inizialmente efficace in quasi tutti i pazienti, inevitabilmente si sviluppa resistenza, tipicamente entro 2-3 anni, portando alla forma incurabile e letale della malattia nota come cancro alla prostata resistente alla castrazione (CRPC). Il CRPC è caratterizzato dalla progressione della malattia nonostante i bassi livelli di testosterone (< 50 ng/dL) (4, 5).

Negli ultimi anni, il panorama terapeutico del PCa avanzato si è evoluto con l'avvento di agenti mirati all'AR di nuova generazione come enzalutamide, abiraterone, apalutamide e darolutamide (Figura 1). Queste terapie hanno dimostrato significativi benefici in termini di sopravvivenza, specialmente in combinazione con la chemioterapia (6, 7); tuttavia, la resistenza si manifesta ancora, sottolineando l'adattabilità della segnalazione di AR e la complessità della progressione della malattia. Inoltre, il CRPC è sempre più riconosciuto come un'entità eterogenea, con distinti

sottotipi molecolari e un comportamento clinico variabile, ponendo nuove sfide terapeutiche emergenti.

L'AR continua a svolgere un ruolo fondamentale non solo nello sviluppo e nella progressione del PCa, ma anche nella resistenza terapeutica. Comprendere i meccanismi alla base della resistenza guidata dall'AR è fondamentale per migliorare gli esiti dei pazienti, affrontare le attuali limitazioni terapeutiche e guidare le future strategie di trattamento.

Questa revisione narrativa mira a esplorare i meccanismi chiave attraverso i quali la segnalazione di AR sostiene la crescita tumorale e media la resistenza sia alle terapie convenzionali che a quelle mirate agli androgeni di nuova generazione nel cancro alla prostata.

Espressione, Struttura e Via di Segnalazione del Recettore degli Androgeni

Inizialmente, si credeva che il CRPC fosse una patologia AR-indipendente a causa dell'efficacia dell'ADT nel sopprimere i livelli di testosterone (10). Tuttavia, è ormai ben stabilito che l'espressione dell'AR è mantenuta in quasi tutti i tumori primari, lesioni metastatiche e tumori resistenti alla castrazione, indipendentemente dallo stadio o dal grado della malattia (2, 8). La persistenza dell'espressione dell'AR nei casi di CRPC e AR-indipendenti ne sottolinea l'importanza come bersaglio terapeutico, anche negli stadi avanzati della malattia. Tuttavia, l'espressione dell'AR nei contesti di CRPC è stata associata sia a un rischio favorevole che sfavorevole (2, 9).

Gli androgeni, come il diidrotosterone (DHT), si legano all'AR, innescando un cambiamento conformazionale che fa dissociare il recettore dalle proteine da shock termico. Ciò facilita la dimerizzazione dell'AR e la traslocazione nel nucleo, una fase cruciale della sua funzione. Una volta all'interno del nucleo, l'AR agisce come un fattore di trascrizione, regolando l'espressione dei geni bersaglio, inclusi i geni responsivi agli androgeni come KLK3, quello correlato all'antigene prostatico specifico (PSA) (10). L'AR è un recettore steroideo composto da tre domini primari (Figura 2):

- Dominio N-terminale (NTD): contiene 555 amminoacidi e ripetizioni polimorfiche di poliglutamina che influenzano l'attività dell'AR. Ripetizioni più corte aumentano l'attività
- Dominio di legame al DNA (DBD): responsabile del riconoscimento degli elementi di risposta agli androgeni, garantendo la specificità nella regolazione genica.
- Dominio di legame al ligando (LBD): situato al C-terminale, questo dominio lega gli androgeni come il testosterone, inducendo cambiamenti strutturali che attivano l'AR (11–13).

I patterns di espressione dell'AR variano tra i diversi compartimenti cellulari della prostata e giocano un ruolo cruciale nella biologia del cancro. Durante il normale sviluppo della prostata, l'AR è assente nelle cellule epiteliali ma altamente espresso nelle cellule stromali (14). Tuttavia, con la progressione del cancro alla prostata, l'espressione dell'AR nelle cellule stromali diminuisce significativamente. In particolare, l'espressione stromale dell'AR diminuisce linearmente dal PCa di basso grado a quello di alto grado, dove è quasi interamente assente. Sebbene la deplezione dell'AR sia osservata anche nel compartimento epiteliale, è meno pronunciata rispetto alle cellule stromali (15). Le lesioni metastatiche di PCa mostrano ulteriori riduzioni nell'espressione stromale dell'AR rispetto ai tumori primari, e questo declino è ancora più pronunciato nel CRPC rispetto al PCa ormono-sensibile (16).

L'AR non è espresso esclusivamente nelle cellule della prostata; in effetti, è presente in tessuti multipli sia nei maschi che nelle femmine, dove media funzioni regolatorie vitali. Ad esempio, l'AR svolge un ruolo chiave nell'acquisizione e nel mantenimento della massa ossea, nella crescita e nello sviluppo muscolare, e nella salute e funzione neuronale (17–19).

Complessivamente, questi risultati rafforzano la centralità della segnalazione dell'AR nella patogenesi del cancro alla prostata, anche negli stati resistenti alla castrazione. Nonostante le ipotesi iniziali di AR-indipendenza nel CRPC, l'espressione dell'AR persiste attraverso gli stadi della malattia e i siti anatomici, evidenziando il suo ruolo duraturo come bersaglio terapeutico. L'architettura del dominio del recettore è alla base della sua complessa regolazione funzionale, mentre la sua espressione differenziale attraverso i compartimenti stromali ed epiteliali riflette cambiamenti dinamici durante la progressione tumorale. Oltre la prostata, l'AR mantiene rilevanza fisiologica in diversi tessuti, implicando il suo ruolo sistemico più ampio. Queste intuizioni biologiche stabiliscono una base per comprendere i meccanismi di resistenza e per affinare le strategie terapeutiche mirate all'AR nel cancro alla prostata avanzato.

Meccanismi di Resistenza alla Terapia di Deprivazione Androgenica

La transizione dal PCa ormono-sensibile al CRPC è guidata da molteplici vie di resistenza, che consentono ai tumori di continuare a crescere nonostante i bassi livelli di androgeni (16). Questi meccanismi possono essere ampiamente suddivisi in due alterazioni: (16)

- Meccanismi AR-dipendenti, come mutazioni del gene AR, iperespressione di AR e splicing di AR, e (17)
- Meccanismi AR-indipendenti (Tabella 1) (17).

Meccanismi AR-dipendenti: Mutazioni del Gene del Recettore degli Androgeni

Le mutazioni del gene AR vengono rilevate in circa il 60% dei casi di PCa metastatico (20–22). I pazienti con PCa metastatico che ricevono antagonisti dell'AR presentano un'incidenza più alta di mutazioni di AR rispetto a quelli trattati con la sola ADT (23). Sebbene le mutazioni dell'AR siano relativamente rare nel PCa primario, possono essere presenti prima dell'inizio dell'ADT o insorgere durante il trattamento. In tali casi, la selezione di queste mutazioni guidata dalla terapia può contribuire alla resistenza (24).

Le mutazioni dell'AR rientrano principalmente in due categorie: i) mutazioni che convertono gli antagonisti dell'AR in agonisti, portando a un'attivazione non intenzionale dell'AR; e ii) mutazioni che ampliano la specificità del ligando del recettore, creando un "AR promiscuo" in grado di legarsi a steroidi non canonici.

Uno degli effetti principali delle comuni mutazioni del dominio di legame del ligando (LBD) è lo scambio antagonista-agonista, che spiega la sindrome da sospensione osservata fino al 15–30% dei pazienti dopo l'interruzione degli antagonisti dell'AR di prima generazione (25). Tra queste mutazioni, ad esempio, è stato riportato che la mutazione T878A conferisce proprietà agoniste a flutamide e nilutamide (26). È stato dimostrato che la mutazione F877L trasforma enzalutamide e apalutamide in agonisti dell'AR in modelli animali e in pazienti con CRPC metastatico resistenti ad apalutamide o enzalutamide (27, 28). Questo è particolarmente significativo perché F877L coesiste frequentemente con T878A, specialmente dopo un'esposizione prolungata a enzalutamide. Mentre la sola enzalutamide agisce come un debole agonista parziale per AR-F877L, il suo effetto agonistico è significativamente potenziato nella doppia mutazione AR-F877L/T878A (26, 29). Al contrario, il darolutamide sembra mantenere le sue proprietà antagoniste contro diverse mutazioni AR clinicamente rilevanti, incluse F877L, W742L e T878A. Inoltre, funziona come un antagonista completo contro W741L e T877A, che sono legati alla resistenza a bicalutamide, e contro F877L, che media la resistenza a enzalutamide e apalutamide. In uno studio in vitro che valutava la risposta degli antagonisti dell'AR a 68 diverse mutazioni dell'AR in pazienti con CRPC, il darolutamide ha mantenuto l'efficacia contro tutte le mutazioni "guadagno di funzione" (gain-of-function) dell'AR a lunghezza intera, ad eccezione di AR-A587V (30). Al contrario, l'enzalutamide ha causato l'attivazione completa o parziale di otto diversi mutanti dell'AR. Tuttavia, il significato clinico del

vantaggio del darolutamide rimane incerto a causa della presenza di molteplici alterazioni genetiche nei tumori, della scarsa biodisponibilità in vivo del darolutamide, e dei meccanismi di resistenza incrociata che coinvolgono la via Aldo-Keto Reduttasi 1C3 AKR1C3/AR-V7 (30, 31). AKR1C3 è un enzima chiave nella biosintesi intratumorale degli androgeni, che catalizza la conversione dell'androstenedione in testosterone e dell'estrone in estradiolo. È costantemente iperespresso nel CRPC, consentendo la produzione locale di androgeni che sostiene la segnalazione dell'AR nonostante i livelli sistemici di castrazione. L'attività di AKR1C3 compensa il blocco a monte, come l'inibizione di CYP17A1 da parte di abiraterone, consentendo ai tumori di aggirare la soppressione farmacologica dei precursori surrenali. L'AKR1C3 elevato contribuisce anche alla resistenza all'enzalutamide ripristinando i livelli di testosterone intratumorale. Oltre al metabolismo degli steroidi, AKR1C3 riduce la prostaglandina D2 a $9\alpha,11\beta$ -PGF 2α , promuovendo la proliferazione tumorale attraverso vie non-AR. Il suo ruolo pleiotropico ne evidenzia la rilevanza sia come bersaglio terapeutico che come biomarcatore di resistenza. Gli inibitori selettivi di AKR1C3 (ad esempio, ASP9521, BAY1128688) hanno mostrato efficacia preclinica, sebbene la traduzione all'uso clinico sia ancora in corso (31, 32).

Le mutazioni puntiformi a singolo nucleotide, che si verificano principalmente nel dominio di legame al ligando del gene AR, risultano in mutazioni missenso. Queste mutazioni sono state riportate in circa il 15–20% dei casi di CRPC (33–35). Tali mutazioni riducono la specificità del ligando e aumentano la transattivazione dell'AR, consentendo al recettore di rispondere a ligandi alternativi anche in un contesto di castrazione (36). Questo non solo sostiene la segnalazione dell'AR, ma può anche alterare il comportamento del recettore, attivando un insieme distinto di geni che promuovono la proliferazione delle cellule del cancro alla prostata. Studi sul DNA di cellule tumorali circolanti (CTC) hanno identificato una mediana di sei mutazioni AR per paziente, con le più prevalenti che sono L702H, T878A, H875Y, W742C e W743L (37). Queste mutazioni sono state originariamente scoperte in risposta agli antiandrogeni di prima generazione, flutamide e bicalutamide (38). Le mutazioni T877A, H875Y, L701H e L702H causano l'attivazione dell'AR da parte dei glucocorticoidi (39). La mutazione T878A è una mutazione prototipica di AR promiscuo, che consente l'attivazione da parte di progesterone, estrogeni e glucocorticoidi (40). Inoltre, le prove suggeriscono che T878A e mutazioni simili possono reclutare diversi coattivatori a seconda del ligando coinvolto, alterando ulteriormente l'attività dell'AR (41). Circa il 30% dei casi di CRPC metastatico presenta la mutazione F877L (35), che abilita l'attivazione dell'AR da parte di ligandi alternativi come progesterone, deidroepiandrosterone (DHEA) e androstenediolo (42, 43). L'abiraterone inibisce CYP17A1, bloccando la biosintesi degli androgeni nei testicoli, nelle ghiandole surrenali e nel microambiente tumorale, riducendo così la disponibilità di ligandi per l'attivazione del recettore degli androgeni (AR). Il galeterone estende questo meccanismo combinando l'inibizione di CYP17A1 con l'antagonismo diretto dell'AR e la degradazione dell'AR, offrendo un approccio multifattoriale per sopprimere la segnalazione dell'AR, anche nei fenotipi di cancro alla prostata resistenti. In particolare, mentre entrambi gli agenti possono antagonizzare completamente AR-F877L, alcune mutazioni, incluse F877L, L702H e T878A, possono comunque portare alla resistenza all'abiraterone (44).

Le mutazioni nel Dominio N-terminale (NTD) dell'AR rappresentano circa un terzo di tutte le mutazioni dell'AR e portano principalmente a un aumento dell'attività di transattivazione dell'AR, un potenziamento del reclutamento dei coattivatori, cambiamenti nell'interazione tra i termini N e C, un aumento della risposta al 5α -diidrotestosterone e una maggiore stabilità della proteina AR e ritenzione nucleare (45).

In sintesi, le mutazioni del gene AR rappresentano un meccanismo critico di resistenza nel CRPC metastatico, in particolare sotto la pressione selettiva delle terapie mirate all'AR. Queste mutazioni possono ampliare la specificità del ligando o convertire gli antagonisti in agonisti, sostenendo la segnalazione dell'AR nonostante la deprivazione androgenica. Mutazioni notevoli, tra cui T878A e

F877L, sono frequentemente rilevate e possono guidare la resistenza agli antiandrogeni di prima e seconda generazione. Sebbene agenti più recenti come il darolutamide mostrino attività antagonista su un ampio spettro di mutanti dell'AR, il loro beneficio clinico rimane incerto a causa delle limitazioni farmacocinetiche e della complessità delle vie di resistenza co-occorrenti. Comprendere il panorama mutazionale dell'AR è quindi essenziale per ottimizzare le strategie terapeutiche e guidare lo sviluppo di inibitori dell'AR di prossima generazione.

Meccanismi AR-dipendenti: Iperespressione del Recettore degli Androgeni

Oltre alle mutazioni genetiche, l'iperespressione dell'AR è un altro meccanismo chiave di resistenza, che migliora la sensibilità del recettore a livelli minimi di androgeni (5). Ciò consente alle cellule di PCa di sostenere la crescita in ambienti a basso contenuto di androgeni, promuovendo la sopravvivenza del tumore durante l'ADT (5). Non è ancora chiaro se l'aumento dell'espressione del gene AR sia necessariamente correlato all'aumento dell'espressione della proteina AR e all'attivazione dei geni bersaglio dell'AR (46).

Le regioni AR amplificate tipicamente includono il locus del gene AR e/o le regioni enhancer a monte vicino al sito di inizio della trascrizione, il sito più comune di amplificazione (5). Ricerche recenti suggeriscono che le regioni non codificanti del genoma giocano un ruolo nell'iperespressione dell'AR (5). Il sequenziamento del DNA libero circolante (*cell-free DNA*) di pazienti con CRPC metastatico ha frequentemente identificato riarrangiamenti strutturali e duplicazioni nella regione *enhancer* a monte dell'AR, un segno distintivo del CRPC (5). Inoltre, le mutazioni di CDK12, che compromettono la riparazione del DNA e promuovono l'instabilità genomica, possono contribuire all'amplificazione dell'AR (5). La perdita di CDK12 è collegata a una metastasi più rapida e a una ridotta efficacia degli antagonisti degli androgeni (47–49).

L'iperespressione dell'AR è una delle alterazioni più comuni nel CRPC, spesso mediata dall'amplificazione del gene AR (6). Studi multipli hanno dimostrato che i pazienti con CRPC che presentano amplificazione del gene AR hanno una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente più breve rispetto a quelli senza amplificazione (50). Tuttavia, alcuni pazienti con CRPC metastatico che presentano mutazioni AKT1/PIK3CA mostrano meno amplificazioni di AR, suggerendo che le mutazioni PIK3CA possano influenzare la segnalazione dell'AR (51, 52). Nei tumori CRPC pre-trattati, l'amplificazione dell'AR è osservata nel 17–57% dei casi, mentre i tumori *treatment-naïve* raramente mostrano alterazioni del numero di copie dell'AR (20, 22, 24). È interessante notare che l'iperespressione dell'AR si verifica più frequentemente nei pazienti che progrediscono con enzalutamide rispetto a quelli trattati con abiraterone o altri agenti (53% contro 17% o 21%; $p = 0.02$) (26). Studi recenti di Spratt et al suggeriscono che la radioterapia può attivare l'espressione del gene AR, portando a una maggiore sopravvivenza delle cellule tumorali *in vitro* e a una progressione accelerata della malattia *in vivo* (53).

L'iperespressione dell'AR è anche esplorata come potenziale biomarcatore per predire tassi di risposta bassi al trattamento con 177Lu-PSMA-617 (54). Mentre l'inibizione dell'AR aumenta l'espressione del PSMA, portando a un maggiore assorbimento dei farmaci mirati al PSMA (ad esempio, 177Lu-PSMA-617) e a una migliore visibilità alla scansione PET, l'amplificazione dell'AR riduce l'espressione del gene PSMA (FOLH1), abbassando i livelli di PSMA e compromettendo l'efficacia del trattamento (55). Secondo Sun et al., i pazienti con amplificazione dell'AR hanno una probabilità 2,4 volte inferiore di ottenere risposte al PSA dopo la terapia con ligandi PSMA (55). In questo contesto, l'80% dei pazienti con iperespressione dell'AR ha mostrato una progressione precoce della malattia, rispetto a solo il 20% con livelli normali di AR (55). Infatti, la PFS è stata significativamente più breve nei pazienti con AR amplificato (4,7 mesi contro 9,4 mesi; $p = 0.020$) e anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata ridotta (7,4 mesi contro 19,1 mesi; $p = 0.020$) rispetto ai pazienti senza amplificazione dell'AR trattati con 177Lu-PSMA-617 (55).

L'espressione dell'AR può aumentare indipendentemente dall'amplificazione genica, ad esempio attraverso la regolazione positiva trascrizionale (8). È stato identificato un meccanismo chiave di regolazione positiva dell'AR indotta dall'ADT: l'AR legato al ligando si lega a una regione regolatoria nel suo secondo introne, sopprimendo la propria espressione; le terapie mirate all'AR interrompono questa soppressione, portando a un aumento della trascrizione dell'AR (56). Inoltre, la trascrizione dell'AR può essere attivata indirettamente tramite la segnalazione oncogenica (8). Ad esempio, l'iperespressione di c-MYC o altre vie oncogeniche possono aumentare la trascrizione dell'AR, portando alla progressione tumorale nonostante la minima stimolazione androgenica (8).

Inoltre, studi *in vitro* di Chen et al hanno dimostrato che il bicalutamide può agire come un agonista dell'AR in presenza di alti livelli di mRNA di AR, probabilmente a causa dell'alterato reclutamento di coattivatori e corepressori nei promotori dei geni bersaglio dell'AR (57).

In conclusione, l'iperespressione dell'AR, guidata dall'amplificazione genica, dai riarrangiamenti strutturali o dalla disregolazione trascrizionale, costituisce un meccanismo principale di resistenza nel CRPC (9). Questo fenomeno abilita la segnalazione sostenuta dell'AR in presenza di livelli androgenici di castrazione ed è associato a scarsi esiti clinici, inclusa una PFS più breve e una ridotta risposta a terapie come enzalutamide e ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Meccanicamente, l'iperespressione dell'AR può derivare dall'amplificazione dell'*enhancer*, dalla perdita di CDK12 o dall'attivazione della via oncogenica, indipendentemente dalle alterazioni del numero di copie geniche. Queste intuizioni sottolineano la complessità della regolazione dell'AR nel cancro alla prostata avanzato ed evidenziano il potenziale dell'iperespressione dell'AR sia come marcatore prognostico che come sfida terapeutica nell'era dell'oncologia di precisione.

Meccanismi AR-dipendenti: Splicing del Recettore degli Androgeni

Oltre all'AR a lunghezza intera (AR-FL), sono state identificate diverse varianti di splicing (AR-Vs), con AR-V7 e ARv567es che sono le più comuni (1). Le AR-Vs insorgono a causa di uno splicing aberrante, dove alcuni degli otto esoni vengono saltati, risultando in sequenze amminoacidiche alterate. c-MYC, un noto oncogene, svolge un ruolo nella regolazione dell'espressione e dell'attività sia dell'AR-FL che delle AR-Vs (58, 59).

Alcune AR-Vs mancano del Dominio di Legame al Ligando (LBD) ma trattengono il Dominio di Legame al DNA (DBD), consentendo loro di attivare la trascrizione genica indipendentemente dagli androgeni (60). La presenza di AR-Vs è stata associata a un fenotipo di malattia più aggressivo, in particolare nel CRPC.

AR-V7 è comunemente iperespresso nel CRPC rispetto al PCa ormono-sensibile ed è associato a una prognosi sfavorevole, compreso un aumento del rischio di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale e una sopravvivenza globale (OS) più breve nei pazienti CRPC (61, 62). L'espressione di AR-V7 aumenta significativamente dopo l'ADT, in particolare dopo il trattamento con abiraterone o enzalutamide (63). È fortemente legato alla sovraregolazione di 59 geni che guidano la progressione del CRPC, incluso il coregolatore HOXB13 (63).

AR-V7 e ARv567es hanno profili trascrizionali distinti rispetto ad AR-FL. AR-V7 influenza l'espressione di geni correlati alla progressione del ciclo cellulare, come UBE2C (64). Inoltre, si ritiene che l'assenza di una regione cerniera (*hinge region*) in AR-V7, un sito cruciale per il legame ai microtubuli, promuova la resistenza agli antiandrogeni, in particolare ai chemioterapici a base di taxano. I pazienti positivi per AR-V7 mostrano una maggiore resistenza ai taxani, mentre quelli negativi per AR-V7 ma positivi per ARv567es dimostrano una maggiore sensibilità a questi farmaci (65). Nelle analisi delle cellule tumorali circolanti (CTC) sottoposte a chemioterapia a base di taxano, i pazienti positivi per AR-V7 hanno mostrato riduzioni minime nei livelli nucleari di AR durante il trattamento, mentre i pazienti negativi per AR-V7, ma positivi per ARv567es hanno mostrato una diminuzione più pronunciata, suggerendo che AR-V7 svolge un ruolo più dominante

nella resistenza ai taxani (65). Inoltre, AR-V7 ha un modello di regolazione genica unico, distinto da AR-FL (2). Mentre gli antiandrogeni bloccano AR-FL tramite il LBD, questa inibizione aumenta l'espressione di AR-V, contribuendo alla resistenza al CRPC (64, 66). Infatti, apalutamide e darolutamide sono progettati per colpire AR-FL, ma non sembrano influenzare l'attività di AR-V7 (2). Un meccanismo chiave di resistenza coinvolge AKR1C3, un enzima che converte androgeni deboli in testosterone e DHT (31, 32). AKR1C3 stabilizza anche sia AR-FL che AR-V7, portando all'aumento dei livelli di c-MYC e all'attivazione dei geni bersaglio dell'AR (31, 32). L'inibizione di AKR1C3 riduce i livelli sia di AR-V7 che di c-MYC, ripristinando la sensibilità a enzalutamide, abiraterone, apalutamide e darolutamide (31, 32).

Infine, le varianti di splicing dell'AR, in particolare AR-V7 e ARv567es, rappresentano un meccanismo fondamentale di resistenza terapeutica nel CRPC, abilitando la segnalazione dell'AR indipendente dal ligando (3). Queste varianti, specialmente AR-V7, sono collegate a caratteristiche di malattia aggressive, ridotta sensibilità ai taxani e resistenza agli agenti mirati all'AR come abiraterone ed enzalutamide (3). La loro distinta attività trascrizionale e la mancanza di un dominio di legame al ligando rendono inefficaci gli antiandrogeni convenzionali (3). Inoltre, il coinvolgimento di AKR1C3 nello stabilizzare sia AR-FL che AR-V7 e nel promuovere l'espressione di c-MYC evidenzia un bersaglio promettente per superare la resistenza (3). La rilevazione e la modulazione delle AR-Vs sono pertanto componenti cruciali nella gestione e nella personalizzazione terapeutica del cancro alla prostata avanzato (3).

Meccanismi Indipendenti dal Recettore degli Androgeni: Ruolo dei Coregolatori

La funzione trascrizionale dell'AR è finemente regolata da un gruppo eterogeneo di oltre 150 coregolatori, che possono sia promuovere (coattivatori) che inibire (corepressori) l'attività dell'AR (4). Questi coregolatori influenzano processi multipli, tra cui lo splicing dell'RNA, l'assemblaggio del macchinario trascrizionale e le modifiche post-traduzionali (4). L'attività potenziata dei coattivatori, insieme a un'influenza ridotta dei corepressori, guida la progressione del cancro alla prostata verso la resistenza alla castrazione (67).

Coattivatori

I coattivatori dei recettori steroidei (SRC-1, SRC-2 e SRC-3) svolgono ruoli critici nella segnalazione anomala dell'AR osservata nel cancro CRPC (5). Tutti e tre gli SRC mostrano spesso livelli di espressione elevati anche nel cancro alla prostata in fase precoce, correlati fortemente con la progressione della malattia e gli esiti clinici sfavorevoli (68, 69). Questa sovraregolazione diventa ancora più pronunciata nel CRPC, potenziando la segnalazione dell'AR in ambienti a basso contenuto di androgeni e supportando l'attivazione dell'AR da parte di ligandi alternativi (5). Studi dimostrano che l'iperespressione di SRC-2 nell'epitelio prostatico murino porta allo sviluppo del cancro alla prostata, mentre la sua deplezione può prevenire efficacemente il CRPC (70, 71).

Altri coregolatori critici, definiti fattori pionieri—come FOXA1, HOXB13 e GATA2—svolgono anche ruoli cruciali nella progressione del cancro alla prostata (6).

FOXA1 regola l'espressione genica indipendente dagli androgeni funzionando come un "apritore" della cromatina condensata, facilitando così il legame dell'AR e potenziando l'attività trascrizionale (66). Sebbene l'amplificazione di FOXA1 sia rilevabile nei tumori primari, è notevolmente più comune nel CRPC metastatico ed è associata a esiti sfavorevoli e a una maggiore espressione di AR (34, 72). Tuttavia, alcuni studi suggeriscono che la perdita di FOXA1 potrebbe paradossalmente abilitare il legame dell'AR indipendente dagli androgeni a siti di cromatina non canonici, potenziando ulteriormente la segnalazione dell'AR nel CRPC (6). Pertanto, l'espressione e l'attività stabile di FOXA1 possono essere cruciali per il mantenimento della salute della prostata (73, 74). GATA2, un altro fattore pioniere essenziale nella segnalazione dell'AR, svolge un ruolo complesso nella regolazione della funzione dell'AR (7). Promuove l'espressione sia dell'AR che delle varianti

di splicing dell'AR; è essenziale per l'attività trascrizionale dell'AR; e potenzia l'interazione tra AR e cromatina (75). A causa delle sue funzioni oncogeniche, GATA2 è frequentemente iperespresso nel CRPC ed è associato a una prognosi sfavorevole (7). GATA2 interagisce anche strettamente e bidirezionalmente con FOXA1 (7). Mentre colpire FOXA1 è impegnativo a causa del suo doppio ruolo nel cancro alla prostata, inibire GATA2 può rappresentare una strategia terapeutica più fattibile, dato il suo ruolo cruciale nel guidare la crescita del CRPC (76).

CBP e p300, due acetiltransferasi istoniche cruciali, sono anche strumentali nell'attivazione dell'AR (8). L'interruzione della funzione di p300/CBP riduce l'attività trascrizionale dell'AR e inibisce la proliferazione delle cellule tumorali nei modelli di cancro alla prostata (77).

Riassumendo, i coattivatori dei recettori steroidei (SRC), i fattori pionieri come FOXA1, HOXB13 e GATA2, e i modificatori della cromatina come p300/CBP svolgono ruoli essenziali nel sostenere la segnalazione aberrante dell'AR nel CRPC (8). In particolare, SRC-2 e GATA2 sono emersi come motori critici della crescita tumorale e della resistenza, con prove che supportano il loro potenziale come bersagli terapeutici (8).

Corepressori

Alterazioni nei corepressori dell'AR contribuiscono significativamente allo sviluppo del CRPC (9). Ad esempio, le mutazioni con perdita di funzione o le delezioni nei corepressori nucleari dei recettori NCOR1 e NCOR2 sono comuni sia nel cancro alla prostata primario che nel CRPC (20, 22). Gli NCOR normalmente inibiscono l'attività dell'AR competendo con i coattivatori come p300 e SRC-1 per il legame all'AR attivato dal ligando (9). Di conseguenza, la perdita della funzione di NCOR si traduce in una segnalazione dell'AR potenziata nelle cellule tumorali (9).

Un altro corepressore critico, SPOP, funziona come un soppressore tumorale promuovendo la degradazione dell'AR e di SRC-3, riducendo così l'attività trascrizionale dell'AR (78). Le mutazioni in SPOP compromettono la sua capacità di interagire con AR o SRC-3, portando alla stabilizzazione di queste proteine (9). In particolare, il motivo di legame a SPOP risiede all'interno del dominio cerniera dell'AR; pertanto, le varianti di splicing dell'AR prive di questa regione (come AR-V2, AR-V5, AR-V7 e AR-V4) sfuggono alla degradazione mediata da SPOP, promuovendo la progressione del CRPC (79).

In conclusione, le interruzioni nella funzione dei corepressori dell'AR giocano un ruolo sostanziale nel facilitare la progressione del CRPC rimuovendo i controlli inibitori chiave sulla segnalazione dell'AR (10). Le mutazioni o delezioni con perdita di funzione in NCOR1 e NCOR2 amplificano l'attività trascrizionale dell'AR (10). Allo stesso modo, le mutazioni nel soppressore tumorale SPOP portano all'accumulo di AR e coattivatori come SRC-3, guidando ulteriormente la resistenza (10). È importante sottolineare che le varianti di splicing dell'AR prive del dominio cerniera di legame a SPOP eludono questa degradazione regolatoria (10).

Meccanismi Indipendenti dal Recettore degli Androgeni: Ruolo del Recettore dei Glucocorticoidi

I meccanismi di resistenza indipendenti dall'AR includono anche vie di segnalazione di bypass (11). Il recettore dei glucocorticoidi (GR) è emerso come un mediatore critico di questo processo (11). GR e AR condividono diversi bersagli trascrizionali e l'espressione di GR è notevolmente alta nelle linee cellulari di cancro alla prostata prive di espressione di AR, suggerendo che GR può integrare o sostituire determinate funzioni dell'AR (80). Nei pazienti sottoposti a terapia di deprivazione androgenica (ADT), è stato osservato un aumento dell'espressione di GR come potenziale meccanismo compensatorio per bypassare il blocco dell'AR, attivando geni bersaglio a valle simili (11). Le prove indicano un feedback loop negativo: la repressione dell'AR mediata dall'ADT porta a un potenziamento dell'espressione di GR (11).

Riassumendo, la segnalazione di bypass tramite il recettore dei glucocorticoidi (GR) consente la continua espressione di geni regolati dall'AR nonostante l'inibizione dell'AR (12). La sovraregolazione del GR, in particolare dopo l'ADT, rappresenta un meccanismo di fuga chiave nel CRPC (12).

Meccanismi Indipendenti dal Recettore degli Androgeni: Cambio di Lignaggio (Lineage Switching)

Il cambio di lignaggio rappresenta un altro meccanismo di resistenza indipendente dall'AR, in base al quale le cellule del cancro alla prostata sotto pressione selettiva dagli inibitori della segnalazione del recettore degli androgeni (ARSI) si differenziano in fenotipi alternativi e resistenti al trattamento, come il cancro alla prostata neuroendocrino (NEPC) (12). La differenziazione neuroendocrina è ben documentata nel cancro alla prostata metastatico, verificandosi in circa il 25% dei casi metastatici (83–85).

Modelli murini geneticamente modificati dimostrano che la perdita dei soppressori tumorali p53 e Rb è critica per lo sviluppo spontaneo di un fenotipo neuroendocrino, imitando fedelmente la progressione del cancro alla prostata umano (13). Inoltre, si ritiene che l'ADT contribuisca significativamente a questa transizione neuroendocrina, risultando in un sottotipo di cancro alla prostata aggressivo e resistente alla terapia (86).

In sintesi, il cambio di lignaggio, in particolare verso un fenotipo neuroendocrino, rappresenta un meccanismo chiave di resistenza indipendente dall'AR nel CRPC (13).

Meccanismi Indipendenti dal Recettore degli Androgeni: Steroidogenesi

La resistenza alla castrazione può persistere anche in condizioni di bassi androgeni circolanti (14). I livelli di androgeni intratumorali nei modelli di CRPC sono spesso elevati, indicando una continua produzione di androgeni attraverso vie alternative che coinvolgono le ghiandole surrenali e le stesse cellule del cancro alla prostata (14).

Inizialmente, l'ADT induce la deplezione del testosterone gonadico (14). Tuttavia, durante la progressione della malattia, la sintesi di DHT origina prevalentemente da steroidi precursori a 19 carboni surrenali, che dipendono dall'enzima CYP17A1 (14). Dati recenti suggeriscono una via alternativa: l'androstenedione viene convertito dalla 5 α -reduttasi in 5 α -androstanoedione, seguito da un'ulteriore conversione in DHT (87). Questa steroidogenesi intracrina non è limitata al tumore primario ma si verifica anche nei siti metastatici distanti (14).

Abiraterone, un inibitore di CYP17A1, blocca efficacemente la sintesi degli androgeni sia nelle ghiandole surrenali che nei tumori prostatici (15). Ciò nonostante, studi recenti hanno dimostrato che le linee cellulari di cancro alla prostata trattate con abiraterone possono accumulare precursori steroidogenici, i quali possono attivare l'AR senza la conversione in testosterone dipendente da CYP17A1, consentendo la continua crescita tumorale (88). L'antagonista dell'AR RD162 ha dimostrato di inibire questa proliferazione (15). Questo risultato supporta una strategia terapeutica che combina inibitori di CYP17A1 come abiraterone con potenti antiandrogeni per prevenire l'attivazione dell'AR guidata dai precursori steroidei (89).

Complessivamente, la biosintesi intratumorale degli androgeni consente una persistente attivazione dell'AR nel CRPC (16). Sebbene gli inibitori di CYP17A1 come abiraterone sopprimano la sintesi degli androgeni, i precursori steroidei residui possono ancora attivare l'AR, supportando il potenziale terapeutico di combinare inibitori della sintesi con antagonisti dell'AR di prossima generazione (16).

Conclusione

La segnalazione dell'AR svolge un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione del CRPC (17). Meccanismi multipli contribuiscono alla resistenza contro l'ADT, incluse mutazioni dell'AR,

iperespressione dell'AR, varianti di splicing e alterazioni nelle vie di co-regolazione (17). Sebbene prove solide colleghino questi meccanismi alla progressione del CRPC, l'utilità clinica delle varianti di splicing dell'AR e di altri biomarcatori correlati all'AR come strumenti per la prognosi e la guida terapeutica rimane controversa (17). Pertanto, la traduzione di questi risultati nella pratica clinica richiederà un'ulteriore convalida per confermare il loro valore predittivo e garantirne l'applicabilità clinica (17). La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'integrazione delle intuizioni molecolari in studi clinici prospettici per determinare come i biomarcatori correlati all'AR possano informare approcci di trattamento personalizzati e migliorare gli esiti dei pazienti (17).