

Tea Lanišnik Rižner<sup>1</sup>

# Androgeni, benigna hiperplazija prostate in rak prostate

## *Androgens, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** prostata intraepitelijska neoplazija, prostata novotvorbe, polimorfizem genetski, stanolon, testosteronova 5 $\alpha$ -reduktaza

Benigna hiperplazija prostate je najpogostejša benigna neoplazija pri moških, starejših od 60 let, rak prostate pa se pojavi pri 15–30 % moških, starih od 50 do 70 let. Mehanizem nastanka teh dveh bolezni še ni povsem pojasnjen, vendar pa klinični podatki kažejo, da imajo pri patogenezi pomembno vlogo androgeni, saj se pri posameznikih z genetskimi boleznimi, ki onemogočajo sintezo in/ali delovanje androgenov, benigna hiperplazija in rak ne pojavita. Z razvojem obeh bolezni so povezane spremembe na epigenetski in genetski ravni, ki vključujejo vrsto polimorfizmov v genih, vpletenih v metabolizem in delovanje androgenov. V prostati se aktivni androgen 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron sintetizira iz testosterona in androgenov nadledvične žleze in preko receptorja za androgene spodbuja proliferacijo epitelijskega tkiva in strome, kar lahko vodi do benigne hiperplazije. Proliferacija poveča tudi možnost za nastanek naključnih genetskih napak, ki lahko vodijo v razvoj raka prostate. Pogosto se razvijejo tudi od androgenov neodvisne oblike raka, ki jih povezujemo z različnimi mehanizmi: s povečano občutljivostjo ali promiskuiteto receptorjev, z od ligandov neodvisno aktivacijo receptorjev, od androgenov neodvisnimi mehanizmi in selekcijo nevroendokrinih celic. Od androgenov odvisne bolezni prostate se zdravijo tudi s terapijo, ki preprečuje biosintezo ali delovanje androgenov. Od androgenov neodvisne bolezni prostate se zdravijo predvsem s kemoterapevtiki, v fazi kliničnih raziskav pa je vrsta učinkovin, ki inhibirajo signalne poti, vpletene v razvoj te oblike raka. Razumevanje molekularnih osnov obeh bolezni prostate nam v prihodnosti obeta razvoj novih načinov diagnosticiranja, odkrivanje novih tarč za razvoj terapevtikov in možnost posameznemu bolniku prilagojenega zdravljenja.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** prostatic intraepithelial neoplasia, prostatic neoplasms, polymorphism (genetics), testosterone 5 $\alpha$ -reductase

Benign prostatic hyperplasia is the most common benign neoplasia in men over 60 years of age, while prostate cancer affects 15 to 30% of men between 50 and 70 years of age. The clinical data suggest that androgens have an important role in the development of these diseases: patients with genetic defects in androgen biosynthesis and action never develop benign hyperplasia and prostate cancer. The pathogenesis of benign hyperplasia and prostate cancer involves epigenetic and genetic changes, and includes several gene polymorphisms that are involved in the biosynthesis and action of androgens. In the prostate, the potent andro-

---

<sup>1</sup> Izr. prof. Tea Lanišnik Rižner, univ. dipl. inž. kem., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana.

gen 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone is formed both from testosterone and from inactive androgen precursors of adrenal origin. It then acts through the androgen receptor, stimulating the proliferation of the prostate epithelium and stroma and potentially leading to benign hyperplasia, while enhanced proliferation can increase DNA replication and the probability of genetic errors that result in prostate cancer. Androgen independent prostate cancer develops by several mechanisms: hypersensitivity or promiscuity of androgen receptors, ligand independent activation, androgen independent pathways and selection of neuroendocrine cells. Androgen dependent prostate diseases can also be treated with agents that block androgen formation and action. Patients with hormone independent forms of prostate cancer are currently treated with chemotherapeutics, while those therapeutics which inhibit the signalling pathways involved in the development of hormone independent disease are in the final phases of clinical trials. A better understanding of the molecular basis of these two diseases will help identify molecular markers and novel drug targets in the future, providing better diagnostics and a real possibility of individual patient oriented treatment.

## **BENIGNA HIPERPLAZIJA IN RAK PROSTATE**

Za normalen razvoj prostate, ki se začne v embrionalnem obdobju in nadaljuje v puberteti, pa tudi za vzdrževanje normalnega delovanja prostate v odrasli dobi, je ključnega pomena prisotnost ustrezne količine androgenov (1). V odrasli dobi se lahko porušeno ravnotežje med biosintezo in inaktivacijo androgenov odraža v prekomerno zvišani koncentraciji androgenov, kar lahko vodi do razvoja od androgenov odvisnih boleznih prostate, kot sta benigna hiperplazija in rak prostate (2).

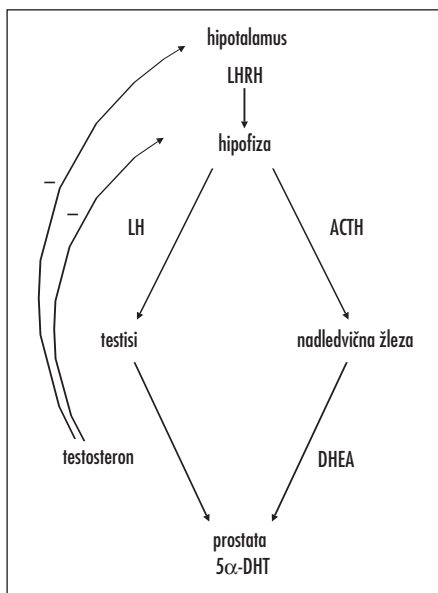
Benigna hiperplazija prostate (BHP) predstavlja prekomerno razrast epitelija in vezivnomišičnega tkiva prehodne cone prostate in lahko vodi do zapore sečnih poti (3). BHP je najpogostejša benigna neoplazija pri moških, starejših od 60 let. Ta bolezen se pojavi pri več kot 50% moških, starih od 60 do 70 let, in kar pri 90% moških po 70. letu (3, 4). Med različnimi populacijami po svetu niso ugotovili bistvenih razlik v pojavnosti BHP (3).

Rak prostate se v 80% razvije v perifernem področju prostate, verjetno iz znotrajepiteljske neoplazije prostate (5). Pojavi se pri 15–30% moških, starih od 50 do 70 let, in kar pri 60–70% moških, starejših od 80 let (6). Pojavnost raka prostate je najvišja v ZDA, v skandinavskih deželah in v Kanadi, najnižja pa v Indiji in na Kitajskem (6). V ZDA je pojavnost raka prostate najvišja pri afroameriški populaciji (kar 60% višja kot pri

populaciji evropskega izvora) ter predstavlja eno najvišjih pojavnostnih stopenj na svetu (7). Za leto 2007 so v ZDA napovedali skupno 218 890 novih primerov raka, kar predstavlja 145 primerov na 100 000 prebivalcev (8). V Evropi je največ primerov raka v Skandinaviji in zahodni Evropi, najmanj pa v južni in vzhodni Evropi (6). V Sloveniji je rak prostate za pljučnim rakom druga najpogostejša oblika raka pri moških (9). Pojavnost raka prostate od leta 1950 narašča; v obdobju od 1995 do 1999 so v Sloveniji odkrili povprečno 445 novih primerov raka prostate na leto, v obdobju od 2000 do 2004 so poročali o 655 novih primerih na leto, za leto 2007 pa je napovedanih kar 880 novih primerov, kar predstavlja 89 primerov na 100 000 prebivalcev (9). Zaradi splošnega staranja populacije se pojavnost obeh boleznih še povečuje. Domnevajo, da bi se BHP in rak prostate razvila pri vseh moških, če bi živeli dovolj dolgo (3).

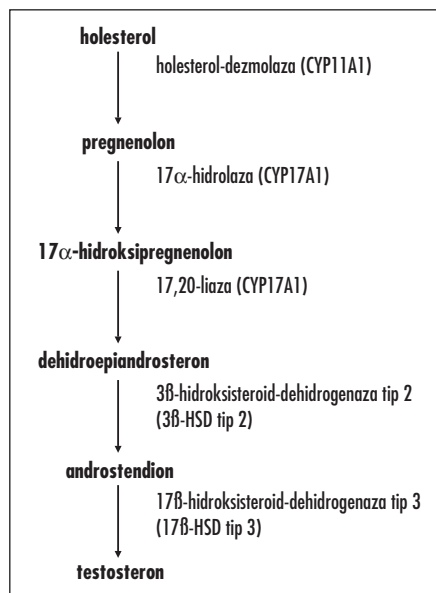
## **ANDROGENI IN NJIHOVO DELOVANJE**

Androgeni omogočajo spolno diferenciacijo in razvoj moških spolnih organov v embrionalnem obdobju in razvoj moških spolnih znakov in spermatogenezo v puberteti (10). Najpomembnejša androgena, testosteron in 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron (5 $\alpha$ -DHT), imata pri spolni diferenciaciji in razvoju različni vlogi: testosteron je odgovoren za diferenciacijo Wolfvih vodov v obmodek, semenovod, semenjak in ejakulatorna voda ter uravnava-



Slika 1. Uravnavanje biosinteze androgenov v testisih in nadledvični žlezi. V testisih poteka sinteza testosterona pod vplivom luteinizirajočega hormona (LH) hipofize. Sintezo in sproščanje LH uravnava luteinizirajoči hormon sproščajoči hormon LHRH hipotalamusa, preko negativne povratne zanke pa sintezo uravnava tudi testosteron. V nadledvični žlezi poteka biosinteza androgenov (dehidroepiandrosteron (DHEA), androstendion) pod vplivom adrenokortikotropnega hormona (ACTH) hipofize, izločanje le-tega pa uravnava LHRH. Iz testosterona in DHEA se v prostati sintetizira 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron (5 $\alpha$ -DHT).

nje spermatogeneze, medtem ko je 5 $\alpha$ -DHT odgovoren za preoblikovanje urogenitalnega sinusa v zunanje spolne organe in prostato ter za spolni razvoj v puberteti (10, 11). Biosinteza testosterona poteka v Leydigovih celicah testisov že v embrionalnem obdobju, v puberteti se pod vplivom luteinizirajočega hormona (LH) hipofize tvorijo večje količine testosterona (11). Nastajanje in sproščanje LH uravnava gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH), znan tudi kot luteinizirajoči hormon sproščajoči hormon (LHRH) hipotalamusa, preko negativne povratne zanke pa sintezo uravnava tudi testosteron (slika 1) (12). Kot vsi spolni hormoni tudi testosteron nastane iz holesterola, preko pregnenolona v vrsti reakcij, ki jih katalizirajo holesterol-dezmolaza, 17 $\alpha$ -hidroksilaza/C17-20-liaza, 3 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaza/ $\Delta^4$ - $\Delta^5$  izomeraza tip 2 in 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaza



Slika 2. Biosinteza testosterona v testisih. Biosintezo testosterona iz holesterola katalizirajo encimi holesterol-dezmolaza (CYP11A1), 17 $\alpha$ -hidroksilaza/C17-20-liaza (CYP17A1), 3 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaza/ $\Delta^4$ - $\Delta^5$  izomeraza tip 2 (3 $\beta$ -HSD tip 2) in 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaza tip 3 (17 $\beta$ -HSD tip 3).

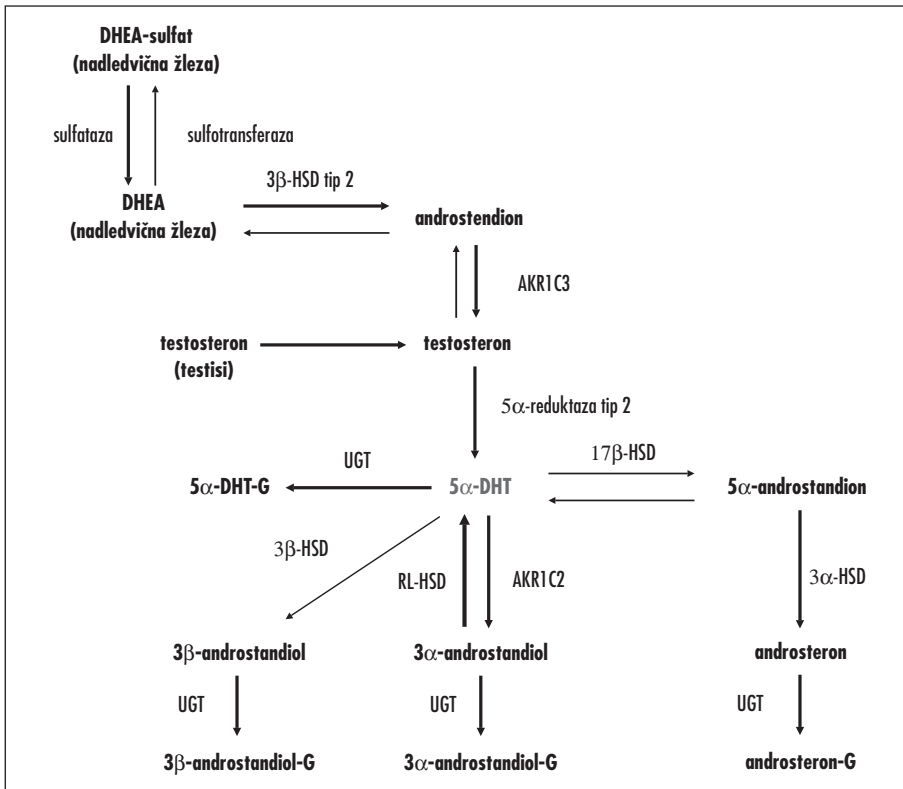
tip 3 (slika 2). Testosteron se nadalje s pomočjo 5 $\alpha$ -reduktaze reducira v 5 $\alpha$ -DHT (12). Obstajata dve izoobliki encima: 5 $\alpha$ -reduktaza tip 1 (gen *SRDA1*), ki je izražena v koži, v jetrih, določenih predelih možganov in le v manjši meri v prostati, in 5 $\alpha$ -reduktaza tip 2 (gen *SRD5A2*), ki je prisotna predvsem v prostati (12). Mutacije ali delecije gena *SRD5A2* so povezane s sindromom pomanjkanja 5 $\alpha$ -reduktaze, ki se odraža kot moški psevdohermafroditizem. Gre za dedno avtosomno recesivno bolezen, pri kateri se zunanji moški spolni organi in prostata ne razvijejo popolnoma in ima oseba ženske primarne spolne znake. Največ primerov te bolezni so odkrili v Dominikanski republiki, Turčiji in Novi Gvineji (13).

Androgena testosteron in 5 $\alpha$ -DHT delujeta preko receptorja za androgene (AR). Testosteron ( $K_d = 10^{-9}$  M) se v tkivih, ki imajo encim 5 $\alpha$ -reduktazo, pretvori v najaktivnejši androgen 5 $\alpha$ -DHT z veliko afiniteto vezave do AR ( $K_d = 10^{-11}$  M) (14). AR je od liganodvisen transkripcijski faktor, ki spada

v naddružino jedrnih receptorjev. Gen *AR* se nahaja na X-kromosomu (Xq11-12) in je sestavljen iz osmih eksonov, ki kodirajo štiri funkcionalne domene: N-terminalno transaktivacijsko domeno, DNA-vezavno domeno, povezovalno domeno in domeno za vezavo liganda (10). Pred vezavo liganda se AR nahaja tako v citoplazmi kot v jedru celic, po vezavi testosterona ali 5 $\alpha$ -DHT na AR sledi disociacija stresnih proteinov HSP, ki vzdržujejo ustrezno konformacijo za vezavo liganda; dimerizacija, fosforilacija, prenos v jedro celice in vezava na specifične odzivne elemente (ARE) tarčnih genov (12). Ligand povzroči specifične konformacijske spremembe AR, ki vplivajo na tkivno specifično vezavo ustreznih

koregulatorjev (koaktivatorjev ali korepresorjev) in s tem omogočajo tkivno specifičen vpliv na izražanje genov (12). Koaktivatorji pogosto delujejo kot histon-acetilaze in tako vplivajo na kromatin, saj acetiliranje histonov povzroči spremembo konformacije kromatina in posredno aktivacijo prepisovanja DNA (15). Po vezavi na specifično zaporedje DNA AR preko koregulatorjev interagira z ostalimi komponentami »transkripcijske mašinerije«, kot so RNA-polimeraza II, TATA box vezavni protein (TBP), TBP-vezavni dejavnik TAF in splošni transkripcijski dejavnik (TF), kar vodi v prepisovanje gena in posledično sintezo proteinov (12). Androgeni lahko delujejo tudi preko membran-

76



Slika 3. Biosinteza 5 $\alpha$ -DHT v prostati. V prostati se 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron (5 $\alpha$ -DHT) sintetizira s pomočjo 5 $\alpha$ -reduktaze tip 2 iz testosterona, lahko pa nastane tudi iz plazemskega dehidroepiandrosteron-sulfata (DHEA-sulfata), DHEA ali androstendiona s pomočjo DHEA-sulfataze, 3 $\beta$ -HSD-tip 2/ketosteroid-izomeraze/ in 17 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaze (17 $\beta$ -HSD) tip 5 AKR1C3. 5 $\alpha$ -DHT se v prostati lahko reducira s 3 $\alpha$ -HSD AKR1C2 v manj aktiven 5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol (3 $\alpha$ -diol) ali s 3 $\beta$ -HSD v 5 $\alpha$ -androstan-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol (3 $\beta$ -diol), lahko se tudi oksidira s 17 $\beta$ -HSD v 5 $\alpha$ -androstan-3,17-dion (5 $\alpha$ -androstandion), ki se s 3 $\alpha$ -HSD naprej reducira v androsteron. Ob prisotnosti UDP-glukuronozil-transferaze (UGT) se 5 $\alpha$ -DHT, androsteron, 3 $\alpha$  in 3 $\beta$ -diol pretvorijo v vodotopne glukuronide in se tako izločijo iz organizma.

skih receptorjev in citosolnih signalnih poti (12).

## BIOSINTEZA IN METABOLIZEM ANDROGENOV V PROSTATI

V prostati se aktivni androgen  $5\alpha$ -DHT sintetizira predvsem iz testosterona, po adrenergi pa tudi iz steroidnih hormonov nadledvične žleze, kot sta dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEA-sulfat) in dehidroepiandrosteron (DHEA) (slika 1, slika 2) (16). Nadledvična žleza namreč izloča velike količine neaktivnih androgenov (plazemske koncentracije DHEA-sulfata so od 100- do 500-krat višje od plazemske koncentracije testosterona), ki se v perifernih tkivih, tudi v prostati, pretvorijo v aktivne androgene (16). Pri starejših moških se v testisih sintetizira manj testosterona. Tako so ugotovili, da v prostati 65-letnega moškega 60%  $5\alpha$ -DHT nastane iz testosterona in 40% iz androgenov nadledvične žleze (16).

Testosteron, vezan na globuline za vezavo steroidnih hormonov (44%), albumine (54%) ali v prosti obliki (1–2%), pripotuje po krvi do prostate, kjer se reducira s pomočjo  $5\alpha$ -reduktaze tip 2 v  $5\alpha$ -DHT (17, 18). V prostati lahko  $5\alpha$ -DHT nastane tudi iz plazemskega DHEA-sulfata, DHEA ali androstendiona, ob delovanju DHEA-sulfataze,  $3\beta$ -HSD-tip 2/kestosteroid-izomeraze/ in  $17\beta$ -HSD tip 5 AKR1C3 (slika 3) (16, 18). Aktivni androgen  $5\alpha$ -DHT se v prostati lahko reducira s pomočjo  $3\alpha$ -HSD AKR1C2 v manj aktiven androgen  $5\alpha$ -androstan- $3\alpha$ ,  $17\beta$ -diol ( $3\alpha$ -diol) z nizko afiniteto vezave do AR ( $K_d = 10^{-6}$  M) ali z  $3\beta$ -HSD v  $5\alpha$ -androstan- $3\beta$ ,  $17\beta$ -diol ( $3\beta$ -diol), dober ligand receptorja za estrogene  $\beta$  ( $ER\beta$ ) (18, 19).  $5\alpha$ -DHT se lahko tudi oksidira s  $17\beta$ -HSD v  $5\alpha$ -androstan- $3,17$ -dion ( $5\alpha$ -dion), ki se z  $3\alpha$ -HSD reducira v androsteron (18). Ob prisotnosti UDP-glukuronozil-transferaze se  $5\alpha$ -DHT, androsteron,  $3\alpha$  in  $3\beta$ -diol nadalje lahko pretvorijo v vodotopne glukuronide in se tako izločijo iz organizma (slika 3) (16, 18).

Kljub nizki afiniteti vezave do AR pa lahko tudi  $3\alpha$ -diol deluje kot androgen. Že v začetku sedemdesetih let so s poskusi na živalih (kastriраниh psih, podganah in drugih živalih) ugotovili, da  $3\alpha$ -diol pospešuje rast prostate in vpliva na preoblikovanje urogenitalnega trakta (20). Androgeno delovanje

$3\alpha$ -diola so si razlagali z oksidacijo  $3\alpha$ -diola v aktivno obliko  $5\alpha$ -DHT – s tako imenovano povratno reakcijo (21). Tudi pri človeku so pokazali, da v prostati poteka oksidacija  $3\alpha$ -diola v  $5\alpha$ -DHT, ugotovili so, da se kar 50% eksogenega s tricijem označenega  $3\alpha$ -diola pretvori nazaj v  $5\alpha$ -DHT, kar nakazuje, da je  $3\alpha$ -diol pomemben vir androgenov (22). Pred kratkim so uspeli identificirati encim, ki katalizira povratno reakcijo, gre za oksidativno  $3\alpha$ -HSD, znano tudi kot RL-HSD (slika 3) (21).

## VLOGA ANDROGENOV PRI RAZVOJU BENIGNE HIPERPLAZIJE IN RAKA PROSTATE

Mehanizem nastanka benigne hiperplazije in raka prostate še ni povsem pojasnjen, vendar pa epidemiološki podatki kažejo, da imajo pri patogenezi pomembno vlogo androgeni, saj se pri posameznikih z genetskimi boleznimi, ki onemogočajo sintezo in/ali delovanje androgenov, prostata ne razvije normalno in se BHP in rak prostate ne pojavita, prav tako se bolezen ne pojavi pri evnuhah (23, 24). Pomembno vlogo pri razvoju obeh bolezni imajo tudi vplivi okolja in genetski dejavniki (24, 25).

V razvoj BHP je vključena vrsta sprememb na epigenetski in genetski ravni, kot na primer spremembe v metilaciji DNA, polimorfizmi genov, vključenih v biosintezo in delovanje androgenov, kakor tudi z radiokali povzročene poškodbe DNA (24). Pri BHP je tako moteno nastajanje in delovanje androgenov, rastnih dejavnikov, citokinov in drugih dejavnikov, kar se odraža v spremenjeni komunikaciji med epitelijskimi celicami in celicami strome, in vodi v spremembe v proliferaciji, diferenciaciji in apoptozi, ki se odražajo kot prekomerna proliferacija epitelijskega tkiva in strome (24).

Tudi razvoj raka prostate vključuje vrsto sprememb, na epigenetski in genetski ravni, med njimi: spremembe v metilaciji DNA, modifikaciji histonov, aktivacije onkogenov, inaktivacije popravljalnega mehanizma DNA, inaktivacije tumor zavirajočih genov, povečanje prepisa in sinteze rastnih dejavnikov in njihovih receptorjev (25). Tudi pri raku prostate se pojavijo motnje v komunikaciji med

epitelijskimi celicami in celicami strome (5). Pomembno vlogo imajo tudi androgeni, ki preko AR spodbudijo proliferacijo celic, povečajo število delitev celic in s tem možnost za nastanek naključnih genetskih napak (2). Androgeni posredno spodbujajo tudi kancerogeno delovanje močnih endogenih genotoksičnih spojin, kot so reaktivni kisikovi radikali, ki nastanejo kot posledica vnetja (prostatitis), reaktivni metaboliti estrogenov, kot tudi nekaterih znanih in vrste neznanih kancerogenov iz okolja (5, 26). Spodbujanje proliferacije celic ob sočasnem izpostavljanju kancerogenom namreč poveča verjetnost naključnih mutacij in poškodb DNA (5). Na razvoj raka prostate pa vpliva tudi prehrana (fitoestrogeni, heterociklični amini, policiklični aromatski ogljikovodiki), pa tudi genetska predispozicija: prisotnost polimorfizmov v genih, ki kodirajo za encime, vključene v nastanek in metabolizem androgenov, ali AR (5, 26).

## **POLIMORFIZMI GENOV, VKLJUČENIH V METABOLIZEM IN DELOVANJE ANDROGENOV**

Pri bolnikih z BHP in rakom prostate so našli vrsto polimorfizmov v genih *SRD5A2*, *CYP17A1*, *HSD3B2*, *AKR1C3*, *HSD17B3*, ki so vključeni v biosintezo in metabolizem androgenov (slika 3), pa tudi v genu *AR* (5).

### **Polimorfizmi v genu *SRD5A2***

V neprepisanem 3'-področju gena so našli različno število ponovitev dinukleotida TA, gre za deset alelov, ki jih uvrščamo v tri družine (27). Nekatere alele so našli le pri azijski populaciji in druge le pri afroameriški populaciji (27). Ugotovili so, da je najbolj pogost alel TA(0) (87 bp), ki predstavlja 96 % vseh alelov; našli so ga pri 81 % belcev, 78 % Azijcev in 67 % Afroameričanov (5). Drugi najpogostejši alel je TA(9) (103–105 bp), ki so ga zaznali v kombinaciji z alelom TA(0) pri 19 % belcev, 22 % Azijcev in 15 % Afroameričanov (5). Alel TA(18) (212–231 bp) so našli le pri Afroameričanih, večinoma v kombinaciji z alelom TA(0), zato so predvidevali, da bi lahko bil ta alel povezan z večjim tveganjem za razvoj raka prostate pri tej populaciji (5).

Pomen tega polimorfizma še ni pojasnjen, predvidevajo pa, da vpliva na stabilnost mRNA in posredno na encimsko aktivnost (5, 17, 28). Kasnejše študije povezave med (TA)<sub>n</sub> polimorfizmom in pojavnostjo raka prostate niso potrdile (29). Tudi povezave med BHP in TA polimorfizmom niso dokazali (30).

Makridakis in sodelavci so odkrili polimorfizem Val89Leu, ki se v primeru homozigotov Leu/Leu odraža v skoraj 30 % znižani 5 $\alpha$ -reduktazni aktivnosti. Ta polimorfizem je najbolj pogost med Američani azijskega porekla (22 %), manj med Američani evropskega porekla (4 %) in najmanj med Afroameričani (3,2 %) (31). Ugotovili so, da imajo homozigoti Val/Val višje serumske koncentracije 3 $\alpha$ -diol glukuronida (glavni metabolit 5 $\alpha$ -DHT) kot homozigoti Leu/Leu (31). Lunn in sodelavci so našli genotip Leu/Leu pri 28 % Azijcev, 8,5 % belcev in 2,5 % Afroameričanov (32). V drugi študiji so pri kitajski populaciji zasledili 35 % genotipov Leu/Leu, 21 % Val/Val in 45 % Val/Leu; posamezniki z genotipom Leu/Leu so imeli statistično značilno višje serumske koncentracije testosterona in nižje koncentracije 3 $\alpha$ -diol glukuronida (33). Glede na to, da je prisotnost Leu89 pogosta pri Azijcih, so sklepali, da bi lahko bila povezana z manjšo pojavnostjo raka prostate pri tej populaciji (5, 31, 32). Nam in sodelavci so pokazali, da imajo posamezniki z Val-alelom dvakrat večje tveganje za razvoj raka prostate (34). Kasneje so poročali celo o povezavi med prisotnostjo Leu89, tveganjem za razvoj raka prostate in pojavom zasevkov (35, 36). Večina študij povezave med polimorfizmom Val89Leu in pojavnostjo raka prostate ni potrdila (27, 29, 37), poročali pa so o povezavi med Leu89 in večjo pojavnostjo BHP pri populaciji Američanov španskega izvora (30).

Makridakis in sodelavci so odkrili tudi polimorfizem Ala49Thr, ki je v *in vitro* pogojih 5-krat povečal aktivnost 5 $\alpha$ -reduktaze tip 2 (38). Ta polimorfizem je redek pri vseh populacijah, zasledili so ga le pri 5–6 % belcev, 1 % Afroameričanov, 2 % Američanov španskega izvora, pri azijski populaciji pa tega polimorfizma še niso zasledili (33). Pri bolnikih z rakom prostate so polimorfizem Ala49Thr našli pri 4 % Afroameričanov in Američanov španskega izvora, kjer naj bi ta

polimorfizem povečal tveganje za razvoj napredovane oblike raka (38). V kasnejših študijah so ta polimorfizem našli tudi pri belcih v povezavi z napredovanimi oblikami raka prostate (37). V vrsti študij povezave med polimorfizmom Ala49Thr in rakom prostate niso zasledili (34), tudi s pojavnostjo BHP naj ta polimorfizem ne bi bil povezan (30).

Molekularno epidemiološke raziskave so glede povezave polimorfizmov (TA)<sub>n</sub>, Val89Leu in Ala49Thr s pojavnostjo raka prostate prikazale nasprotujoče si rezultate, metaanaliza vseh polimorfizmov v genu *SRD5A2* je razkrila, da bi polimorfizma Ala49Thr in (TA)<sub>n</sub> sicer lahko bila povezana s povečanim tveganjem za razvoj raka prostate, vendar bi bilo treba njun vpliv preveriti na večjih skupinah (39). Razen polimorfizma Val89Leu pri ameriški populaciji španskega izvora naj navedeni polimorfizmi v genu *SRD5A2* ne bi bili povezani s pojavnostjo BHP (30).

### Polimorfizmi v genu *CYP17A1*

Gen *CYP17A1* kodira za 17 $\alpha$ -hidroksilazo/17,20-liazo, encim, ki v nadledvični žlezi in testisih katalizira dve ključni reakciji v biosintezni poti testosterona: hidroksilacijo pregnenolona v 17 $\alpha$ -hidroksipregnenolon in njegovo pretvorbo v DHEA (slika 2) (18). V 5'-neprepisani promotorski regiji gena *CYP17A1* so našli zamenjavo T v C, ki predstavlja A1-alel (T) ali A2-alel (C) (32). Alel A2 vpelje novo vezavno mesto za transkripcijski faktor Sp-1 in naj bi tako vplival na prepisovanje (32). Epidemiološke raziskave so predstavile nasprotujoče si rezultate, nekatere so s povečanim tveganjem za razvoj raka prostate povezovali alel A2 (32), druge alel A1 (17, 40), pri tretjih pa povezave med polimorfizmom in rakom prostate niso zasledili (35, 41). Pri japonski populaciji so ugotovili statistično značilno povečano pojavnost BHP pri posameznikih z genotipom A1/A1 v primerjavi s posamezniki z genotipom A2/A2, zaključili so, da je alel A1 povezan s pojavnostjo BHP (42). Leta 2003 so objavili rezultate metaanalize, ki je pokazala, da polimorfizem *CYP17A1* verjetno ne poveča tveganja za razvoj raka pri belcih in Azijcih, bi pa lahko bil A2-alel povezan s pojavnostjo raka prostate pri Afroameričanih (43).

### Polimorfizmi v genu *HSD3B2*

Gen *HSD3B2* kodira za 3 $\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenazo tip 2, encim, ki v nadledvični žlezi, testisih pa tudi prostati omogoča sintezo androgenov (slika 2), poleg tega pa sodeluje pri pretvorbi 5 $\alpha$ -DHT v neaktivno obliko 3 $\beta$ -diol (slika 3) (18). V tretjem intronu gena *HSD3B2* so Verreault in sodelavci našli dinukleotidni polimorfizem (TG)<sub>n</sub>(TA)<sub>n</sub>(CA)<sub>n</sub> in odkrili 25 različnih alelov (44). Med vsemi populacijami je bil najbolj pogost alel 289 bp. Našli so ga pri 51,6% belcev, 33,6% Afroameričanov in 36,7% Azijcev (45). Drugi najpogostejši alel so našli pri 25% Afroameričanov, 15% Azijcev in 11% Američanov evropskega porekla (5). Alel 275 bp je bil statistično značilno pogostejši med Afroameričani; alel 340 bp med Američani evropskega izvora, alel 281 bp in aleli med 302 in 334 bp pa so bili statistično značilno pogostejši pri Azijcih (17). Posledic dinukleotidnega polimorfizma še niso pojasnili, prav tako še ni znana povezava med posameznimi aleli in pojavnostjo raka prostate ali benigne hiperplazije (5, 17, 27).

### Polimorfizmi v genih *AKR1C3*, *HSD17B3*

Gen *AKR1C3* kodira za 17 $\beta$ -HSD tip 5, encim, ki je vpleten v biosintezo testosterona v prostati (slika 3) (46). V genu *AKR1C3* so našli pet polimorfizmov, enega izmed njih, zamenjavo A v G v eksonu 2, ki vodi v zamenjavo Glu77 za Gly, so odkrili samo pri belcih (5%), posamezniki z Gly77 so imeli statistično značilno nižje serumske koncentracije testosterona (46). Pri Azijcih tega polimorfizma niso zasledili (46). Povezave med polimorfizmi gena *AKR1C3* in tveganjem za razvoj raka prostate in BHP še niso proučevali.

Gen *HSD17B3* kodira za 17 $\beta$ -HSD tip 3, ki je v testisih odgovoren za biosintezo testosterona iz androstendiona (slika 2) (18). Margiotti in sodelavci so v genu *HSD17B3* našli polimorfizem Gly289Ser, ki je bil pri italijanski populaciji statistično značilno povezan s tveganjem za razvoj raka prostate (47), v povezavi z BHP tega polimorfizma še niso proučevali.

### Polimorfizmi v genu *AR*

Tudi v genu *AR* so zasledili več polimorfizmov (5). V eksonu 1, ki kodira za N-terminalni





V genu AR so našli tudi polimorfizem Arg726Leu v eksonu 5, gre za zamenjavo Arg z Leu, ki vpliva na transaktivacijsko sposobnost AR (56, 57). Ta polimorfizem povezujejo s kar 6-kratno povečano pojavnostjo raka prostate pri Fincih, medtem ko pri Američanih tega polimorfizma niso zasledili (56, 57). V genu AR so našli tudi polimorfizem posameznega nukleotida v kodonu 211, gre za zamenjavo G1733A, ki ga predstavlja alela S1 in S2 (58). Alel S1 povezujejo s trikratnim povečanjem tveganja za razvoj raka pri Afroameričanih (58), pri bolnikih z BHP tega polimorfizma še niso proučevali.

## OD ANDROGENOV NEODVISNA OBLIKA RAKA PROSTATE

Mnogo bolnikov po zdravljenju raka prostate z agonisti LHRH ali antagonist AR razvije bolj agresivno, od androgenov neodvisno obliko. Razvoj te oblike raka povezujejo z različnimi mehanizmi prilagoditve (59):

- povečano občutljivostjo AR,
- promiskuiteto AR,
- od ligandov neodvisno aktivacijo AR,
- od androgenov in AR neodvisnim mehanizmom,
- selekcijo od androgenov neodvisnih neuroendokrinih celic.

Omenjeni mehanizmi prilagoditve se ne izključujejo, pač pa se prepletajo (slika 4) (59, 60).

### Povečana občutljivost AR

Kar pri 30% od androgenov neodvisnih tumorjev se gen AR prekomerno izraža, protein AR pa je od 2- do 4-krat stabilnejši (61). V nekaterih primerih se prekomerno izražajo tudi koaktivatorji ali pa se zmanjša izražanje korepresorjev, kar vpliva na povečano občutljivost AR (25). Ugotovili so, da je zaradi večje količine AR rast rakavih celic večja že v prisotnosti do 100-krat nižjih koncentracij androgenov (59). Poveča se tudi lokalna biosinteza androgenov, saj se poveča izražanje genov (*HSD3B2*, *SRD5A* in *AKR1C3*), ki omogočajo povečano lokalno sintezo testosterona in  $5\alpha$ -DHT iz androgenov adrenalnega izvora (62).

### Promiskuiteta AR

Pri 10–40% od androgenov neodvisnih tumorjev so v genu AR našli mutacije, ki jih v primarnem tumorju niso zasledili (59). Mutacije so našli v različnih predelih gena AR, največ pa v domeni za vezavo liganda (59, 63). V tej domeni so našli mutacijo Thr877Ala, ki omogoča aktivacijo AR s progestini, estrogeni, in celo antagonistoma AR ciproteron acetatom in hidroksiflutamidom, ne pa z bikalutamidom (59, 64). Ta mutacija se pojavlja pri 25% bolnikov z zasevki in je odgovorna za odtegnitveni sindrom zaradi flutamida (ang. *flutamide withdrawal syndrome*) (59, 64). 3D-struktura AR je razkrila, da je Thr877 v bližini hidroksilne skupine, vezane na C17 androgenov, zato zamenjava z Ala omogoči vezavo drugih steroidnih in nesteroidnih ligandov (65). Tudi mutacija Lys701His vpliva na vezavo ligandov, zniža afiniteto vezave  $5\alpha$ -DHT ter poveča afiniteto vezave glukokortikoidov kortizola in kortizona (66). Prisotnost obeh mutacij, Thr877Ala in Lys701His, 300-krat zviša afiniteto AR do glukokortikoidov (66). Fiziološke koncentracije glukokortikoidov (koncentracija prostega kortizola 15–45 nM, skupnega 39–63 nM) že zadoščajo za aktivacijo, saj je Kd tega receptorja 10-krat nižja kot Kd receptorja za glukokortikoide (66). Dvojna mutacija tako spremeni AR v receptor za kortizol in kortizon, kar omogoča proliferacijo od androgenov neodvisnih celic raka prostate (66). Poleg Thr877Ala so v domeni za vezavo liganda našli še mutaciji His874Tyr in Val715Met, ki nekajkrat povečata afiniteto AR do DHEA (25). Na spremenjeno specifičnost AR lahko vplivajo tudi mutacije v koaktivatorjih ali prekomerno izraženi koaktivatorji (25). Prisotnost določenih koaktivatorjev omogoči vezavo drugih ligandov na osnovno obliko AR, določeni koaktivatorji pa se lahko povežejo le z mutiranim AR (25).

### Od ligandov neodvisna aktivacija AR

Na aktivnost AR lahko vplivajo dejavniki, ki omogočajo neposredno ali posredno fosforilacijo AR ali njegovih koregulatorjev (60, 67). Od ligandov neodvisna aktivacija AR lahko poteka preko receptor tirozin kinaz/MAP kinazne poti (59, 67). Nekateri rastni dejavniki: inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (IGF-1),

keratinocitni rastni dejavnik (KGF), epidermalni rastni dejavnik (EGF), ki so ligandi receptorja tirozin kinaze, lahko preko RAS/MAP- ali PI3K/AKT-signalne poti aktivirajo AR ali njegove koregulatorje (61). Ugotovili so, da aktivacijo preprečuje antiandrogen bikalutamid, kar nakazuje, da je za aktivacijo po signalni poti rastnih dejavnikov pomembna domena za vezavo ligandov (59, 61). Aktivacija AR lahko poteka tudi preko prekomerno izraženega receptorja tirozin kinaze HER-2/neu in MAP-kinaze, ki fosforilirata AR ali njegove koregulatorje in jih na ta način aktivira za vezavo na ARE (59). HER2-neu lahko aktivirajo tudi citokini, kot na primer interleukin 6 (IL-6) (25).

### **Od androgenov in AR neodvisen mehanizem**

Pri kasnejših, od androgenov neodvisnih oblikah raka prostate imata gena *PTEN* in *BCL2* pomembno vlogo (59). *PTEN*, lipidna fosfataza, ki odstrani fosfatno skupino s fosfatidilinozitol (3,4,5) trifosfata (PI3P), je zaradi prekomerne metilacije gena inaktivirana (59). PI3P je produkt fosforilacije PI s PI3K, ki aktivira protein kinazo AKT, le-ta pa s fosforilacijo inaktivira proapoptotske proteine, kot sta BAD in prokaspaza 9 (59, 60). Nefosforilirani BAD dimerizira z BCL-2, po fosforilaciji pa se veže z drugimi proteini, BCL-2 se sprosti in posredno vpliva na proliferacijo in preprečuje apoptozo (60). Na ta način signalna pot AKT prepreči apoptozo rakavih celic (58). Ugotovili so, da je pri od androgenov neodvisni obliki raka prostate gen *BCL-2* prekomerno izražen, blokiranje izražanja s siRNA pa je pri modelu raka prostate vplivalo na kasnejši razvoj od hormonov neodvisne oblike raka (68).

Poleg *BCL2* imajo podobno vlogo lahko tudi drugi prekomerno izraženi onkogeni in manj izraženi tumor zavirajoči geni, kot na primer *P53* (25, 59). Pomembno vlogo imajo lahko tudi drugi steroidni receptorji, na primer receptorji za estrogene ( $ER\alpha$ ), ki lahko sprožijo mitozo (5).

### **Selekcija od androgenov neodvisnih celic in vloga neuroendokrinih celic**

V prisotnosti agonistov LRH ali antagonistov AR poteka v prostati selekcija tistih podsku-

pin celic, ki so neodvisne od androgenov. Te celice so v razmerju 1 proti  $10^5$ – $10^6$  prisotne že pri od androgenov odvisni obliki raka (59). Gre za neuroendokrine celice, ki predstavljajo manjši del epitelijskih celic, vendar njihov delež med napredovanjem raka narašča (60, 66). Te celice izločajo parakrine dejavnike, ki pospešujejo rast in spremembo okolnih rakavih celic v od androgenov neodvisno obliko (60, 66). Pokazali so, da se tudi rakave celice lahko spremenijo nazaj v celice s fenotipom neuroendokrinih celic (66).

## **MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA BENIGNE HIPERPLAZIJE IN RAKA PROSTATE Z ZDRAVILI**

Od androgenov odvisne bolezni prostate se trenutno zdravijo tudi z učinkovinami, ki:

- preprečujejo nastajanje testosterona v testisih preko osi hipotalamus-hipofiza-testisi (agonisti LHRH: goserelin, leuprolid);
- preprečujejo delovanje androgenov preko receptorjev (antagonisti AR: flutamid, bicalutamid, nilutamid);
- preprečujejo biosintezo aktivnega  $5\alpha$ -DHT z inhibicijo  $5\alpha$ -reduktaze tip 2 ali tipa 1 in 2 (finasterid, dutasterid) (59, 69).

BHP zdravijo tako z inhibitorji  $5\alpha$ -reduktaze kot tudi z antagonisti alfaadrenergičnih receptorjev (terazosin, doksazosin, tamsulozin, alfuzosin, prazosin) ter tako zmanjšujejo napetost gladkih mišic v prostatični ovojnici in v vratu sečnega mehurja, kar izboljša simptome mokrenja in pretok seča (69). V zadnjem času se uporablja kombinirano zdravljenje antagonistov alfaadrenergičnih receptorjev z inhibitorji  $5\alpha$ -reduktaze (69, 70). Pri bolnikih s hiperplazijo prostate se v primeru uporabe finasterida ali dutasterida koncentracija  $5\alpha$ -DHT v serumu zniža za 70 % oziroma 93 %, volumen prostate pa za 20 % oziroma 30 % (71). Ti podatki kažejo, da kljub inhibiciji obeh  $5\alpha$ -reduktaz lokalna sinteza  $5\alpha$ -DHT še vedno poteka, verjetno gre za delovanje oksidativne  $3\alpha$ -HSD RL-HSD, ki katalizira oksidacijo  $3\alpha$ -diola v aktivni  $5\alpha$ -DHT (slika 3) (21, 72). Inhibitorji RL-HSD, bi tako v povezavi z inhibitorji  $5\alpha$ -reduktaze tip 1 in 2 predstavljali nov način zdravljenja BHP, saj

bi preprečili lokalno sintezo 5 $\alpha$ -DHT in s tem vplivali na zmanjšanje prostate.

Za zdravljenje napredovane od androgenov odvisne oblike raka prostate z zasevki se uporabljajo agonisti LHRH, antagonist AR ali kombinacija obeh vrst terapevtikov, s katero se doseže popolna blokada androgenov, sintetiziranih v testisih in lokalno v prostati iz neaktivnih androgenov adrenalnega izvora (16, 73). V zadnjem času ugotavljajo, da lahko prekinjeno zdravljenje z agonisti LHRH ali antagonist AR upočasni razvoj od hormonov neodvisne oblike raka (74). Od androgenov neodvisno obliko raka prostate zdravijo predvsem s kemoterapevtiki. V fazi kliničnih raziskav so zaviralci adrenalne sinteze androgenov, kot so na primer inhibitorji CYP17 (ketokonazol v kombinaciji s kortikosteroidi, pa tudi selektivni inhibitorji

CYP17) ter vrsta učinkovin, ki inhibirajo signalne poti, vpletene v razvoj od androgenov neodvisne oblike, kot so signalna pot rastnih dejavnikov, HER2-neu in BCL-2 (61, 75, 76). Razvijajo tudi vrsto imunoterapevtikov, nove antagonist AR, antagonist receptorja za estrogene tip  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) in agoniste ER $\beta$  (75, 77).

## ZAKLJUČKI

Razumevanje molekularnih osnov patogeneze BHP in raka prostate nam v prihodnosti obeta identifikacijo novih molekularnih označevalcev in novih tarč za razvoj terapevtikov, kar bo omogočilo razvoj novih načinov zgodnjega diagnosticiranja teh dveh bolezni in možnosti posameznemu bolniku prilagojene zdravljenja.

## LITERATURA

- Buttayan R, Shabsigh A, Perlman H, et al. Regulation of apoptosis in the prostate gland by androgenic steroids. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10 (2): 47-54.
- Henderson BE, Spencer Feigelson H. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21 (3): 427-33.
- Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101 Suppl 10: 2371-490.
- Weiss RE, Fair W R. Management of prostate diseases. 2nd ed. West Islip (NY) Professional Communications inc. 1997; 41-108.
- Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 39-66.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Powel IJ. Epidemiology and pathophysiology of prostate cancer in african-american men. *J. Urol.* 2007; 177: 444-9.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, eds. Cancer incidence in Slovenia 2004, Ljubljana. Institute of Oncology. Cancer Registry of Slovenia, 2007.
- Batch JA, Williams DM, Davies HR, et al. Role of the androgen receptor in male sexual differentiation. *Horm Res* 1992; 38: 226-9.
- Marks LS. 5 $\alpha$ -reductase: History and clinical importance. *Rev Urol* 2004; 6 Suppl 9: 11-21.
- Brinkman AO. Androgen physiology: receptor and metabolic disorders. In McLachlan eds. *Endocrinology of male reproduction*. Dosegljivo na: <http://www.endotext.org/male/male3/maleframe3.htm>
- Imperato-McGinley J, Zhu Y-S. Androgens and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 51-9.
- Grino PB, Griffin JE, Wilson JD. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology* 1990; 126 (2): 1165-72.
- Dobosy JR, Roberts LW, Fu VX, et al. The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 822-31.
- Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. Major impact of hormonal therapy in localized prostate cancer - death can already be an exception. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 327-44.
- Ntais C, Polycarpou A, Tsatsoulis A. Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 469-77.
- Hsing AW. Hormones and prostate cancer: What's next? *Epidemiol Rev* 2001; 23: 42-58.
- Lanišnik Rižner T, Lin HK, Peehl DM, et al. Human type 3  $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase (aldo-keto reductase 1C2) and androgen metabolism in prostate cells. *Endocrinology* 2003; 144 (7): 2922-32.
- Walsh PC, Wilson JD. The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. *J Clin Invest* 1976; 57: 1093-7.
- Bauman DR, Steckelbroeck S, Williams MV, et al. Identification of the major oxidative 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase in human prostate that converts 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone: a potential therapeutic target for androgen-dependent diseases. *Mol Endocrinol* 2006; 20 (2): 444-58.

22. Horst HJ, Dennis M, Kaufmann J, et al. In vivo uptake and metabolism of 3H-5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diol and of 3H-5 $\alpha$ -androstane-3 $\beta$ , 17 $\beta$ -diol by human prostatic hypertrophy. *Acta Endocrinol* 1975; 79: 394-402.
23. Zhou J, Scholes J, Hsieh JT. Signal transduction targets in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 351-62.
24. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172: 1784-91.
25. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signalling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (22): 1687-97.
26. Kooiman GG, Martin FL, Williams JA, et al. The influence of dietary and environmental factors on prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3 (4): 256-8.
27. Coughlin SS, Hall IJ. A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 182-96.
28. Gsur A, Feik E, Maderbacher S. Genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *World J Urol* 2004; 21 (6): 414-23.
29. Latil AG, Azzouzi R, Cancel GS, et al. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer* 2001; 92: 1130-7.
30. Salam MT, Ursin G., Skinner EC, et al. Associations between polymorphisms in the steroid 5-alpha reductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Oncol* 2005; 23 (4): 246-53.
31. Makridakis N, Ross RK, Pike MC, et al. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5 $\alpha$ -reductase. *Cancer res* 1997; 57: 1020-2.
32. Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, et al. Prostate cancer risk and polymorphisms in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 1999; 20 (9): 1727-31.
33. Hsing AW, Chen C, Chokkalingam AP, et al. Polymorphic markers in the SRD5A2 gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1077-82.
34. Nam RK, Toi A, Vesprini D, et al. V89L polymorphism of type-2 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology* 2001; 57: 199-205.
35. Cicek MS, Conti DV, Curran A, et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *Prostate* 2004; 59 (1): 69-76.
36. Soderstrom T, Wadelius M, Andersson SO, et al. 5-alpha reductase 2 polymorphisms as risk factors in prostate cancer. *Pharmacogenetics* 2002; 12 (4): 307-12.
37. Jaffe JM, Malkowicz SB, Walker AH, et al. Association of SRD5A2 genotype and pathological characteristics of prostate tumors. *Cancer Res* 2000; 60: 1626-30.
38. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al. Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999; 354: 975-8.
39. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JPA. SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 618-24.
40. Singh AS, ChauCH, Price DK, et al. Mechanisms of disease: polymorphisms of androgen regulatory genes in the development of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2 (2): 101-7.
41. Schatzl G, Gsur A, Bernhofer G, et al. Association of vitamin D receptor and 17 hydroxylase gene polymorphisms with benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement. *Urology* 2001; 57: 567-72.
42. Habuchi T, Liqing Z, Suzuki T, et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect. *Cancer Res* 2000; 60: 5710-3.
43. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JPA. Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 120-6.
44. Verreault H, Dufort I, Simard J, et al. Dinucleotide repeat polymorphisms in the HSD3B2 gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3 (2): 384.
45. Devgan SA, Henderson BE, Yu MC, et al. Genetic variation of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in three racial/ethnic groups: implications for prostate cancer risk. *Prostate* 1997; 33 (1): 9-12.
46. Jakobsson J, Palonek E, Lorentzon M, et al. A novel polymorphism in the 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5 (aldo-keto reductase 1C3) gene is associated with lower serum testosterone levels in caucasian men. *Pharmacogenomics J* 2007; 7 (4): 282-9.
47. Margiotti K, Kim E, Pearce CL, et al. Association of the G289S single nucleotide polymorphism in the HSD17B3 gene with prostate cancer in Italian men. *Prostate* 2002; 53 (1): 65-8.
48. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994; 22 (15): 3181-6.
49. Choong CS, Kempainen JA, Zhou ZX, et al. Reduced androgen receptor gene expression with first exon CAG repeat expansion. *Mol Endocrinol* 1996; 10(12): 1527-35.
50. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, et al. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55 (9): 1937-40.
51. Sartor O, Zheng Q, Eastham JA. Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate cancer. *Urology* 1999; 53 (2): 378-80.

52. Ekman P, Groenberg H, Matsuyama H, et al. Links between genetic and environmental factors and prostate cancer risk. *Prostate* 1999; 39 (4): 262-8.
53. Gsur A, Feik E, Madersbacher S. Genetic polymorphisms and prostate cancer risk *World J Urol* 2004; 21: 414-23.
54. Giovannucci E, Platz EA, Stampfer MJ, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 121-5.
55. Roberts RO, Bergstralh EJ, Cunningham JM, et al. Androgen receptor gene polymorphisms and increased risk of urologic measures of benign prostatic hyperplasia. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 269-76.
56. Mononen N, Syrjakoski K, Matikainen M, et al. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ like mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor. *Cancer Res* 2000; 60 (22): 6479-81.
57. Gruber SB, Chen H, Tomsho LP, et al. R726L androgen receptor mutation is uncommon in prostate cancer families in the United States. *Prostate* 2003; 54 (4): 306-9.
58. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998; 58: 4497-504.
59. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 34-45.
60. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 315: 1488-90.
61. Gioeli D. Signal transduction in prostate cancer progression. *Clin Sci* 2005; 108: 293-308.
62. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66 (5): 2815-25.
63. Dosegljivo na: <http://androgendb.mcgill.ca/>
64. Berrevoets CA, Umar A, Brinkmann AO. Antiandrogens: selective androgen receptor modulators. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 97-103.
65. Sack JS, Kish KF, Wang C, et al. Crystallographic structures of the ligand-binding domains of the androgen receptor and its T877A mutant complexed with the natural agonist dihydrotestosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (9): 4904-9.
66. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000; 6 (6): 703-6.
67. Mulholland DJ, Dedhar S, Coetzee GA, et al. Interaction of nuclear receptors with the Wnt/b-catenin/tcf signalling axis: wnt you like to know. *Endocr Rev* 2005; 26 (7): 898-915.
68. Taille A, Vacherot F, Salomon L, et al. Hormone-refractory prostate cancer: a multi-step and multi-event process. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: 204-12.
69. Tršinar B. Kombinirano zdravljenje bolnikov z benigno hiperplazijo prostate. *Zdrav vestn* 2006; 75: 697-701.
70. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther* 2007; 29 (3): 387-98.
71. Curtis NJ. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol* 2004; 6 suppl 9: S31-9.
72. Carson C III, Rittmaster R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61 (suppl 4A): 2-7.
73. Lukka H, Waldron T, Klotz L, et al. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer - a systematic review. 2006; *Curr Oncol* 13 (3): 81-93.
74. Opfermann KJ, Lai Z, Essenmacher L, et al. Intermittent hormone therapy in nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 2: 138-43.
75. Nieto M, Finn S, Loda M, et al. Prostate cancer: Re-focusing on androgen receptor signalling. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1562-8.
76. Small EJ, Ryan CJ. The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol* 2006; 176: S66-71.
77. Ellem SJ, Risbridger GP. Treating prostate cancer: a rationale for targeting local oestrogens. *Nature Reviews* 2007; 7: 621-7.