

Strokovni prispevek/Professional article

GENETSKI DEJAVNIKI IN RAK PROSTATE (VPLIV POLIMORFIZMOV C825T V GENU GNB3 IN D85Y V GENU UGT2B15)

GENETIC FACTORS AND PROSTATE CANCER (INFLUENCE OF SINGLE NUCLEOTIDE
POLYMORPHISMS C825T IN GENE GNB3 AND D85Y IN GENE UGT2B15)

Tine Hajdinjak¹, Boris Zagradišnik², Nadja Kokalj-Vokač², Karel Kisner¹

¹ Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za medicinsko genetiko, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2004-03-30; ZDRAV VESTN 2004; 73: 481-4

Ključne besede: *prostata; incidenca; polimorfizmi posameznih nukleotidov; ocena po Gleasonu*

Izvleček – Izhodišča. V Sloveniji odkrijemo približno polovico manj raka prostate (CaP) kot v Avstriji. S staranjem prebivalstva in zlasti širjenjem osveščenosti se incidenca veča. Načini zdravljenja lahko močno poslabšajo kakovost življenja. Poteka bolezni ni moč natančno napovedati. Glavni dejavnik tveganja za CaP je dednost, zato je eden od načinov iskanja novih napovednih dejavnikov analiza polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP).

Metode. DNK smo osamili iz periferne krvi 86 bolnikov s histološko verifisiranim rakom prostate in 178 kontrol. Polimorfizma D85Y v genu UGT2B15 in C825T v genu GNB3 smo določali z metodo RFLP. Frekvence posameznih alelov smo primerjali med bolniki in zdravimi ter znotraj skupine bolnih glede na oceno po Gleasonu (pod 7 in 7 ali več).

Rezultati. D85Y: bolniki: 23% DD, 49% DY, kontrolie: 16% DD, 52% DY (nz). Med bolniki z oceno po Gleasonu 7 ali več je bil delež DD 33%, pod 7 pa 14% (tveganje za DD 2,97, $p = 0,041$). C825T: bolniki: 14% TT, 44% CT, kontrole 8% TT, 46% CT (nz).

Zaključki. Vpliva preučevanih polimorfizmov na tveganje za nastanek CaP nismo potrdili, ugotovili pa smo značilno večji delež alela D polimorfizma D85Y znotraj podskupine bolnikov s slabše diferenciranim rakom. Ta bi lahko postal eden od napovednih dejavnikov pri odkrivanju in zdravljenju CaP.

Uvod

Rak prostate je danes eden pomembnejših zdravstvenih problemov moške populacije (1). Odkrivanje raka prostate pri nas še vedno zaostaja za sosednjimi razvitejšimi državami (letna incidenca med letoma 1998 in 2000 med 40 in 45 na 100.000 moških, v Italiji 68,9, v Avstriji 93,5) (2). Po številu povzročevalnih smrti je pri nas na tretjem mestu med raki (za rakom pljuč in črevesa, smrtnost 25,5/100.000 leta 2000) (3). Gre za bole-

Key words: *prostate; incidence; single nucleotide polymorphisms; Gleason score*

Abstract – Background. In Slovenia, incidence of prostate cancer (CaP) is approximately half of incidence in neighbouring Austria. With ageing of population and increasing awareness, incidence is increasing. Treatment of CaP can drastically decrease quality of life and course of disease is not possible to predict. As main risk factor for CaP is heredity, one way of looking for prognostic factors is evaluation of influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs).

Methods. DNA was isolated from peripheral blood of 86 patients with histologically proven prostate cancer and 178 controls. Polymorphisms D85Y in gene UGT2B15 and C825T in gene GNB3 were evaluated with RFLP. Frequencies of alleles were compared between controls and patients and between patients stratified according to the Gleason score (less than 7 and 7 or more).

Results. D85Y: patients: 23% DD, 49% DY, controls 16% DD, 52% DY (NS). In patients with Gleason score 7 or more frequency of DD was 33% and with Gleason score less than 7 15% (risk ratio for DD 2.97, $p = 0.041$). C825T: patients: 14% TT, 44% CT, controls 8% TT, 46% CT (NS).

Conclusions. Although study did not confirm influence of evaluated polymorphisms on risk for developing prostate cancer, we identified significantly higher frequency of D allele of polymorphism D85Y in subgroup of patients with poorly differentiated CaP. This polymorphism could become one of the prognostic factors in CaP.

zen, ki med vsemi raki najizraziteje prizadene starejše. S staranjem prebivalstva (število moških, starih 70 let in več, je v Sloveniji med letoma 1995 in 2000 naraslo za četrtno: od 49.061 na 60.397) postaja vse pomembnejši (4, 5).

Pri odkrivanju in zdravljenju raka prostate tako sami kot ob študiju literature ugotovljamo, da so potrebni novi označevalci, ki bi omogočali natančnejšo opredelitev posameznikovega tveganja za nastanek in potek bolezni. Predvideva se, da bo poznavanje genetskih značilnosti oseb v povezavi z bole-

znijo omogočalo izboljšano odkrivanje ter zdravljenje raka prostate. Najpomembnejši do sedaj poznani dejavnik tveganja za razvoj raka prostate je namreč dednost, kar ilustrirajo naslednje epidemiološke ugotovitve: če je za rakom prostate obolen en bližnji sorodnik (brat ali oče), je 2-krat večja verjetnost, da obolite; če sta obolela dva ali več bližnjih sorodnikov, pa je tveganje pet- do enajstkratno (6). Rak prostate spada med bolezni, za katere so sicer potrdili bistven vpliv dednosti, dosedanje študije iskanja dednih elementov, odgovornih za nastanek in napoved izida posameznikovega raka prostate, temelječe na vzorcih t. i. dednega raka prostate – študije družin, pa so bile samo delno uspešne. Temu je vzrok dejstvo, da za nastanek raka prostate niso odgovorne redke visoko penetrantne mutacije, temveč so za različno dedno nagnjenost do raka prostate odgovorni številni, nizkopenetrantni geni. (S penetranco označujemo, pri kolikšnem deležu oseb, ki imajo določen genski zapis, se le-ta tudi izrazi.) Visokopenerantni geni predstavljajo zelo visoko treganje za razvoj bolezni, zato so njihove posledice dedne bolezni – družinski rak. V vsej populaciji predstavljajo le majhen delež bolezni. Posamezni nizkopenerantni geni sicer ne povzročijo razvoja bolezni sami zase, so pa pogosti in prispevajo k povečanju tveganja za razvoj bolezni, na primer z modulacijo posameznikovega odziva na vplive kancerogenih dejavnikov okolja, kot so hrana, način življenja...

Znano je, da je genom v 99,9% identičen. Zaradi preostalih 0,1% se razlikujemo med seboj. Veliko teh razlik lahko iščemo v polimorfizmih posameznih nukleotidov (SNP). Le-ti bodo kot novi označevalci (markerji) prispevali precejšen genetski del odgovora na diagnostična in terapevtska vprašanja pri različnih boleznih (7). Tako bo moč bolje opredeliti posameznikove možnosti za nastanek bolezni, njeno napredovanje in njen odziv na zdravljenje.

Na področju raka prostate so take raziskave v teku, ugotovili so že nekaj označevalcev, ki naj bi vplivali na nastanek in potek bolezni (8). Za že ugotovljene genske dejavnike tveganja je treba uvesti metode testiranja in preveriti njihovo veljavnost v naši populaciji. Takšen je na primer polimorfizem D85Y v genu UGT2B15 (9). Encim UGT2B15 je eden iz skupine UDP-glukoronoziltransferaz (EC 2.4.1.17), encimov endoplazmatskega retikuluma, ki omogočajo nastanek vodotopnih metabolitov iz malih lipofilnih molekul, s tem pa njihovo inaktiviranje in izločanje. Ta encim inaktivira tudi steroidne androgene C19 (npr. dihidrotosteron). Izraža se v številnih za steroidne hormone občutljivih tkivih, tudi prostati (10). Preučevani polimorfizem odraza spremembo baze G v T v 85. kodonu, kar povzroči spremembo aminokislinske aspartat (D) v tirozin (Y). Za encim s tirozinom so ugotovili, da ima reakcija, ki jo katalizira, drugačne kinetične lastnosti v primerjavi z varianto encima z aspartatom: višjo maksimalno hitrost reakcije (11). Ker nižja maksimalna hitrost lahko odraza počasnejšo encimsko reakcijo – počasnejšo razgradnjo in s tem inaktivacijo dihidrotosterona, je utemeljeno pričakovati, da bi nižja aktivnost encima lahko povečala količino razpoložljivega dihidrotosterona v prostati in s tem s povečanjem izpostavljenosti androgenom modificirala tveganje za rak prostate.

Prav tako je smiselno preučevati polimorfizme, pri katerih lahko upravičeno domnevamo, da bi lahko bili povezani z rakom prostate. Takšen je polimorfizem C825T v genu GNB3. Gre za polimorfizem s funkcionalnim pomenom v genu za beta 3 podenoto G proteinov (12). Alel T na mestu 825 povzroči nastanek deležije 41 aminokislin. Tako nastala beta 3 podenota je funkcionalna, povzroči pa okrepljeno aktivacijo proteina G, katere posledica je pospešena celična proliferacija. Pomembna vloga proteinov G v rasti in medceličnem signaliziranju pri raku prostate je poznana (13, 14). Polimorfizem C825T je povezan z debelostjo in hipertenzijo (15), ki sta menda pogostejši pri bolnikih z rakom prostate (16).

S študijem polimorfizmov v genomu, na vzorcu moških z rakom prostate v primerjavi s kontrolnim vzorcem splošne populacije smo se namenili razviti lastne teste in verificirati v naši populaciji polimorfizme, ki bi lahko vplivali na pogostnost in potek raka prostate.

Metode

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri MZ (sklep št. 53/07/02). Opravili smo jo v laboratorijih Oddelka za medicinsko genetiko SBM. Vzorce DNK smo osamili iz periferne krvi bolnikov s histološko verificiranim rakom prostate, ki so se zdravili na Urološkem oddelku SBM v letih 2000 in 2001 po njihovem pisnem pristanku. Zbrali smo 86 vzorcev. Rezultate genotipizacije smo primerjali s podatki o starosti bolnikov in histološkim izvidom tumorja (oceno po Gleasonu). Za kontrolne vzorce, ki predstavljajo frekvence polimorfizmov v splošni populaciji, smo uporabili v ta namen v laboratoriju zbrano DNK zdravih krvodajalk.

Za določanje polimorfizma D85Y v genu UGT2B15 smo razvili metodo, ki temelji na analizi polimorfizma dolžin restriksijskih fragmentov po pomnoževanju z verižno reakcijo s polimerazo. Začetna oligonukleotida 5'-CTG TGG AAA GGT GCT AGT-3' in 5'-GAA TTT TCA GAA GAG AAT CTT CCA GAT-3' sta bila uporabljena za pomnožitev fragmenta dolžine 215 bp. Ker je polimorfizem zunaj poznanih restriksijskih mest, je bilo uvedeno neujemanje v reverzni oligonukleotid (podčrtani G), ki je povzročilo nastanek restriksijskega mesta za encim Sau3AI in je vključevalo polimorfizem. Podatki za verižno reakcijo s polimerazo: volumen 15 µl, sestava: 100 ng genomske DNK, 200 µM dNTP, 1-krat PCR pufer (Sigma), 2,5 mM MgCl₂, 10 pmol vsakega oligonukleotida in 0,05 U Taq polimeraze (Sigma); potek: začetni denaturaciji pri 94 °C 5 minut je sledilo 40 ciklov z denaturacijo pri 93,5 °C 30 sekund, prileganjem pri 56 °C 30 sekund in podaljševanjem pri 72 °C. Sledila je encimska razgradnja produktov PCR reakcije prek noči v vodni kopeli pri 36 °C z 1 enoto Sau3AI restriksijske endonukleaze (New England Biolabs) na vzorec in nato elektroforeza na 10-odstotnem poliakrilamidnem gelu ter obarvanje s srebrenjem. D alel smo zaznali kot prisotnost krajšega, 187 bp dolgega fragmenta, Y alel pa kot prisotnost necepljenega, 215 bp dolgega fragmenta. Ta metoda nam je omogočila identifikacijo polimorfizma po enem samem pomnoževanju.

Tudi za polimorfizem C825T v genu GNB3 smo uporabili metodo, temelječo na analizi polimorfizma dolžin restriksijskih fragmentov po pomnoževanju z verižno reakcijo s polimerazo. Začetna oligonukleotida 5'-TGA CCC ACT TGC CAC CCG TGC-3' in 5'-GCA GCA GCC AGG GCT GGC-3'. Podatki za verižno reakcijo s polimerazo so takšni kot pri polimorfizmu D85Y, le da smo uporabili 38 ciklov, temperatura pri prileganju pa je znašala 68 °C. Encimska restrikcija produktov pomnoževanja je potekala z encimom BseD I (Fermentas), pri koncentraciji 3 enote/20 µl. Restriksijske vzorce smo v tem primeru preučevali po elektroforezi na 3,5-odstotnem agaroznem gelu po obarvanju z etidijevim bromidom.

Statistično analizo smo opravili s programom SPSS (hi-kvadrat test, Mantel-Haenszelovo oceno razmerja obetov pri analizi razpredelnic 2 × 2).

Rezultati

Za polimorfizem D85Y v genu UGT2B15 smo ugotovili v kontrolnem vzorcu 16% DD, 52% DY in 33% YY. Med bolniki smo ugotovili 23% DD, 49% DY in 28% YY. Razlika v frekvenci homozigotov med skupinama ni bila statistično značilna (p = 0,14, OR 1,6, 95% IZ 0,85–3,09). Razmerja obetov za posamezne genotipe (YY referenčni): DY 1,10 (95% IZ 0,61–2,01), DD 1,73 (95% IZ 0,82–3,64). Med bolniki z oceno po Gleasonu 7

ali več je bil delež DD 33%, pod 7 pa 14% (tveganje za DD 2,97, $p = 0,041$). Med starejšimi in mlajšimi bolniki ni bilo razlik v pojavljanju alela D. Frekvence alelov znotraj skupine bolnikov glede na oceno tumorja po Gleasonu in starost so prikazane v razpredelnici 1.

Razpr. 1. *Razporeditev frekvenc polimorfizma D85Y v genu UGT2B15 znotraj skupine bolnikov z rakom prostate.*

Table 1. *Frequencies of the D85Y polymorphism in the UGT2B15 gene in group of patients with prostate cancer.*

	DD	DY	YY	p
Ocena po Gleasonu				
Gleason score				
6 ali manj 6 or less	6 (14%)	24 (56%)	13 (30%)	
7 ali več 7 or more	14 (33%)	18 (42%)	11 (25%)	0,041
Starost				
Age				
mlajši od 70 let less than 70	10 (25%)	16 (40%)	14 (35%)	
stari 70 let in več 70 and older	10 (22%)	26 (56%)	10 (22%)	nz (ns)

Za polimorfizem C825T v genu GNB3 smo ugotovili v kontrolnem vzorcu: 8% TT, 46% CT, 46% CC. Med bolniki smo ugotovili 14% TT, 44% CT, 42% CC. Razlika v frekvenci homozigotov TT med skupinama ni bila statistično značilna ($p = 0,12$, OR 1,9, 95% IZ 0,84–4,3). Razmerja obetov za posamezne genotipe (CC referenčni): CT 1,06 (95% IZ 0,61–1,83), TT 1,95 (95% IZ 0,82–4,64). Prav tako nismo našli razlik znotraj skupine bolnikov glede na oceno tumorja po Gleasonu in starost (Razpr. 2).

Razpr. 2. *Razporeditev frekvenc polimorfizma C825T v genu GNB3 znotraj skupine bolnikov z rakom prostate.*

Table 2. *Frequencies of the C825T polymorphism in the GNB3 gene in group of patients with prostate cancer.*

	TT	CT	CC	p
Ocena po Gleasonu				
Gleason score				
6 ali manj 6 or less	6 (14%)	18 (42%)	19 (44%)	
7 ali več 7 or more	6 (14%)	20 (46%)	17 (40%)	nz (ns)
Starost				
Age				
mlajši od 70 let less than 70	5 (13%)	20 (50%)	15 (37%)	
stari 70 let in več 70 and older	7 (15%)	18 (39%)	21 (46%)	nz (ns)

Razpravljanje

V nekaterih zahodnih državah je rak prostate najpogosteje diagnosticirani rak pri moških. Njegova incidenca je npr. v ZDA že pred več kot desetletjem prerasla incidenco raka pljuč (ta je podobna kot pri nas, pribl. 85/100.000). Danes je rak prostate drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka pri moških v ZDA (3). Porast incidence in umrljivosti zaradi raka prostate v Sloveniji se je v primerjavi z zahodnimi državami začel relativno pozno, je pa v zadnjem desetletju opazen tudi pri nas. Tako iz poročil Registra raka lahko razberemo, da je bilo npr. leta 1993 v Sloveniji registriranih 263 novih primerov raka prostate, 1997 pa 427, kar je porast incidence s 27,2 na 100.000 prebivalcev na 44,5 na 100.000 prebivalcev (3). Ta incidenca pa je še vedno bistveno manjša kot npr. v državah

EU, kjer je znašala povprečna groba incidenca 78,9 (2). Gre zlasti za bolezen starejših. Čeprav vsako leto tudi pri nas umirajo zaradi raka prostate posamezni moški, mlajši od 50 let, vendarle zbolevajo za tem rakom večinoma kasneje, še posebej pa naraste zbolevnost in umrljivost zaradi raka prostate pri starejših od 70 let. Z večanjem tako deleža kot absolutnega števila prebivalcev v teh starostnih skupinah postaja problem raka prostate vse bolj pereč.

Iskanje novih napovednih dejavnikov pri raku prostate je pomembno zaradi številnih nerešenih vprašanj, od katerih naštevam le nekatera:

1. Vnaprejšnje ocenjevanje tveganja za nastanek in razvoj raka prostate je pomembno, ker je verjetno, da je moč nastanek raka prostate kot hormonsko odvisnega raka oddaljiti v višjo starost s kemoprevencijo. Identifikacija genetskih dejavnikov, ki so odgovorni ali pa zgolj označujejo povečano tveganje za razvoj raka prostate, bi bistveno olajšala možnost izbora oseb, pri katerih je smiseln ukrep za preprečitev/oddaljitev nastanka bolezni.
2. Problem izbire oseb z nizkim PSA, ki vseeno potrebujejo biopsije za odkrivanje raka prostate. PSA je protein iz družine serinskih proteaz, ki ga izloča epitelij celic prostate ter parauretralnih žlez. PSA izvaja biološko funkcijo pri utekočinjenju semena. Praktično merljivo količino PSA v serumu prispevajo celice prostate – tako benigne kot maligne – zato je PSA tkivno in ne tumorsko specifičen označevalec. Serumski koncentracija PSA narašča s starostjo, kot se pojavlja benigna hiperplazija prostate. Z višanjem koncentracije PSA se večja tudi verjetnost prisotnosti raka prostate, vendar jasna razmejitev ni mogoča. Tako je pri moškem v starosti 50 let ocenjena verjetnost, da se odkrije rak prostate, ki ga po današnjih merilih ocenjujemo kot klinično pomembnega (kar pa ne pomeni nujno, da potrebuje takojšnje zdravljenje), pri vrednosti PSA 3 ng/ml približno 20%. V območju PSA med 4 in 10 je verjetnost približno 35%, z naraščanjem PSA se zelo hitro večja. Tudi pri nizkih vrednostih PSA (pod 2,5 ng/ml) je lahko prisoten klinično pomemben rak prostate. Na področju zgodnjega odkrivanja je tako jasno le, da je potrebno pred odločitvijo za določitev vrednosti PSA bolnika seznaniti s posledicami, ki sledijo, če je vrednost takšna, da bo po posvetu z urologom potrebna biopsija. Kolikšna je ta vrednost, je različno tudi v različnih uroloških praksah znotraj posameznih držav. Skrajnost predstavlja primer Tirolske, kjer opravljajo biopsije pri vrednosti polovice starostno specifičnega PSA ob dodatnem upoštevanju razmerja prostega proti celokupnemu PSA pod 18%. To lahko pri starosti 49 let znaša 1,26 ng/ml, če je razmerje prostega proti celokupnemu PSA npr. 12%. Po priporočilu EUREP, Praga 2003, se opravi biopsija v vsakem primeru, če je le ena sama določitev PSA pokazala vrednost, višjo od 2,5 ng/ml, ne glede na morebitno prisotnost vnetja ali drugih razlogov. Večina opredeljuje mejno vrednost, nad katero priporoča transrektalno igelno biopsijo prostate pri vrednosti PSA nad 3 ng/ml, nekateri upoštevajo še nekdaj veljavno referenčno mejo 4 ng/ml. V drugo skrajnost gredo priporočila, naj pri starejših od 70 let PSA sploh ne bi določali. Približno 11% moških v starosti med 50 in 65 let ima PSA več od 3 ng/ml. Iz opisanih primerov je jasno, da sama vrednost PSA in iz nje izpeljane vrednosti niso zadovoljivi označevalci. Invazivna diagnostika pri vseh z nizkimi vrednostmi PSA ni mogoča niti sprejemljiva, čakanje na porast PSA pa zmanjšuje možnosti zdravljenja v času, ko je bolezen še zamejena – ozdravljiva (17).
3. Ocenjevanje obsega bolezni in smiselnosti radikalnega operativnega zdravljenja. Čeprav operacija dokazano podaljša preživetje (18), tudi če z njo ni dosežena popolna odstranitev raka pri lokalno napredovali bolezni (19), gre za zahteven poseg in pogosto močno poslabšano kakovost življenja po posegu (impotenca, možna inkontinenca). Ob upo-

števanju drugih možnosti zdravljenja (obsevanje – kljub slabši prognozi v primeru napredovanja bolezni v primerjavi s prostatektomijo (20), pozorno spremljanje...) je potrebno čim natančneje predočiti bolniku vse možnosti in napoved izida (21). Marsikdo se bo, zlasti ker so razlike v preživetju, čeprav značilne, sorazmerno majhne, raje odločil za sicer statistično pričakovano krajše, a zato vsaj v začetku kakovostnejše življenje.

4. Načrtovanje hormonskega zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate. Nekaterim bolnikom lahko z intermitentnim hormonskim zdravljenjem omogočimo velik del življenja brez stranskih pojavov zdravljenja (kastracija – impotenca, povečanje dojk, napadi vročine in rdečice, slabo počutje, utrujenost, razvoj osteoporoze), drugi pa potrebujejo takojšnje maksimalno zdravljenje za preprečitev zapletov poteka bolezni (retenca urina, sindrom caude equine, kaheksija, huda karcinomska bolečina...) in podaljšanje življenja (22, 23).

Iskanje čimbolj učinkovitih napovednih sistemov postaja vedno pomembnejši del zdravnikove dejavnosti. Eden od načinov je preučevanje bolezni na ravni genetike. Primer so študije ekspresije genov, ki v rakastem tkivu preučujejo produkte že dokončane karcinogeneze. Te so posledica somatskih mutacij, ki lahko prikrijejo genomske mutacije, ključnega pomena za vnaprejšnje ocenjevanje tveganja. Slednje lahko preučujemo tudi s študijami polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNPjev). Menimo, da bodo ravno študije slednjih pomembno prispevale k razjasnjevanju nekaterih od zgoraj navedenih odprtih vprašanj pri preprečevanju in zdravljenju raka prostate.

Polimorfizmi posameznih nukleotidov se pojavljajo približno eden na 300 baznih parov. Ocenjujejo, da jih je približno 10 milijonov. Verjetno je večina nepomembnih, pričakujejo, da bo število pomembnih moč zmanjšati na manj kot 500.000 s pomočjo ugotavljanja haplotipov (24). Še vedno jih je zelo veliko in potrebne bodo številne študije, da bo rezultate analize genoma moč uporabiti v preventivi in zdravljenju z genetskega stališča kompleksnih bolezni, kot je rak prostate. Prav tako bo potrebno ugotovitve o genetskih dejavnikih pri drugih rasah ali narodih potrditi in ponovno ovrednotiti v naši populaciji, upoštevaje tako specifičnosti genoma kot tudi dejavnike okolja, ki v našem prostoru specifično modificirajo izražanje posameznikovega genotipa. Učinkoviti napovedni sistemi za potek raka prostate so redki.

Eden od razlogov je ta, da premalo upoštevamo specifične socialno-ekonomske pogoje, prehranjevalne navade in dedne dejavnike. V prihodnosti se bodo razvili poligenski modeli, ki bi vključevali več lokusov različnih genov, da bi tako identificirali osebe s tveganimi genotipi. Zato je potrebno podatke o genotipu posameznih bolnikov, dobljene s študijo njihovega genoma, primerjati med seboj in z drugimi podatki o bolnikih (PSA in starost ob diagnozi, lastnosti tumorja – Gleason, perinevralna invazija, stadij TNM, način zdravljenja). Tako bo moč med številnimi preučevanimi polimorfizmi izbrati tiste, ki bodo izboljšali napovedne modele o verjetnosti prisotnosti, stadija in poteka bolezni.

Sami smo se pridružili raziskovanju tega področja s preliminarnim preučevanjem dveh polimorfizmov. Naša študija ni potrdila hipoteze, da polimorfizem C825T v genu GNB3 pomembno modificira tveganje za razvoj CaP v slovenski (kavkaški) populaciji, čeprav manjšega vpliva ni moč povsem izključiti. Ugotovili pa smo znatno višji delež alela D polimorfi-

zma D85Y znotraj podskupine bolnikov s slabše diferenciranim rakom (ocena po Gleasonu 7 ali več). Ugotovljena povezava med histološko oceno raka prostate po Gleasonu in gensko značilnostjo bolnika (hitrejši ali počasnejši razgrajevalci dihidrotestosterona) bi, če bi jo potrdili v obsežnejši raziskavi, lahko postala eden od novih dejavnikov, ki bi olajšali odločitev o izboru in radikalnosti zdravljenja bolnikov z novo odkritim rakom prostate.

Literatura

1. Bahnson RR. Improving prostate cancer detection. *J Urol* 2000; 164: 405–5.
2. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. IARC Cancer Base No. 4. Lyon: IARC-Press, 2001.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC-Press, 2001.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1995. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1998.
5. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
6. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337–47.
7. Chakravarti A. To a future of genetic medicine. *Nature* 2001; 409: 822–3.
8. 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.
9. MacLeod SL, Nowell S, Plaxco J, Lang NP. An allele-specific polymerase chain reaction method for the determination of the D85Y polymorphism in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene in a case-control study of prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 777–82.
10. Hum DW, Belanger A, Levesque E et al. Characterization of UDP-glucuronosyltransferases active on steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 413–23.
11. Levesque E, Beaulieu M, Green MD, Tephly TR, Belanger A, Hum DW. Isolation and characterization of UGT2B15(Y85): a UDP-glucuronosyltransferase encoded by a polymorphic gene. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 317–25.
12. Siffert W, Forster P, Jockel KH, Mvere DA, Brinkmann B, Naber C et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta 3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1921–30.
13. Kue PF, Daaka Y. Essential role for G proteins in prostate cancer cell growth and signaling. *J Urol* 2000; 164: 2162–7.
14. Xia C, Ma W, Wang F, Hua Sb, Liu M. Identification of a prostate-specific G-protein coupled receptor in prostate cancer. *Oncogene* 2001; 20: 5903–7.
15. Siffert W, Naber C, Walla M, Ritz E. G protein beta 3 subunit 825T allele and its potential association with obesity in hypertensive individuals. *J Hypertens* 1999; 17: 1095–8.
16. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Hypertension, heart rate, use of antihypertensives, and incident prostate cancer. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 534–42.
17. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 2000; 56: 1000–6.
18. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781–9.
19. Ward JF, Zincke H. Radical prostatectomy for the patient with locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 196–204.
20. Thompson IM, Tangen C, Basler J, Crawford ED. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002; 168: 1008–12.
21. Tewari A, Narayan P. Novel staging tool for localized prostate cancer: a pilot study using genetic adaptive neural networks. *J Urol* 1998; 160: 430–6.
22. Iversen P. Editorial: Quality of life issues for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 2291–2.
23. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–8.
24. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296: 2225–9.