

ETIOLOGIJA RAKA PROSTATE

SILVIO ALTARAC, JOSIP GALIĆ, ŽELJKO VIDAS, IVAN SAVIĆ¹, DAMIR ŠTAJCAR²,
ZORAN RAJKOVIĆ³, NUHI ARSLANI⁴, LUKA VUČEMILO⁵, JOSIP BUBNJAR³ i DINO PAPEŠ⁶

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet u Osijeku; ¹Klinička bolnica Dubrava, Zagreb; ²Poliklinika Sveti Nikola, Varaždin; ³Opća bolnica Zabok, Hrvatska; ⁴Klinička bolnica Maribor, Slovenija; ⁵Klinička bolnica Merkur i ⁶Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Za rak prostate može se reći da je jedan od najvažnijih medicinskih problema u muškoj populaciji. U razvoju i progresiji karcinoma prostate bitne su epigenetska regulacija ekspresije gena pomoću promotora metilacije i acetilacije histona, proupalni enzim ciklooksigenaza-2, kao i somatske mutacije različitih gena s različitim biološkim funkcijama.

Ključne riječi: rak prostate, etiologija, epigenetika

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.
Medicinski fakultet
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera
Ulica Josipa Huttlera 4
31 000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: silvio.altarac@vip.hr

Karcinom prostate jedinstven je među solidnim tumorima po tome što postoji u dva oblika: (1) histološki ili latentni oblik, koji se javlja u približno 30 % muškaraca starijih od 50 godina i 60-70 % muškaraca starijih od 80 godina, te (2) klinički evidentni oblik (koji se u SAD-u javlja u 1/6 muškaraca). Vjeruje se da latentni karcinom prostate ima sličnu prevalenciju posvuda u svijetu i među svim etničkim skupinama, dok se incidencija klinički evidentnog karcinoma drastično razlikuje u pojedinim zemljama. Iz tog razloga razumijevanje etiologije karcinoma prostate mora sadržavati informacije o nastajanju latentnog histološkog karcinoma te o njegovoj progresiji u klinički manifestnu bolest. Nije poznat egzaktni molekularni odnos između latentnog i klinički manifestnog karcinoma. Smatra se da progresija latentnog u klinički oblik ima biološki kontinuitet s preklapanjem pridruženih molekularnih događanja. U progresiji karcinoma prostate važni su mutacija, poremećaj metilacije te drugi mehanizmi modifikacije proteina.

stosteron koji se ireverzibilno katalizira iz testosterona pomoću enzima 5 alfa-reduktaze. Dihidrotosteron se veže na intracitoplazmatski androgeni receptor značajno većim afinitetom od testosterona, a s tim vezivanjem povećano je prenošenje kompleksa steroid-receptor u jezgru, čime su aktivirani elementi androgenog odgovora (1). Dva su izoenzima 5 alfa-reduktaze kao produkti odvojenih gena. 5 alfa-reduktaza tipa 1 primarno se stvara u koži i u jetri i tek u manjoj mjeri u prostati, dok se tip 2 enzima primarno stvara u epitelu prostate i u drugim genitalnim tkivima (2). 5 alfa-reduktaza tipa 2 preduvjet je normalnog razvoja prostate i vanjskog spolovila u muškaraca. U muškaraca s nedostatkom 5 alfa-reduktaze tkivo prostate oskudno je i nerazvijeno, a biopsijom se nađe stroma, ali ne i epitel (3). Osim nedostatka enzimske aktivnosti, i manjak testosterona može djelovati protektivno protiv razvoja karcinoma prostate, što je nađeno u slučaju atrofije prostate u muškaraca nakon kirurške kastracije (4).

UTJECAJ ANDROGENA

Androgeni imaju bitnu ulogu u karcinogenezi karcinoma prostate. Primarni androgen prostate je dihidrote-

Dodatni argument za ulogu dihidrotosterona u karcinogenezi prostate dolazi na temelju studija koje pružaju dokaze o povezanosti između benigne hiperplazije prostate i karcinoma prostate s razinom testosterona i dihidrotosterona. Wu i sur. (5) utvrdili su da su vrijednosti ukupnog i slobodnog testostero-

na više u Amerikanaca azijskog podrijetla, srednje u Amerikanaca afričkog podrijetla i najniže u bijelaca. Odnos dihidrotestosterona prema testosteronu najviši je u Afroamerikanaca, srednji u bijelaca i najniži u Amerikanaca azijskog podrijetla. Upravo je taj odnos dihidrotestosterona prema testosteronu sukladan s incidencijom i mortalitetom od karcinoma prostate u pojedinim etničkim skupinama (5). Varijacije dihidrotestosteron: testosteron i incidencija karcinoma prostate dovodi se u vezu s genetskim polimorfizmom gena SRD5A1 i SRD5A2 koji šifriraju 5 alfa-reduktazu.

Iako je izlaganje prostate androgenima preduvjet za kasniji razvoj karcinoma prostate, nije poznato o kojim je vrijednostima androgena riječ i u kojem vremenu ekspozicije. Najočitiiji dokaz pozitivne korelacije između vrijednosti cirkulirajućih androgena i rizika karcinoma prostate je longitudinalna studija "Physician's Health Study" koja je našla 2,6 puta veći rizik nastanka karcinoma prostate u muškaraca s gornjim kvartilom vrijednosti testosterona, kao i smanjenje rizika karcinoma prostate za 54 % u muškaraca s razinom globulina koji veže spolne hormone u gornjoj kvartili (6). To je u suprotnosti s drugim studijama, kao što je na primjer "Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey" u kojima nije nađena povezanost između cirkulirajućih androgena, globulina koji veže spolne hormone i rizika karcinoma prostate (7-11).

MATIČNE STANICE

Matične stanice neophodne su u tkivima s brzom regeneracijom, gdje stanice trebaju biti kontinuirano nadomještene novim stanicama. Većina epitelijalnih organa, kao što je i prostata, sadrži matične stanice sposobne za diferencijaciju u različite stanične linije. Prisutnost matičnih stanica prostate potvrđena je studijama na kastriranim glodavcima kod kojih je došlo do regeneracije epitela prostate administracijom androgena (12-14). Hudson (15) je na „golin“ (engl. *nude*) miševima utvrdio pomoću imunohistokemijskog bojenja (npr. različitih vrsta keratina) da bazalne i luminalne stanice prostate imaju različite fenotipove. To zapažanje može dovesti do teorije o matičnim stanicama karcinoma prostate s hipotezom da androgen-neovisne matične stanice stvaraju androgen-neovisne prijelazne stanice koje se mogu transformirati u androgen-ovisne potpuno diferencirane luminalne sekrecijske stanice (12). Matične stanice prostate nalaze se u bazalnom epitelu i razvijaju se prema „hijerarhiji“ progenitorskih stanica i nadalje se diferenciraju u sekretorne i neuroendokrine stanice (15). Matične stanice su potencijalno atraktivan cilj kako u prevenciji, tako i u terapiji karcinoma prostate.

EPIGENETSKE PROMJENE

Epigenetske promjene pogađaju ekspresiju gena bez promjene aktualne sekvence DNK. Poznati mehanizmi uključuju hipermetilaciju i hipometilaciju DNK, prepravljavanje kromatina, modifikaciju histona i međudjelovanje RNK (16). Različiti geni sudjeluju u nastanku i progresiji karcinoma prostate uključujući hipermetilaciju hormonski odgovornih gena (AR, ESR1, ESR2, RARB i RARRES), gena koji kontroliraju stanični ciklus (CCND2 i CDKN2A), gena izgradnje i invazije tumora (APC, CAV1, CD44, CDH1, CDH13, LAMA3, LAMB3 i LAMC2), gena za obnovu DNK (GSTP1 i MGMT), gena za pretvaranje signala (DAB2IP, DAPK1, EDNRB i RASSF1), gena upalnog odgovora (PTGS2), gena za hipometilaciju (CAGE, HPSE i PLAU), gena za hipoacetiliranje histona (CAR, CPA3 i RARB), gena za receptor vitamina D, kao i gena za metilaciju histona (GSTP1 i PSA) (17). Kliničke studije pokazale su da se analizom kvantitativne metilacije gena GSTP1 može poboljšati osjetljivost i specifičnost dijagnoze karcinoma. Učinci razvoja profila genske metilacije u serumu, urinu i tkivu mogli bi biti dodatni element u predviđanju rizika karcinoma utvrđujući potrebu za ponavljanjem biopsije i pokazujući agresivnost tumora (18). Nadalje, agensi koji inhibiraju ili mijenjaju učinke metiltransferaze DNK i deacetilaze histona te time vraćaju normalnu gensku ekspresiju mogli bi biti od važnosti za prevenciju i terapiju karcinoma.

CIKLOOKSIGENAZA (COX)

Upalne stanice prostate stvaraju različite tvari za uklanjanje infektivnih mikroorganizama. Neke od tih tvari mogu prouzročiti oksidativno oštećenje DNK. Te tvari su superoksid, hidrogen peroksid, kisikovi slobodni radikali i peroksnitrit (19). Upalni odgovor stimulira stvaranje prostaglandina (kao dio obitelji eikosanoida), koji uključuju dugolančane polinezasićene masne kiseline. Enzimi ciklooksigenaze ključni su korak u katalizi sinteze prostaglandina, pretvarajući arahidoničnu kiselinu u intermedijarni prostaglandin G₂ (20). Identificirana su dva izo-oblika COX-1 i COX-2 (21,22). COX-1 je konstitutivni element koji posreduje u zaštiti bubrežne funkcije, agregaciji trombocita i u hemostazi te ima citoprotektivni učinak na gastrointestinalnu sluznicu. COX-2 je enzim koji posreduje u akutnoj i kroničnoj upali, boli i u celularnim mehanizmima popravka oštećenja DNK. Ekspresija COX-2 izaziva odgovor na upalne i mitogene podražaje, uključujući bakterijske lipopolisaharide, proupalne citokine, epidermalne i trombocitne faktore rasta, kao i androgene (20,22).

Prostaglandini proizašli od ekspresije COX-2 posreduju u različitim odgovorima na oštećenje tkiva i hipoksiju omogućujući stvaranje tumora te apoptozu, celularnu proliferaciju i angiogenezu (22). Karcinom prostate stvara više COX-2 nego epitel benigne hiperplazije prostate. Celecoxib i nimesulid specifičnom inhibicijom COX-2 smanjuju ekspresiju gena ovisnih o androgenima ograničavajući aktivaciju PSA posredovanu androgenim receptorima, kao i pokretačku aktivnost hK2, i time se sprječava ekspresija proteina posredovanih androgenim receptorima (23). Shapell i sur. (24) našli su selektivnu ekspresiju COX-2 u prostatičnoj intraepitelnoj neoplaziji visokog stupnja (engl. *high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*, H-G PIN) u transgeničnih miševa, čime je potvrđena uloga COX-2 u nastanku karcinogeneze. Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. NSAID) inhibiraju ekspresiju COX-2, čime je utvrđena protektivna uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova protiv razvoja karcinoma prostate.

SOMATSKE MUTACIJE POVEZANE S NASTANKOM I PROGRESIJOM TUMORA

Tijekom klonalne ekspresije tumora javljaju se brojne somatske mutacije tumorske DNK kao rezultat pogrešaka prilikom mitoze, manjkavosti mehanizama obnove DNK, gubitka mogućnosti apoptoze i drugih mehanizama. Dakle, u slučaju karcinoma prostate pogođeni su različiti geni.

ANDROGENI RECEPTOR

Polimorfizam androgenih receptora epidemiološki je povezan s rizikom karcinoma prostate. Mutacija gena za androgeni receptor prisutna je u oko 50 % karcinoma te može dovesti do poremećene regulacije ili gubitka ekspresije receptora, stvaranja hipoaktivnih ili hiperaktivnih receptora, promjene specifičnosti receptor-ligand, kao i promjene androgenih receptora iz antagonista u agoniste podudarajući se s progresijom tumora (25). Mnogi faktori rasta i kinaze tirozina umiješani su u nastanak i progresiju karcinoma prostate preko androgenih receptora (26,27). Studija Chena i sur. (28) na ksenograftu potvrđuje pojačavanje androgenih receptora glasničke RNK u hormonski otpornih tumora, tako da stanice otporne na androgene postaju osjetljive i na manje količine androgena (28). Taj mehanizam čini podlogu za rezistenciju na androgene u terminalnom stadiju bolesti u kojem se događa progresija tumora neovisno o niskim kastracijskim vrijednostima serumskog testosterona. Na taj način je moguće objasniti slučajeve paradoksalnog sniženja

vrijednosti PSA nakon prekida uzimanja antiandrogena (sindrom ukidanja antiandrogena).

NKX3-1

NKX3-1 je androgenima reguliran i za prostatu specifičan gen na kromosomu 8p21 i pripada obitelji "homeobox" gena (29,30). Miševi s nedostatkom NKX3-1 pokazuju poremećaj morfogeneze prostatičnih dukta i stvaranja sekrecijskih proteina te s vremenom razvijaju displaziju i karcinom (31,32). Gubitkom jednog ili više alela za NKX3-1 povećava se učestalost oštećenja prostate, zbog čega dolazi do progresije prostatične intraepitelijalne neoplazije u lokaliziran, metastatski ili o androgenu neovisan tumor (32).²

PTEN

PTEN na kromosomu 10q23 drugi je gen za supresiju tumora i ima ulogu kako u nastanku, tako i u progresiji tumora (33). PTEN inaktivira druge glasnike (npr. Akt), koji se fosforiliraju na faktore rasta (npr. IGF-1). Gubitak PTEN-a rezultira povećanjem fosforilacije Akt, poremećenom regulacijom apoptoze i povećanom staničnom proliferacijom. Gubitak funkcije PTEN nalazi se kod prostatične intraepitelne neoplazije te je povezan s visokim Gleasonovim zbrojem i uznapredovalim stadijem maligne bolesti (34).

KLASIČNI ONKOGENI

Genetske promjene gena tumorske supresije RB1 i TP53 često su prisutne kod metastatske bolesti i u slučaju hormonske neovisnosti – što upućuje na ulogu tih gena u progresiji tumora. Nađene su i promjene gena MYC, ERBB2 i BCL2 kod uznapredovalog i hormonski neovisnog karcinoma prostate, ali ih često nema u slučajevima nižeg stupnja (engl. *grade*) i stadija karcinoma. To upućuje na činjenicu da se mutacije proto-onkogene obično javljaju kao sekundarni događaj tumorske progresije (35,37).

TELOMERAZA

Eukariotski kromosomi imaju na svojem kraju telomerazu koja se sastoji od ponavljajućih jedinica šest parova baza (TTAGGG) koje štite krajeve kromosoma od neodgovarajuće rekombinacije. Normalna stanič-

na starost karakterizirana je progresivnim gubitkom tih ponavljajućih elemenata. Zbog toga se sukcesivno duljina telomera skraćuje sa svakom replikacijom stanice. Nakon 50 do 100 udvostručenja telomera dostiže kritičnu duljinu pri kojoj stanica podliježe „starenju“ i nisu moguće daljnje diobe. „Kritično“ skraćenje telomere dovodi do nestabilnosti kromosoma, što povećava incidenciju karcinoma zbog fuzije kromosoma, njihovog prekida i kasnijeg preuređenja (3). Telomeraza kao ribonukleoproteinski enzim djeluje kao reverzna transkriptaza u održavanju ili povećanju duljine telomere. Nije poznata precizna uloga duljine telomere i ekspresije telomeraze u slučaju karcinoma prostate, ali je poznato da se te promjene javljaju rano u razvoju tumora (39). Studije su utvrdile kod prostatične intraepitelne neoplazije visokog stupnja i kod invazivnog karcinoma prostate i povećanje ekspresije telomeraze i skraćenje duljine telomere (33).

GLUTATION S-TRANSFERAZA

Reaktivne vrste kisika inaktiviraju se u domaćina pomoću zaštitnih enzima, kao što su glutation S-transferaza (GST), glutation peroksidaza i superoksid dismutaza. Ekspresija jednog od tih enzima GSTP1 odsutna je u otprilike 70 % prostatične intraepitelne neoplazije i praktično u svim slučajevima karcinoma prostate (40). Taj gubitak ekspresije rezultira zbog hipermetilacije dijelova CpG u promotoru GSTP1 uzrokujući poremećaj stanične obrane protiv oksidativnog stresa, čime se povećava stupanj mutacije. Osim toga je hipermetilacija GSTP1 nađena u uzorcima biopsije prostate s histološkim nalazom proliferativne upalne atrofije (41). Polimorfizam germinativnih stanica genske obitelji GST ima funkcionalnu posljedicu modifikacije rizika karcinoma, premda studije polimorfizma GST nisu mogle potvrditi nedvojbeno povezanost (42-46).

P 27

P 27 pripada obitelji Cip/Kip inhibitora ciklin-ovisne kinaze i regulira progresiju staničnog ciklusa od faze G₁ do faze S. Gubitak p 27 ubrzava tumorigenezu dovodeći u staničnom ciklusu do poremećaja regulacije. Miševi s nedostatkom p 27 razvijaju benignu hiperplaziju prostate, dok oni s nedostatkom p 27 i Pten imaju povećanu incidenciju karcinoma prostate (47,48). U 50 % bolesnika s metastatskim karcinomom prostate nađen je gubitak heterozigotičnosti za p 27 (49). U bolesnika u kojih je bila učinjena radikalna prostatektomija nađena je povezanost između gubitka ekspresije p 27 i povećanog rizika biokemijskog recidiva (47,50).

VASKULARNI ENDOTELNI FAKTOR RASTA (VEGF)

Vaskularni endotelni faktor rasta, važan kao posrednik u angiogenezi tumora, nađen je u većini karcinoma prostate i njegova povećana ekspresija je povezana s kliničkom agresivnošću (51). Vaskularni endotelni faktor rasta reguliran je androgenima, što upućuje na moguće puteve u kojima androgeni reguliraju rast karcinoma prostate (52). Vaskularni endotelni faktor rasta posreduje u tropizmu kostiju metastatskog karcinoma prostate aktivacijom integrina na tumorskim stanicama (53).

E-KADHERIN

Kadherini su obitelj molekula odgovornih za staničnu adheziju vezanjem na citoskeleton. Disfunkcija kadherina dovodi do gubitka adhezije, što je povezano s progresijom razvoja karcinoma. Ekspresija E-kadherina smanjena je u značajnom postotku uznapredovalih karcinoma prostate, osobito u slabo diferenciranih. Kod karcinoma prostate ekspresija E-kadherina obrnuto je proporcionalna sa stupnjem bolesti (engl. *grade*), stadijem, metastazama, recidivom i preživljenjem (54). Gubitak ekspresije E-kadherina može uzrokovati gubitak heterozigotičnosti ili hipermetilaciju promotora. Jačina metilacije E-kadherina je uzajamno povezana s progresijom karcinoma (55).

ALFA-METILACIL-CO A RACEMAZA

Alfa-metilacil-Co A racemaza katalizira pretvorbu R- u S-stereoizomere razgranatih lanaca masnih kiselina što omogućuje metabolizam beta-oksidacijom i poremećajem regulacije karcinoma prostate (16). Epidemiološke studije upućuju na to da je povećano unošenje mliječnih proizvoda i govedine (kao bogat izvor razgranatih masnih kiselina) povezano s povećanim rizikom karcinoma prostate – a prekomjerna ekspresija alfa-metilacil-Co A racemaze povezana je s progresijom tumora.

PROSTATA SPECIFIČNI ANTIGEN MEMBRANE (PSAM)

Prostata specifični antigen membrane je transmembranski glikoprotein kojeg stvara epitel karcinoma prostate (56). Pojačana ekspresija prostata specifičnog antigena membrane javlja se zbog nedostatka andro-

gena, kao i u hormonski-neovisnoj bolesti – na čemu se temelje studije koje koriste monoklonska protutijela anti PSAM. Iznenadujuće, pojačana ekspresija PSAM inhibira invazivnost tumora u kulturi stanica (56). Zbog ograničenog stvaranja u tkivima, PSAM se ispituje kao imunoterapijski agens (57).

EPIDERMALNI FAKTOR RASTA (EGF)

Karcinom prostate stvara epidermalni faktor rasta i receptor za epidermalni faktor rasta. Epidermalni faktor rasta stimulira ekspresiju gena za vaskularni endotelijalni faktor rasta i time pojačava angiogenezu i vaskularnu permeabilnost. Razina receptora za epidermalni faktor rasta viša je u karcinomu prostate nego kod benigne hiperplazije prostate. Članovi obitelji receptora za epidermalni faktor rasta povezani su s onkogenima HER2/neu, HER3 i HER4, a njihova ekspresija povezana je s progresijom tumora.

EZH2

EZH2 je metiltransferaza histona lizina i njegova aktivnost povezana je s represivnim kompleksima PRC2 i PRC3. Vrijednosti EZH2 povišene su u progresiji karcinoma prostate. Pojačana ekspresija EZH2 u kulturi tkiva omogućuje stvaranje kompleksa PRC4 koji sadrži deacetilazu histona, a to upućuje na epigenetsku ulogu karcinoma prostate u uzorcima podešavanja genske ekspresije regulacijom strukture kromatina (58). Ekspresija EZH2 prilagođena je transkripciji faktora E2F3 koji se stvara u karcinomu prostate (59). Razina ekspresije E2F3 predviđa preživljenje nakon radikalne prostatektomije (59), a povišena razina EZH2 i E-kadherina predviđa biokemijski recidiv nakon radikalne prostatektomije (60).

ZAKLJUČAK

U tumorogenezi raka prostate prisutna su mnogobrojna kumulirana genska oštećenja u različitim fazama diobe stanica i ekspresije gena. Naglasak je na utjecaju androgena i androgenim receptorima, važnosti matičnih stanica te epigenetskim promjenama u ekspresiji gena (fenotipu), ali bez djelovanja na DNK (genotip). Izdvojene su somatske mutacije povezane s nastankom i progresijom tumora, zatim, značenje ciklooksigenaze (COX), važnost enzima telomeraze, glutation-S-transferaze, alfa-metilacil-Co A racemaze i metiltransferaze histona lizina (EZH2). Navedena je

uloga transmembranskog glikoproteina prostata-specifičnog antigena (PSA), kao i pojedinih faktora rasta – vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i epidermalnog faktora rasta (EGF). Progresija karcinoma i metastaziranje je povezano s jačinom metilacije E-kadherina, odgovornog za staničnu adheziju putem vezivanja na citoskeleton. Osnova tumorogeneze je u genetskim promjenama, kako klasičnih onkogenima, tako i pojedinih specifičnih gena poput NKX3-1, PTEN i p 27. Dakle, nastanak raka prostate je složen proces pretvorbe normalne stanice u malignu stanicu, kao rezultat višestrukih oštećenja gena (mutacija), odnosno DNK koja je molekularna osnova gena (61).

L I T E R A T U R A

1. Steers WD. 5 alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; (6 Suppl 1): 17-24.
2. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW i sur. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5 alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1): 1399-403.
3. Imerato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K i sur. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1022-6.
4. Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4324-31.
5. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN i sur. Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 735-41.
6. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(16): 1118-26.
7. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930-4.
8. Heikkilä R, Aho K, Heliövaara M i sur. Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 1999; 86: 312-5.
9. Chen C, Weiss NS, Stanczyk FZ i sur. Endogenous sex hormones and prostate cancer risk: a case-control study nested within the carotene and Retinol Efficacy Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1410-6.
10. Kaaks R, Lukanova A, Rinaldi S i sur. Interrelationships between plasma testosterone, SHBG, IGH-I, insulin and leptin in prostate cancer cases and controls. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 309-15.

11. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L i sur. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004; 108: 418-24.
12. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 1989; 2: 33-50.
13. Bui M, Reiter RE. Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 391-9.
14. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998; 160(6 Pt 2): 2381-92.
15. Hudson DL. Epithelial stem cells in human prostate growth and disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 188-94.
16. Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. *J Urol* 2003; 170 (6 Pt 1): 2444-52.
17. Chin SP, Dickinson JL, Holloway AF. Epigenetic regulation of prostate cancer. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 151-69.
18. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN i sur. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1634-7.
19. Potts JM, Pasqualotto FF. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003; 35: 304-8.
20. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett* 2004; 215: 1-20.
21. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384-8.
22. Pruthi RS, Derksen E, Gaston K. Cyclooxygenase-2 as a potential target in the prevention and treatment of genitourinary tumors: a review. *J Urol* 2003; 169: 2352-9.
23. Pan Y, Zhang JS, Gazi MH, Young CY. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-jun in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 769-74.
24. Shapell SB, Olson SJ, Hannah SE i sur. Elevated expression of 12/15-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in a transgenic mouse model of prostate carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 2256-67.
25. Sweat SD, Pacelli A, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bostwick DG. Androgen receptor expression in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *J Urol* 1999; 161: 1229-32.
26. Klocker H, Culig Z, Hobisch A, Cato AC, Bartsch G. Androgen receptor alterations in prostatic carcinoma. *Prostate* 1994; 25: 266-73.
27. Craft N, Sawyers CL. Mechanistic concepts in androgen-dependence of prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 17: 421-7.
28. Chen CD, Welsbie DS, Tran C i sur. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004; 10: 33-9.
29. He WW, Sciavolino PJ, Wing J i sur. A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics* 1997; 43: 69-77.
30. Prescott JL, Blok L, Tindall DJ. Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3.1. *Prostate* 1998; 35: 71-80.
31. Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ i sur. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. *Genes Dev* 1999; 13: 966-77.
32. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ i sur. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 2000; 60: 6111-5.
33. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA i sur. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004; 91: 459-77.
34. Rubin MA, Gerstein A, Reid K i sur. 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. *Hum Pathol* 2000; 31: 504-8.
35. Gurumurthy S, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Regulation of apoptosis in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 225-43.
36. Fosså A, Lilleby W, Fosså SD, Gaudernack G, Torlakovic G, Berner A. Independent prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in pN0 prostate cancer undergoing curative radiotherapy. *Int J Cancer* 2002; 99: 100-5.
37. Qian J, Hirasawa K, Bostwick DG i sur. Loss of p53 and c-myc overrepresentation in stage T(2-3)N(1-3)M(0) prostate cancer are potential markers for cancer progression. *Mod Pathol* 2002; 15: 35-44.
38. Blasco MA, Lee HW, Hande MP i sur. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 1997; 91: 25-34.
39. Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001; 57(4 Suppl 1): 115-20.
40. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 366-81.
41. Nakayama M, Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Lin X, De Marzo AM, Nelson WG. GSTP1 CpG island hypermethylation as a molecular biomarker for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91: 540-52.
42. Kidd LC, Woodson K, Taylor PR, Albanes D, Virtamo J, Tangrea JA. Polymorphisms in glutathione-S-transferase genes (GST-M1, GST-T1 and GST-P1) and susceptibility to prostate cancer among male smokers of the ATBC cancer prevention study. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 317-20.
43. Nakazato H, Suzuki K, Matsui H i sur. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) with familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Anticancer Res* 2003; 23: 2897-902.
44. Aktas D, Hascicek M, Sozen S, Ozen H, Tuncbilek E.

CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes in patients with prostate cancer in a Turkish population. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 154: 81-5.

45. Medeiros R, Vasconcelos A, Costa S i sur. Metabolic susceptibility genes and prostate cancer risk in a southern European population: the role of glutathione S-transferases GSTM1, GSTM3, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Prostate* 2004; 58: 414-20.

46. Ning B, Wang C, Morel F i sur. Human glutathione S-transferase A2 polymorphisms: variant expression, distribution in prostate cancer cases/controls and a novel form. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 35-44.

47. Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M i sur. Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1284-91.

48. Di Cristofano A, De Acetis M, Koff A, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten and p27KIP1 cooperate in prostate cancer tumor suppression in the mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 222-4.

49. Kibel AS, Faith DA, Bova GS, Isaacs WB. Loss of heterozygosity at 12P12-13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2000; 164: 192-6.

50. Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, Kyprianou N. Loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12 Pt 1): 2269-74.

51. Latil A, Bièche I, Pesche S i sur. VEGF overexpression in clinically localized prostate tumors and neuropilin-1 overexpression in metastatic forms. *Int J Cancer* 2000; 89: 167-71.

52. Joseph IB, Isaacs JT. Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regu-

lation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. *Cancer Res* 1997; 57: 1054-7.

53. De S, Chen J, Narizhneva NV i sur. Molecular pathway for cancer metastasis to bone. *J Biol Chem* 2003; 278: 39044-50.

54. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW i sur. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5104-9.

55. Li LC, Zhao H, Nakajima K i sur. Methylation of the E-cadherin gene promoter correlates with progression of prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 705-9.

56. Ghosh PM, Malik SN, Bedolla RG i sur. Signal transduction pathways in androgen-dependent and -independent prostate cancer cell proliferation. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 119-34.

57. Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP i sur. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12590-5.

58. Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A i sur. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1859-64.

59. Foster CS, Falconer A, Dodson AR. Transcription factor E2F3 overexpressed in prostate cancer independently predicts clinical outcome. *Oncogene* 2004; 23: 5871-9.

60. Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarker approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 661-8.

61. Juretić A, Šarić N, Bišof V. Molekularna genetika raka prostate. *Medix* 2005; 60/61: 70-4.

SUMMARY

ETIOLOGY OF PROSTATE CANCER

S. ALTARAC, J. GALIĆ, Ž. VIDAS, I. SAVIĆ¹, D. ŠTAJCAR², Z. RAJKOVIĆ³, N. ARSLANI⁴, L. VUČEMILO⁵, J. BUBNJAR³ and D. PAPEŠ⁶

Josip Juraj Strossmayer University, School of Medicine, Osijek; ¹Dubrava University Hospital, Zagreb; ²Polyclinic Sveti Nikola, Varaždin; ³Zabok General Hospital, Croatia; ⁴Maribor University Hospital, Slovenia; ⁵Merkur University Hospital and ⁶Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Prostate cancer is now recognized as one of the most important medical problems in male population. Epigenetic regulation of gene expression by promoter methylation and histone acetylation, proinflammatory enzyme cyclooxygenase-2 and somatic mutations in a variety of genes with diverse biological functions has been implicated in prostate cancer development and progression.

Key words: prostate gland, cancer, etiology, epigenesis