

Molekularna genetika raka prostate

prof. dr. sc. Antonio Juretić, Nera Šarić, dr. med., mr. sc. Vesna Bišof

Klinika za onkologiju, KBC, Rebro, Zagreb

Rak prostate nastaje kao posljedica akumulacije mnogobrojnih genetskih oštećenja. Neka od njih su naslijeđena, uglavnom kao sklonost malignoj transformaciji stanica epitela uslijed poremećenih mehanizama obrane od oštećenja gena. Većina njih uglavnom se stječe tijekom života, što uvjetuje i najčešću pojavu tog karcinoma u zrelijoj dobi. Od čimbenika okoline koji utječu na razvoj i progresiju karcinoma važni su kronična upala i infekcija, prehrana i neki lijekovi. Oni ne samo da utječu na pojavu karcinomskih stanica već djeluju i na stupanj njihove zloćudnosti u smislu invazivnosti, metastaziranja i time progresije bolesti odnosno njene prognoze. Pritom važnu ulogu ima pojava hormonske neovisnosti stanica raka. Točna etiopatogeneza raka prostate na molekularnoj razini još nije u potpunosti razjašnjena, ali napredovanjem znanosti i pronalaženjem novih metoda molekularne analize otvaraju se vrata i novim mogućnostima preciznijeg i specifičnog liječenja

Rak prostate (adenokarcinom) pripada među najčešće maligne neoplazme u muškaraca. Rizik razvitka raka prostate raste sa starošću muškaraca. Tako se smatra da u muškaraca bez "pozitivne" obiteljske anamneze rizik počinje od 50. godine, a u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom već i ranije (od 40. godine). Rezultati postmortalnih analiza prostata muškaraca starijih od 50 godina upućuju na nalaz mikroskopskog raka prostate u 10 do 30% muškaraca te dobi.^{1,2}

O etiopatogenezi nastanka raka prostate još se uvijek razmjerno malo zna. Tako se zna da je pretvorba normalne stanice u malignu posljedica akumulacije mnogostrukih oštećenja gena (mutacije), odnosno molekula DNA koje čine molekularnu osnovu gena. Produkti gena su proteini, a kod mutiranih gena nastaju proteini promijenjenog aminokiselinskog sastava. Takvi proteini u odnosu na "normalne" proteine mogu imati druga svojstva, što onda u stanica može izazvati razne funkcionalne i strukturne promjene. Maligni fenotip se može očekivati u slučaju mutacija gena koji reguliraju procese diobe, diferencijacije i migracije stanica. Na molekularnoj razini tumori su zapravo "bolesti" gena. Nadalje, u procesu stanične diobe "bolesni" geni se umnožavaju i prenose u stanice kćeri.^{3,4}

Pitanja koja se u razmatranju raka prostate kao "bolesti" gena mogu postaviti jesu koji su geni odgovorni za nastanak raka, o kojim genima ovisi progresija ili promjena raka prostate iz relativno indolentnog oblika u agresivniji oblik, koji geni određuju metastaziranje, koji geni reguliraju hormonsku ovisnost i slična. Iako su istraživanja molekularnih osnova raka prostate odmakla, samo neka odgovorna genska oštećenja su donekle okarakterizirana. Također, malo se zna o genskoj regulaciji fiziološkog rasta prostate, a to bi pomoglo u razumijevanju procesa koji dovode do maligne alteracije. Primjerice, prostata je vrlo vjerojatno jedini organ koji raste kontinuirano tijekom života. Tako je u prosjeku prostata 65-godišnjeg muškarca dva do tri puta veća od one u 20-godišnjeg muškarca.¹

Geni, maligna transformacija i naslijeđe

Proučavanja onkogenetskih procesa na molekularnoj razini u posljednjih nekoliko desetljeća rezultirala su spoznajom da je maligna alteracija posljedica akumulacije oštećenja gena, odnosno oštećenja molekula DNA. Treba imati na umu da u slučaju oštećenja gena, fiziološki molekularni regulacijski mehanizmi u stanica najčešće ili uspiju popraviti oštećenje ili pokrenu programiranu smrt stanica (apoptozu). Ponekad oštećeni geni ostaju nepopravljeni (nekontrolirani), a stanice se ne usmjere u programiranu smrt. Tada dolazi do "fiksacije" genskog oštećenja. Nadalje, postoji mogućnost i daljnje

akumulacije mutacija u stanica. Ta nekontroliranost gena uvjetuje dalje razne molekularne i/ili biokemijske poremećaje s posljedicom mogućeg nastanka, po biološkim karakteristikama, premalignih i konačno malignih stanica. Također, osim što maligna transformacija ovisi o akumulaciji mutacija izgleda da na kreiranje malignog fenotipa utječu i interakcije između malignih stanica i drugih stanica u tumorskom mikrookolišu (stanica imunog sustava, endotelnih stanica, fibroblasta). Izgleda da kronična upala, odnosno proinflammatory citokini, kemokini i druge molekule (matriks-proteinaze) mogu podupirati rast tumora i metastaziranje tumorskih stanica.³⁻⁸

Različiti tipovi genskih promjena su povezani s neoplastičnom promjenom stanica (tumorigenezom), primjerice amplifikacije gena, delecije, insercije, reorganizacije i točkaste mutacije gena. Neka od tih oštećenja ne moraju biti od utjecaja na tumorigenezu. Po biološkoj funkciji, oštećeni i/ili nekontrolirani geni koji su "odgovorni" za malignu promjenu (tumorigenezu) fiziološki su uključeni u regulacijske putove proliferacije i rasta normalnih stanica. Ti brojni i raznovrsni geni vrlo često nose povijesna imena koja ne odgovaraju njihovoj kasnije otkrivenoj fiziološkoj ulozi. Primjerice, naziv ras je akronim od gena prvotno nađenog u svezi nastanka sarkoma štakora (engl. *rat sarcoma*). Gen ras određuje membranski smješten gvanin nukleotid-vezujući protein, a koji sudjeluje u prijenosu izvanstaničnih signala u vezi proliferacije i diferencijacije stanica. Ti se geni, a po funkciji molekula koje određuju, pojednostavljeno mogu svrstati u četiri skupine.^{1,3,5,9}

Jednu grupu čine geni koji djeluju u smislu stimulacije proliferacije i rasta normalnih stanica. To su tzv. proto-onkogeni i oni često određuju molekule tipa čimbenika rasta, receptora za čimbenike rasta kao i molekule koje se nalaze u stanici, a omogućuju prijenos stimulacijskih signala s površine stanice na odgovarajuće gene. Mutacije ili neke druge promjene tih gena dovest će do nastanka promijenjenih molekula koje oni određuju, a tada se može premetiti kontrolirano djelovanje ili kontrola tih molekula. Takvi geni djeluju na dominantan način, tj. dovoljna je mutacija samo jednog od dva alela proto-onkogeni.

Drugu skupinu gena čine oni koji određuju molekule koje sprječavaju pretjerane (nekontrolirane) proliferacije i rast stanica. To su tzv. tumor-supresorski geni. Djeluju recesivno, odnosno delecije ili mutacije moraju se desiti na oba alela nekog tumor-supresorskog gena.

U kontrolu stanične aktivnosti uključeni su i geni nadzora stanične diobe, kao i geni koji određuju molekule s funkcijom popravka oštećenih molekula DNA. Ukoliko izostane funkcija tih skupina

gena, tada promjene molekule DNA (oštećenja gena) ostaju fiksirane, odnosno prenose se kroz proces diobe stanice oštećenja u stanice kćeri.

Gomilanjem mutacija stanice sve više gube karakteristike normalnih stanica, pa primjerice mogu nastati preneoplastično promijenjene stanice. Kada mutacijama bude zahvaćen kritični broj gena, može se očekivati konačna pretvorba normalne stanice u tumorsku stanicu. Do sada je već poznat relativno veliki broj gena koji mogu biti u svezi s malignom alteracijom, a otkrivaju se i dalje. Jednom nastala maligna stanica može se dalje dijeliti, čime nastaju tumorske stanice kćeri. Kako one potječu iz prvotno jedne tumorske stanice, govori se o monoklonskom porijeklu tumora. Same tumorske stanice su relativno genski nestabilne, pa tako dolazi do daljnjih mutacija u stanicama kćerima s posljedicom nastanka genske, a tako i funkcionalne heterogeničnosti tumorskih stanica. Neka od tih daljnjih genskih oštećenja mogu utjecati na razna biološka svojstva tumorskih stanica. Tako se primjerice, a što je loše za domaćina, u tumorskih stanica kćeri može povećati njihova invazivnost, metastabilnost, kemo i radiorezistentnost. S druge strane, i u staničnom mikrookolišu i na razini cijelog organizma postoje razni regulacijski i selekcijski mehanizmi, a slučajna (stohastična) heterogeničnost tumorskih stanica može zapravo nekima od njih omogućiti izbjegavanje tih raznih regulacijskih mehanizama. Zapravo, ti procesi favoriziraju preživljavanje subpopulacija tumorskih stanica s agresivnijim biološkim svojstvima (SLIKA 1).^{1,3,5-8}

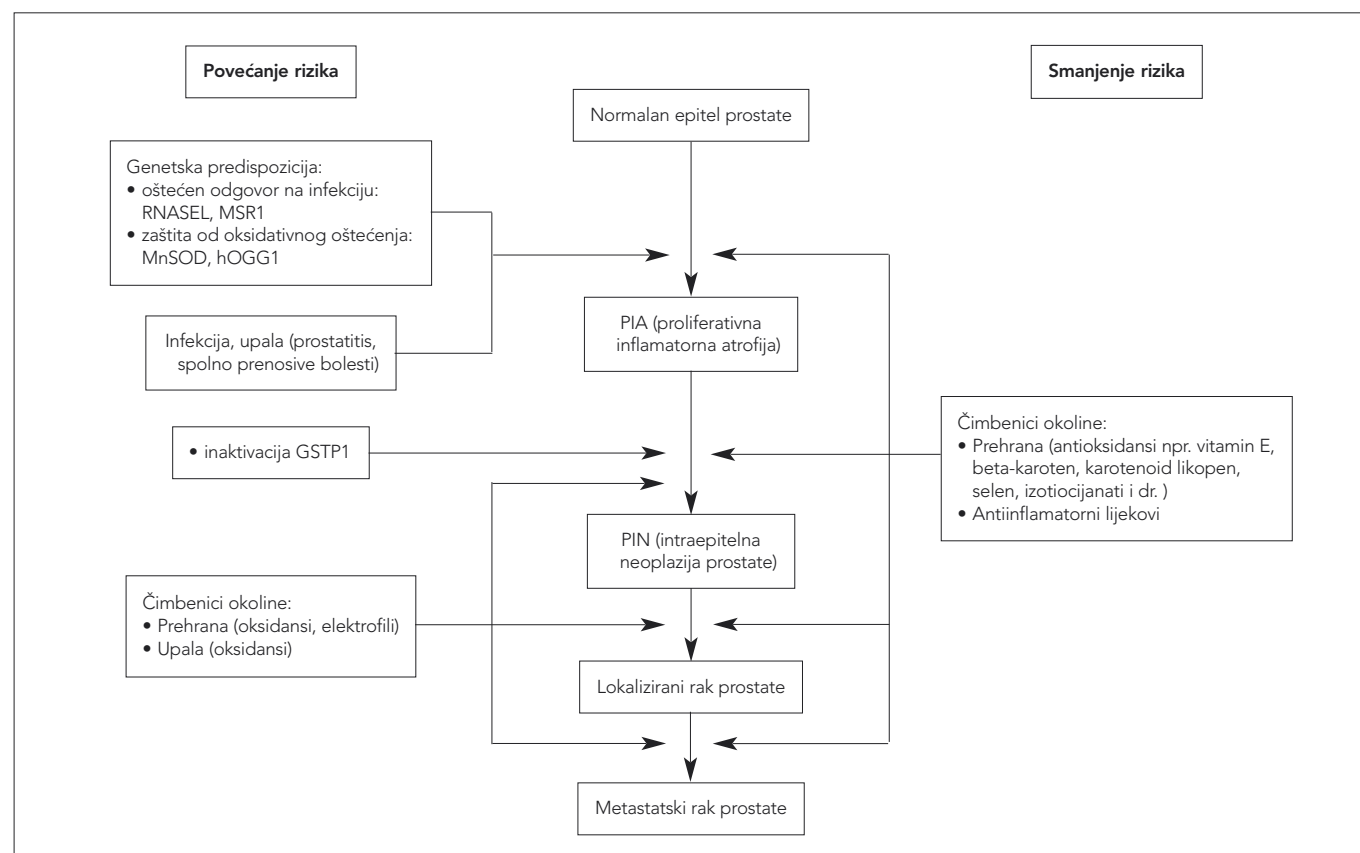
S aspekta naslijeđa tumori se mogu svrstati u dvije skupine: u tzv. sporadične (slučajne, nenasljedne) tumore ili u tzv. nasljedne tumore. Histološki, a i po biološkom ponašanju, između slučajnih i nasljednih tumora ne postoji razlika.^{1,5,10,11} Nenasljedni su tumori posljedica akumulacije mutacije gena u tjelesnim stanicama (somatskim i zametnim) tijekom života bolesnika. U slučajnih tumora nema podataka o obolijevanju drugih članova obitelji. Proces maligne promjene obično uspije tek u jednoj stanici, najčešće somatskoj. Tumori stoga najčešće izvorno potječu od jedne matične tumorske

stanice, pa su tumorske stanice monoklonskog porijekla. Vremensko razdoblje u kojem se može očekivati akumulacija mutacija u “normalnoj” stanici, odnosno maligna promjena stanice, mjeri se najčešće godinama i desetljećima. Tumori se zato obično pojavljuju u relativno kasnijoj životnoj dobi. Tek ukoliko neki od mutiranih gena ima izrazito dominantni učinak i prodorno ispoljavanje pojava se tumora može očekivati i u relativno mladoj životnoj dobi. Teoretski bi se stvaranje slučajnih tumora moglo izbjeći ukoliko se znaju karcinogeni agensi koji uzrokuju neki tip tumora pa se izbjegne izlaganje pojedinaca tim karcinogenim agensima.

Kod tzv. nasljednih tumora neki od mutiranih gena naslijeđeni su od roditelja, odnosno preko njihovih spolnih stanica “uneseni” su u zigotu. Kako sve stanice organizma potječu od zigote, oštećeni geni kasnije postoje u svim somatskim stanicama. Kod tzv. nasljednih tumora problem može biti u uočavanju naslijeđa u bolesnika. Tek ukoliko postoji “uočljiv” utjecaj naslijeđa (dominantni učinak i prodorno ispoljavanje), ono se uočava. U tom kontekstu logično je za pretpostaviti da i osobe s tzv. slučajnim tumorima mogu naslijediti neke od oštećenih gena od roditelja, ali se to ne mora uočiti. Kod nasljednih tumora, zbog postojanja oštećenih gena, može se očekivati “skraćeno” vrijeme akumulacije mutacija, odnosno bolest se može ispoljiti u djece ili u relativno mladih bolesnika. Također se u slučaju nasljednih tumora može očekivati pojava oboljenja u više članova neke obitelji. U bolesnika s nasljednim tumorom, zbog skraćenog vremena akumulacije mutacije gena, postoji i mogućnost neovisnog nastanka više matičnih tumorskih stanica (nemonoklonsko porijeklo tumora). Klinički se tako može naći na sinkrone i metakrone tumore u istom ili u raznim organima, kao i na paralelnu pojavnost drugih netumorskih bolesti (razni sindromi). Da se tumori ne bi pogrešno dijagnosticirali kao nasljedni, potrebno je prethodno isključiti izloženost čitave obitelji karcinogenim činiteljima iz okoline.^{1,9-11}

Utjecaj naslijeđa može biti i relativno “prikriven”, npr. kod nasljeđivanja gena s relativno slabom prodornošću i/ili dominacijom.

Slika 1. Pojednostavljena shema genetskog modela tumorigeneze raka prostate i utjecaja nekih etioloških čimbenika



Tada se vrlo često govori o nasljeđivanju "sklonosti" (predispozicije) za neku bolest. Primjerice, kod relativno češćih tumora (dojke, ovarijski, endometrija, melanoma, pluća, kolona, želuca) zapaženo je da ukoliko jedan član obitelji (potomak) ima tumor, tada braća i sestre imaju, u odnosu na opću populaciju, barem 2 do 3 puta veći relativni rizik razvika istog tumora. Tada je vrlo teško razlučiti radi li se o slučajnom ili nasljednom tipu tumora. Grupiranje oboljelih unutar obitelji može biti i izraženije, tj. tumorska bolest može se ispoljiti u više članova obitelji. Analize nasljeđivanja ukazuju najčešće na nasljeđivanje relativno rijetkog alela (ili mutiranog gena) s relativno jačom prodornošću. Termin obiteljski tumor odnosi se uglavnom na takve "jasne" skupine bolesnika s nasljednim tumorima. Iz grupe obiteljskih tumora izdvajaju se katkada kao podskupina, zbog lakšeg prepoznavanja uloge nasljeđa ili zbog ispoljavanja bolesti u okviru karakterističnih sindroma, tzv. nasljedni ili hereditarni tumori (u užem smislu) ili sindromi. Predisponirani pojedinci u slučaju pojedinih hereditarnih sindroma i/ili obiteljskih tumora mogu imati koristi od rane dijagnoze, odnosno na vrijeme započetog liječenja.^{1,5,9,10}

Pretpostavlja se da su neki geni vezani uz nasljednu sklonost razvoju karcinoma prostate, iako brojnim studijama nije dokazana njihova povezanost s "jasnim" obiteljskim tumorima jer se mutacije tih gena nalaze i u sporadičnom, nenastavnom karcinomu prostate. Takvi su npr. sljedeći geni: ELAC2, RNASEL, MSR1, NBS1, i CHEK2. Funkcija ELAC2 nije jasno definirana, RNASEL i MSR1 sudjeluju u odgovoru stanice domaćina na gene virusa i bakterija, a NBS1 i CHEK2 su važni u kontroli staničnog ciklusa.^{5,9,11}

U istraživanju i pronalaženju gena odgovornih ili potencijalno odgovornih za malignu transformaciju, invazivnost, metastaziranje i druge biološke karakteristike tumorskih stanica upotrebljavaju se razne metode. Tako citogenetske metode omogućuju pronalaženje kromosomskih anomalija (broja i strukture pojedinih kromosoma), što onda može olakšati traženje "suspektih" gena. Osnovni, "grubi" prikaz broja i strukture kromosoma daje standardni kariogram. Kvalitetnije informacije daju tzv. *in situ* hibridizacijske metode, koje se temelje na hibridizaciji probe (dio DNA poznate sekvence) sa specifičnom sekvencom na kromosomu i na kasnijoj vizualizaciji te hibridizacije. Primjeri hibridizacijskih metoda u citogenetici su fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH, prema engl. *fluorescence in situ hybridization*) i komparativna genomska hibridizacija (CGH, prema engl. *comparative genomic hybridization*). Druge metode usmjerene su na pronalaženje molekularnih anomalija u pojedinim genima, činiteljima rasta, hormonima i njihovih receptorima. Primjerice, uporaba restrikcijskih enzima (DNA endonukleaze) omogućuje "kontrolirano" cijepanje molekula DNA, čime se onda dobiju fragmenti molekula DNA pogodni za daljnje kloniranje i analizu. Uporaba "proba" omogućuje otkrivanje traženog gena (a time i njegovu izolaciju) u fragmentima DNA. Nadalje, specifičnu amplifikaciju pojedinog gena ili dijela molekule DNA omogućuje metoda polimerazne lančane reakcije (PCR, engl. *polymerase chain reaction*), također uz uporabu specifičnih proba (engl. *primera*).¹²⁻¹⁴

Najnovija metoda istraživanja genetskih promjena je sitnoprostorna analiza DNA (engl. *DNA micro-array*) koja u kratkom vremenu može analizirati stotine gena. Takva analiza može biti ne samo od dijagnostičke vrijednosti u otkrivanju predispozicije ili manifestnog karcinoma već može poslužiti i kao prediktivni i prognostički čimbenik. Osim toga, daljnjim istraživanjima moći će se na taj način pronaći precizni i specifični ciljevi buduće genske terapije. Neki od gena koji mogu biti prekomjerno izraženi (engl. *over-expressed*) u karcinomu prostate, a čija je izražajnost povezana s prognozom bolesnika, su npr. hepsin (određuje transmembransku serin proteazu) i PIM1 (kodira protein kinazu).^{5,15}

Kao rezultat aktivacije gena najčešće nastaje protein kao gotov proizvod ili kao enzim uključen u daljnje biološke procese. Stoga je i nastala ideja da bi se različita genetska struktura uzrokovana malignom transformacijom kao i odgovor organizma na karcinom mogli manifestirati i različitim "genetskim proizvodima", tj. različitim "proteinским profilom", koji bi u ovom slučaju poslužio

kao biomarker. U tu svrhu se koriste posebne metode kao npr. SELDI (engl. *protein biochip surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry*). Tako je otkriven protein vezan uz rani razvoj karcinoma prostate nazvan čimbenik diferencijacije rasta 15 (engl. *growth differentiation factor 15*),¹⁶ a brojni proteini prisutni u normalnim stanicama mogu nedostajati u stanicama raka (npr. NEDD8, kalponin i drugi).¹⁷

Kromosomske anomalije u stanica raka prostate

Analize upućuju vrlo često na kompleksne kromosomske anomalije. Neke od tih anomalija su vrlo vjerojatno nespecifične, dok one koje se ponavljano mogu naći upućuju na mogućnost smještaja nekih od gena odgovornih za tumorigenezu na zahvaćenim regijama kromosoma. Relativno "krupne" kromosomske anomalije mogu se uočiti "standardnom" kariotipizacijom, dok submikroskopske promjene u smislu gubitka ili dobivanja manjeg dijela kromosoma otkrivaju *in situ* hibridizacijske metode. Aneuploidija je čest nalaz i može se zamijetiti u 66 do 100% neoplazmi prostate. Najčešće se zamjećuje aneuploidija kromosoma 7 i 8. Numeričke kromosomske aberacije koreliraju s progresijom raka prostate, agresivnijim ponašanjem tumora, nepovoljnom prognozom, odnosno s kraćim vremenom preživljavanja.^{1,5,9,18}

Analize onkogeni i tumor-supresorskih gena u raku prostate

Molekularne analize tumora usmjerene su ka traženju konkretnih gena u svezi tumorigeneze i drugih bioloških svojstava kao metastazibilnosti, hormonske neovisnosti i sličnih.

U analizama raka prostate lociran je do sada, ali ne i izoliran ili okarakteriziran, samo jedan gen, i to gen za nasljedni rak prostate 1 (HPC1, prema engl. *hereditary prostate cancer 1 gene*). Nalazi se na dugom kraku kromosoma 1 (1q24-25). Familijarno grupiranje raka prostate može se uočiti u oko 20% oboljelih od raka prostate. Segregacijske analize upućuju na najmanje jedan dominantni alel. U slučaju HPC1 izgleda da je nasljeđivanje tog autosomalno dominantnog alela odgovorno za 5 do 10% slučajeva raka prostate, odnosno za 45% raka prostate u muškaraca mlađih od 45 godina.^{1,5,9,11,18}

Drugi molekularni istraživački pristupi kreću od analize uključenosti onkogeni i tumor supresorskih gena nadenih u drugih neoplazmi. Kako su ti geni okarakterizirani u drugih neoplazmi, postoje odgovarajuće probe za njihovu izolaciju i analizu, pa je tako istraživana njihova uloga i u raku prostate.^{1,5,9,11}

Od onkogeni istraživani su myc, erbB2 (HER-2/neu) i ras. Iako se mutacije gena myc, erbB2 i ras mogu naći u staničnim linijama raka prostate koje su prilagođene za rast *in vitro*, nema sigurnih dokaza o postojanju ili važnosti tih onkogeni u biopsijskim uzorcima raka prostate. Od ostalih onkogeni za spomenuti su bcl-2, STAT, c-Kit/tyrosine kinase receptor i drugi.^{1,5,9,11}

Od tumor-supresorskih gena kod raka prostate istraživani su u zadnje vrijeme gen za glutation transferazu (GSTP-1), fostazata i tenzin homologni gen (PTEN) i gen N1B (p27). Glutation transferaza je važna za detoksikaciju karcinogeni i oksidantni iz okoline. Inaktivacija GSTP-1 je najčešće uzrokovana hipermetilacijom promotorske regije gena, i to rano u progresiji karcinoma, pa je moguća njegova potencijalna primjena u ranoj dijagnostici karcinoma prostate u svrhu razlikovanja proliferativne inflamatorne atrofije (PIA) i intraepitelne neoplazije prostate (PIN). Hipermetilacija CpG otoka promotora gena se nalazi u >85% karcinoma prostate, ali ne i u normalnim stanicama. PTEN utječe na koncentraciju CDK (engl. *cyclin dependent kinase inhibitor*), a N1B (p27) inhibira fosfatidilinozitol 3'kinaza-protein-kinazu B, koja je važna za progresiju i preživljavanje stanice. Koncentracija PTEN je često reducirana, a osobito u karcinoma visokog gradusa ili stadija.^{5,18-20}

Istraživanje ovisnosti na androgene

Stanice karcinoma prostate najčešće posjeduju hormonske-androgene receptore, a muški spolni hormoni imaju važno djelovanje na rast stanica karcinoma i njegovu progresiju. Stoga u sistemskom liječenju pacijenata s uznapredovalim rakom prostate prevladavaju

postupci i lijekovi usmjereni ablaciji androgena. Ablacija androgena uzrokuje u hormonski ovisnih stanica njihovu programiranu smrt (apoptozu). Početni odgovor na ablaciju androgena opaža se u 70 do 80% bolesnika s uznapredovalim rakom prostate, ali vremenom dolazi do hormonske neovisnosti stanica raka prostate. Koja je molekularna osnova neovisnosti na androgene, ne zna se. Zamijećeno je da, primjerice, u hormonski neovisnim tumorskim stanicama može doći do dobijanja (amplifikacije) kromosomskog materijala u regiji 8q24 i/ili Xq. Smatra se da u slučaju dobijanja genetskog materijala dolazi do povećanja broja kopija nekog gena čiji umnoženi produkti omogućuju stanicama raka preživjeti u okolišu bez ili s vrlo malim količinama androgena. Spekulira se i o amplifikaciji (povećani broj molekula) ili mutaciji (stalna stimulacija neovisna o količini androgena izvan stanice) gena za androgeni receptor (lokus na Xq12). Od drugih gena koji su uključeni u androgenu stimulaciju stanica karcinoma prostate spominju se CYP17 (kodira citokrom P-450c17 α , enzim odgovoran za biosintezu testosterona) i SRD5A2 (kodira izozim 5 α -reduktaze, enzima važnog za pretvorbu testosterona u potentniji dihidrotestosteron).^{5,21}

Istraživanja molekula uključenih u interakcije stanica-stanica i stanica-međustanični matriks

Kako je ranije spomenuto, nastanak i razvoj karcinoma je dinamičan proces s nizom genetskih promjena, pa dok su jedni geni povezani s pojavom karcinoma odnosno njegovim histološkim gradusom i prognozom, drugi se geni mogu povezati s ostalim osobinama karcinoma kao što su međustanična adhezija, invazivnost i metastaziranje. Takvi geni odnosno njihovi proizvodi su npr. E-kadherini, integrini, C-CAM, KAI1/CD82 i CD44.^{18,23,24}

Od velike važnosti je i međudjelovanje stanica karcinoma i okolne strome, i to kako u smislu utjecaja hormona na diferencijaciju, tako i u smislu angiogeneze i metastaziranja. Utjecaj okoline na karcinogenezu je osobito važan u okviru kroničnih upalnih zbivanja, kada dolazi do zbirnog učinka već ranije spomenutih genetskih predispozicija, utjecaja okoline i stečenog imunološkog odgovora (SLIKA 1). Tako npr. mutacije već ranije spomenutih gena RNASEL i MSR1, zatim gena MnSOD i hOGG1 (koji su važni za zaštitu od štetnog utjecaja oksidanata), kao i polimorfizam TLR4 (koji određuje receptor važan u signalnom putu prirodne imunosti pri odgovoru na infekciju gram-negativnim bakterijama) povećavaju rizik od nastanka karcinoma prostate. S druge strane, upalne stanice proizvode brojne oksidanse koji mogu dovesti, osobito u kombinaciji s oksidansima iz okoline npr. iz hrane, do daljnjeg oštećenja genoma. To je u skladu s opažanjima da je snižen rizik od nastanka karcinoma prostate povezan s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova ili hrane bogate antioksidansima, dok je povećan rizik povezan sa spolno prenosivim bolestima, neovisno o vrsti bolesti. Stoga ne čudi da neki histopatolozi smatraju proliferativnu inflamatornu atrofiju (fokalne atrofične lezije povezane s kroničnom upalom i često pridružene fokusima PIN ili karcinoma prostate) prekurzorom PIN i karcinoma prostate. U područjima proliferativne inflamatorne atrofije mogu se naći genetske promjene istovjetne onima u PIN ili karcinomu prostate, ali također i promjene vezane uz stres (kao npr. visoke koncentracije GSTP1, ciklooksigenaze i dr.). Upalne stanice također proizvode i brojne čimbenike rasta, citokine i kemokine kao i različite proteinaze, npr. matriks-metaloproteinaze (MMP), i tako ne samo da utječu na karcinogenezu, već utječu i na rast, invazivnost i metastaziranje već nastalih stanica karcinoma.^{6,7,25-29}

Zaključak

Iz prikazanoga se može zaključiti da u stanica raka postoje brojna genska oštećenja, pri čemu se neka mogu naći u različitim fazama tumorogeneze, odnosno mogu biti u svezi progresije stanice kroz razne faze tumorogeneze. Najčešće se još uvijek ne zna o kojim se specifičnim genima radi. Stoga je dio istraživanja usmjeren izolaciji (kloniranju) tih gena, nakon čega je za očekivati bolju spoznaju i o njihovoj fiziološkoj funkciji. Nadalje, identifikacija specifičnih gena proširila bi vjerojatno mogućnosti rešetanja (skrininga) i

dijagnostike, a sa svrhom pronalaženja bolesnika u riziku ili još uvijek s lokaliziranim rakom prostate. Također, dobili bi se novi prognostički parametri, a moguće i geni i postupci za gensku terapiju. ■

LITERATURA

1. Juretić A. Molekularna genetika i biologija raka prostate. U: Šamija M, Orešić V, Solarić M i sur., ur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada, 2002; 19-25.
2. Jemal A i sur. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30.
3. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.
4. Frank SA, Nowak MA. Problems of somatic mutation and cancer. Bioessays 2004; 26:291-9.
5. Hughes C i sur. Molecular pathology of prostate cancer. J Clin Pathol 2005; 58:673-84.
6. Nelson WG i sur. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol 2004; 172:6-12.
7. de Visser KE, Coussens LM. The interplay between innate and adaptive immunity regulates cancer development. Cancer Immunol Immunother 2005; 54:1143-52.
8. Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: The roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. Sem Cancer Biol 2005; u tisku.
9. Yu EY, Hahn WC. Genetic alterations in prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2005; 3:220-9.
10. Eberl MM i sur. Patients with a family history of cancer: identification and management. J Am Board Fam Pract 2005; 18:211-7.
11. Bott SR i sur. Molecular changes in prostatic cancer. Surg Oncol 2005; 14:91-104.
12. Crocker J. Demystified... Molecular pathology in oncology. Mol Pathol 2002; 55:337-47.
13. Brazier RM i sur. Molecular diagnostics. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2003; 279-93.
14. Ansell SM i sur. Primer on medical genomics. Part VI: Genomics and molecular genetics in clinical practice. Mayo Clin Proc 2003; 78:307-17.
15. Calvo A i sur. Prostate cancer and the genomic revolution: Advances using microarray analyses. Mutat Res. 2005; 576:66-79.
16. Cheung i sur. Protein profiling of microdissected prostate tissue links growth differentiation factor 15 to prostate carcinogenesis. Cancer Res 2004; 64:5929-33.
17. Meehan KL i sur. Proteomic analysis of normal and malignant prostate tissue to identify novel proteins lost in cancer. Prostate 2002; 50:54-6.
18. Porhka KP, Visakorpi T. Molecular mechanisms of prostate cancer. Eur Urol 2004; 45:683-91.
19. Yegnasubramanian S i sur. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. Cancer Res 2004; 64:1975-86.
20. Li L i sur. The emerging role of the PI3-K-Akt pathway in prostate cancer progression. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005; 8:108-18.
21. So A i sur. Mechanisms of androgen independence in prostate cancer. World J Urol 2005; 23:1-9.
22. Edwards J, Bartlett JM. The androgen receptor and signal-transduction pathways in hormone-refractory prostate cancer. Part 1: Modifications to the androgen receptor. BJU Int 2005; 95:1320-6.
23. Okegawa T i sur. The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy. Acta Biochim Pol 2004; 51:445-57.
24. Hirohashi S, Kanai Y. Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. Cancer Sci 2003; 94:575-81.
25. Condon MS. The role of the stromal microenvironment in prostate cancer. Semin Cancer Biol 2005; 15:132-7.
26. Cunha GR i sur. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. Differentiation. 2002; 70:473-85.
27. Risbridger GP i sur. Oestrogens and prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2003; 10:187-91.
28. Chung LW i sur. Molecular insights into prostate cancer progression: the missing link of tumor microenvironment. J Urol 2005; 173:10-20.
29. Hudolin T, Juretić A, Spagnoli GC, Pasini J, Bandic D, Heberer M, Kosicek M, Cacic M. Immunohistochemical expression of tumor antigens MAGE-A1, MAGE-A3/4, and NY-ESO-1 in cancerous and benign prostatic tissue. Prostate 2005; u tisku.