

Received: 2008.04.12
Accepted: 2009.05.26
Published: 2009.07.20

Stres oksydacyjny w procesach przerostu i kancerogenezy gruczołu sterczowego*

Oxidative stress in prostate hypertrophy and carcinogenesis

Waldemar M. Przybyszewski¹, Joanna Rzeszowska-Wolny^{1,2}

¹ Zakład Radiobiologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

² Instytut Automatyki, Śląski Uniwersytet Techniczny, Gliwice

Streszczenie

Procesy starzenia się organizmu w połączeniu z upośledzeniem równowagi oksydacyjno-redukcyjnej oraz infekcjami i stanem zapalnym stanowią uznane czynniki ryzyka procesów przerostowych i raka gruczołu sterczowego. Przewlekłe, objawowe i bezobjawowe stany zapalne gruczołu generują znacząco wysokie poziomy reaktywnych form tlenu, azotu i związków halogenowych. Wysoki poziom peroksydacji lipidów i niski poziom antyoksydantów obserwowano we krwi obwodowej pacjentów z rakiem gruczołu sterczowego, natomiast w mniejszym stopniu zmiany takie zaznaczały się we krwi pacjentów z chorobą przerostową. Sytuacja taka sprzyja powstawaniu oksydacyjnych modyfikacji genomu prowadzących do niestabilności genetycznej i powstawania mutacji, które mogą inicjować proces kancerogenezy. Wyniki badań doświadczalnych wykazały jednak, że uszkodzenia oksydacyjne genomu nie stanowią wystarczającego elementu do zapoczątkowania procesu kancerogenezy. Szczególnie podatne na działanie reaktywnych form tlenu, azotu, produktów peroksydacji wydają się pozagenetyczne mechanizmy regulujące aktywność genomu. Zaobserwowano, że charakterystyczną nieprawidłowością, pojawiającą się w ponad 90% analizowanych przypadków raka gruczołu sterczowego jest stan „wyciszenia” aktywności genu *GSTP1* kodującego uczestniczącą w mechanizmach detoksyfikacyjnych, transferazę glutationową. Obecność przewlekłych stanów zapalnych koreluje ze stanami łagodnego przerostu, natomiast takiej zależności nie obserwowano w gruczole z ogniskami rakowymi. Udział infekcji i zapalenia w zapoczątkowaniu przerostu, który może inicjować wczesne etapy kancerogenezy gruczołu sterczowego sugeruje zastosowanie metod zapobiegawczych i terapeutycznych skupiających się na przeciwdziałaniu oksydacyjnym uszkodzeniom genomu, w warunkach stresu oksydacyjno-nitrozacyjno-halogenacyjnego, przez stosowanie: antyoksydantów, steroidów roślinnych, antybiotyków oraz leków przeciwzapalnych. W leczeniu raka gruczołu sterczowego podejmowane są również próby przeciwdziałania zmianom epigenetycznym obserwowanym w zmienionej nowotworowo tkance, głównie zmianom metylacji DNA z zastosowaniem nukleozydowych i nie-nukleozydowych związków analogowych oraz z udziałem leków modyfikujących aktywność białek chromatynowych.

Słowa kluczowe:

reaktywne formy tlenu • reaktywne formy azotu • stres oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjny • peroksydacja lipidów • uszkodzenia oksydacyjne DNA • hiperhipometylacja DNA • mikroRNA

* Praca wykonana została w ramach projektu grantowego N401 157 32/3043.

Summary

Aging, significant impairment of the oxidation/reduction balance, infection, and inflammation are recognized risk factors of benign hyperplasia and prostate cancer. Chronic symptomatic and asymptomatic prostate inflammatory processes generate significantly elevated levels of reactive oxygen and nitrogen species, and halogenated compounds. Prostate cancer patients showed significantly higher lipid peroxidation and lower antioxidant levels in peripheral blood than healthy controls, whereas patients with prostate hyperplasia did not show such symptoms. Oxidative/nitrosative/halogenative stress causes DNA modifications leading to genome instability that may initiate carcinogenesis; however, it was shown that oxidative damage alone is not sufficient to initiate this process. Peroxidation products induced by reactive oxygen and nitrogen species seem to take part in epigenetic mechanisms regulating genome activity. One of the most common changes occurring in more than 90% of all analyzed prostate cancers is the silencing of *GSTP1* gene activity. The gene encodes glutathione transferase, an enzyme participating in detoxification processes. Prostate hyperplasia is often accompanied by chronic inflammation and such a relationship was not observed in prostate cancer. The participation of infection and inflammation in the development of hyperplasia is unquestionable and these factors probably also take part in initiating the early stages of prostate carcinogenesis. Thus it seems that therapeutic strategies that prevent genome oxidative damage in situations involving oxidative/nitrosative/halogenative stress, i.e. use of antioxidants, plant steroids, antibiotics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, could help prevent carcinogenesis.

Key words: reactive oxygen species • reactive nitrogen species • oxidative/nitrosative/halogenative stress • lipid peroxidation • oxidative DNA damage • DNA hyper- and hypomethylation • microRNAs

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=891394>

Word count: 4706

Tables: –

Figures: 2

References: 106

Adres autora: dr Waldemar M. Przybyszewski, Zakład Radiobiologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-100 Gliwice; e-mail: wmp@io.gliwice.pl

WPROWADZENIE

W trakcie starzenia się organizmu stwierdza się postępujące gromadzenie uszkodzeń DNA w komórkach większości tkanek. Uważa się, że uszkodzenia takie związane z wiekiem są spowodowane przez nasilający się stan stresu oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjnego (oxidative/nitrosative/halogenative stress) będący konsekwencją zaniku fizjologicznej równowagi pro- i antyoksydacyjnych procesów w komórce. Jednym z elementów wpływających na przesunięcie równowagi w kierunku stanu prooksydacyjnego mogą być związane ze starzeniem się zakłócenia w funkcjonowaniu mitochondriów. Znaczącym źródłem reaktywnych form tlenowych, azotowych i związków halogenowych są również przewlekłe (objawowe i bezobjawowe), ale i ostre stany zapalne stanowiące podstawowe elementy dezorganizujące równowagę oksydacyjną w tkankach i narządach wewnętrznych. Głównym jednak źródłem generującym reaktywne formy tlenu w organizmie pozostaje tlenowy metabolizm. Wynikiem reakcji oksydo-redukcyjnych jest pojawienie się wielu aktywnych form o mniejszym lub większym potencjale toksycznym określanym mianem reaktywnych form tlenu (RFT) i reaktywnych form azotu (RFA). Powodują one oksydacyjne

modyfikacje DNA, a także peroksydację innych makromolekuł komórkowych [97]. Okresy półtrwania tych aktywnych form w roztworach wodnych różnią się znacząco i wynoszą od mniej niż 1 nanosekunda do kilkunastu godzin. Są one składnikami nie tylko międzykomórkowych i wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, ale klasyfikuje się je również jako grupę czynników o charakterze kancerogennym. Charakterystyczną cechą zmiany nowotworowej, obserwowaną zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, jest utrzymujący się wysoki poziom RFT i RFA oraz trwały stan stresu oksydacyjnego w porównaniu z otaczającymi tkankami. Takim procesom sprzyja m.in. nieprawidłowy system naczyniowy nowotworu, infiltracja makrofagów oraz glikoliza [41]. Stan taki sprzyja rosnącej niestabilności genetycznej, powstawaniu fenotypu „złośliwego” i jego ustrojowej ekspansji.

OKSYDACYJNE USZKODZENIA GENOMU

Chemiczna modyfikacja materiału genetycznego przez RFT stanowi pierwszy etap w procesie mutagenyzy i kancerogenyzy. Jak dotąd, określono ponad sto produktów powstających w wyniku oksydacji DNA. Oksydacyjne uszkodzenia DNA objawiają się m.in. pęknięciami pojedynczej

(SSBs) i podwójnej (DSBs) nici, pojawianiem się miejsc apurynowych i apirymidynowych, uszkodzeniem pojedynczej zasady oraz tworzeniem się różnego typu adduktów [41,64,96,98]. Uszkodzenia DNA mogą powodować zmiany w procesie transkrypcji, błędy replikacyjne, indukcję szlaków transdukcji sygnału oraz niestabilność genomu, co leży u podstaw kancerogenezy [16]. Bezpośredni oksydacyjny atak RFT na DNA wywołuje całą serię uszkodzeń w tym modyfikację zasad. Zachodzące reakcje chemiczne generują różnorodnie zmodyfikowane zasady azotowe wchodzące w skład nukleotydów. Wolnorodnikowa modyfikacja puryn (adenina, guanina) prowadzi do powstawania dwuwartościowych 8-oksylowych (8-oxyl) związków pochodnych przekształcanych następnie do silnie mutagennych 8-hydroksylowo (8-OH) zmienionych zasad (8-OH-Ade i 8-OH-Gua) lub umiarkowanie toksycznych formamidopirymidyn (FapyAde i FapyGua) [64,98]. Zasady mogą być modyfikowane zarówno w występującej w komórkach puli nukleotydów, jak i w kwasach nukleinowych, a poziom 8-hydroksyguaniny (8-OH-G) jest uznawany za biologiczny marker natężenia stresu oksydacyjnego [28,64]. Związek ten może podlegać keto-enolowej reakcji tautomerizacji, dlatego też 8-OH-G jest często określana mianem 8-oksoguanina lub 8-okso-G. Sugeruje się, że rodnik hydroksylowy ($\cdot\text{OH}$) indukujący uszkodzenia zasad w nukleotydach purynowych przyczynia się do zapoczątkowania procesu nowotworzenia, jakkolwiek etiologia zjawiska pozostaje niepewna. Obecność nukleotydu ze zmodyfikowaną guaniną może prowadzić do transwersji G: C \rightarrow T: A, a podwyższony poziom 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny w moczu jest uważany za objaw stresu oksydacyjnego. Dokładne omówienie mechanizmów mutagenyzy z udziałem tego uszkodzenia można znaleźć w artykułach przeglądowych [28,44]. Zasady pirymidynowe również podlegają modyfikacjom, a wynikiem reakcji tyminy i cytozyny z reaktywnymi formami tlenu są m.in. dihydrotymina, 5-hydroksycytozyna, 5-hydroksymetylouracyl. Jednym z produktów utleniania lipidów komórkowych jest dialdehyd malonowy (MDA), który także może reagować z DNA tworząc addukty z zasadami azotowymi [66,75]. Inne końcowe produkty peroksydacji lipidów, takie jak: aldehyd akrylowy, aldehyd krotonowy, 4-hydroksynonenal (4HNE) tworzą addukty propanowe z guanozyną [11,75]. Reaktywne formy azotu, m.in. nadtlenoazotyny (ONOO $^-$) i tlenek azotu (NO) również uszkadzają DNA. Wynikiem reakcji nadtlenoazotynu z guaniną jest 8-nitroguanina przyczyniająca się do powstania transwersji G: C \rightarrow T: A. Należy podkreślić, że taki addukt jest mało stabilny w DNA w przeciwieństwie do jego trwałości w RNA [15].

Pojawiające się w stanach zapalnych makrofagi wytwarzają nitrozoperoksywęglan (ONOOCO $_2^-$), który również przyczynia się do powstawania uszkodzeń DNA. W reakcji homolizy wiązania O—O w cząsteczce nitrozoperoksywęglanu powstaje rodnik węglanowy [CO $_3^{\cdot-}$] łącznie z mało aktywnym chemicznie rodnikiem nitrowym [NO $_2^{\cdot}$]. Wykazano, że guanina charakteryzuje się wyjątkowym powinowactwem chemicznym do aktywnego rodnika węglanowego tworząc z nim addukty [21].

Infekcja i stany zapalne pobudzają komórki systemu immunologicznego do wydzielania wielu enzymów, m.in. mieloperoksydazy MPO (EC 1.11.1.7), oksydazy NAD(P)H (EC

1.6.3.1) czy syntazy tlenu azotu NOS (EC 1.14.13.39). Wynikiem reakcji enzymatycznych katalizowanych przez te enzymy jest pojawienie się aktywnych form tlenu i azotu, takich jak: anion ponadtlenowy (O $_2^{\cdot-}$), NO, nadtlenoazotyn (ONOO) oraz kwasów halogenowych: podchloraowego (HOCl) i podbromawego (HOBr). Analiza produktów reakcji DNA i RNA, wyizolowanych z komórek, które były inkubowane *in vitro* z kwasem podchloraowym, wykazała obecność chlorowcowych modyfikacji zasad w DNA, takich jak 5-chloro-2'-deoksytydyna (5-ClCyd), 8-chloro-2'-deoksyguanozyna (8-ClGua), 8-chloro-2'-deoksyadenozyna (8-ClAdo) oraz chlorowcowe modyfikacje zasad w RNA jak 5-chlorocytydyna (5-ClCyd), 8-chloroguanozyna (8-ClGua), 8-chloroadenozyna (8-ClAdo) [5]. Końcowym efektem toksycznym jest nie tylko bakterio-bójcze działanie reakcji utleniania, nitrowania, chlorowania i bromowania, ale również uszkodzenie struktury oraz upośledzenie funkcji makromolekuł komórkowych, które może zapoczątkować różne procesy patologiczne.

ZMIANY W DNA MITOCHONDRIALNYM

Poza intensywnie badaną rolą uszkodzeń oksydacyjnych jądrowego DNA (nDNA) leżących prawdopodobnie u podstaw kancerogenezy, zwraca się uwagę na udział oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjnych uszkodzeń mitochondrialnego DNA (mtDNA) w tym procesie. Uważa się, że mtDNA jest bardziej podatny na peroksydację w porównaniu z jądrowym DNA (nDNA) m.in. dlatego, że tworzy kompleksy z innymi niż histony białkami, a dodatkowo – mitochondria charakteryzuje ograniczona wydolność naprawy przez wycięcie nukleotydu (nucleotide excision repair – NER) [37]. DNA zawarty w mitochondriach wydaje się szczególnie eksponowany na uszkodzenia oksydacyjne ze względu na bezpośrednie sąsiedztwo z metabolicznym szlakiem fosforylacji oksydacyjnej, jednak mutacje typu T \rightarrow C oraz G \rightarrow A nie pojawiają się w znaczących ilościach w DNA mitochondrialnym [39]. Analiza mutacji w mtDNA wyizolowanym z biopsji gruczolakoraka stercza, proliferacyjno-zapalnej zmiany przedrakowej (prostatic intraepithelial neoplasia – PIN) oraz z osocza i moczu wykazała, że mutacje w mtDNA są stosunkowo rzadkie w raku stercza. Obecność mutacji w mtDNA wyizolowanym z tkanki o histologicznym utkaniu charakterystycznym dla PIN sugerowałoby, że mutacje takie tworzą się prawdopodobnie na wczesnych etapach kancerogenezy [39]. W rakach stercza obserwowano znaczący wzrost liczby mutacji w mitochondrialnym genie *COI* kodującym podjednostkę I enzymu oksydazy cytochromowej (EC 1.9.3.1), które upośledzały proces fosforylacji oksydacyjnej i prowadziły do wzrostu poziomu RFT. Cytoplazmatyczny transfer mitochondrialnego DNA zawierającego mutację w genie *ATP6*, która powoduje podobne skutki do komórek raka stercza linii PC3 przeszczepionych następnie nagim myszom ujawniły znacznie szybszy wzrost indukowanych guzów nowotworowych i wyższy poziom RFT [69]. Tak więc mutacje somatyczne w DNA mitochondrialnym mogą wytwarzać środowisko sprzyjające bardziej agresywnym postaciom nowotworów. Szacuje się, że każde mitochondrium znajdujące się w komórce zawiera 2–10 kopii genomu, komórka z kolei zawiera 200–2000 mitochondriów. Taka liczba kopii mtDNA w sposób znaczący podnosi tolerancję na oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjne uszkodzenia mitochondrialnego genomu. Zaburzenie integralności mtDNA

przejawia się zakłóceniem równowagi bioenergetycznej, co znajduje swój wyraz w zaniku metabolizmu oksydacyjnego na rzecz procesów glikolizy beztlenowej, a to stanowi zmienną cechę charakterystyczną agresywnych, szybko rosnących nowotworów [71]. Mutacje w mtDNA komórek rakowych mogą sprzyjać pojawieniu się oporności nowotworu na terapię oraz przyczyniać się do wzrostu agresywności nowotworu, co wiąże się z niepomysłnym rokowaniem. Sprzyjające procesowi nowotworzenia warunki mogą również zaistnieć wskutek przemieszczenia się fragmentów zmutowanego mtDNA do jądra komórkowego oraz ich włączenia w nDNA, co podobnie jak elementy transpozycyjne może powodować modyfikacje genu jądrowego [19].

ZMIANY EPIGENETYCZNE

Komórki raka stercza, podobnie jak inne komórki rakowe charakteryzują się swoistym fenotypem: nieprawidłowej proliferacji, niezależności od apoptozy, inwazji tkankowej, zdolności naczyniotwórczej, niezależności immunologicznej, przerzutowania. Niektóre z tych nieprawidłowości, są wynikiem zmian mutacyjnych sekwencji DNA, inne są skutkiem działania mechanizmów epigenetycznych, którymi mogą być m.in. zmiany metylacji DNA, procesy remodelowania chromatyny, modyfikacje białek histonowych oraz zmiany w ekspresji mikro-RNA. Epigenetyczne mechanizmy regulacyjne wydają się szczególnie podatne na wpływy środowiska wewnątrz- i pozakomórkowego w tym stres oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjny stanowiący następstwo nie tylko ostrego, ale głównie przewlekłego stanu zapalnego. Niektóre z genów „wyciszonych” przez mechanizmy epigenetyczne zostały już zidentyfikowane. Zaowocowało to z jednej strony serią nowych molekularnych biomarkerów raka stercza, a z drugiej poszerzyło znajomość etiologii tego schorzenia [26,49,59].

Ujawniono, że genem „wyciszonym” przez nadmierną metylację skupionego „wyspowo” dinukleotydu CpG w raku stercza jest gen *GSTP1* kodujący enzym transferazę S glutationu (EC 2.5.1.18) klasy π . Enzym ten uczestniczy w metabolizmie docierających z otoczenia i powstających w wyniku stresu oksydacyjnego substancji toksycznych. Takie zjawisko „wyciszenia” genu *GSTP1* (zanik ekspresji) wydaje się najbardziej powszechną nieprawidłowością obserwowaną w ponad 90% przypadków raka stercza [53]. Przejawia się ono wcześniej i z większą częstotliwością aniżeli uszkodzenia innych genów włączając w to opisaną przez Tomlinsa i wsp. [93] fuzję między klasami genów *TMPRSS2* i *ETS* pojawiającą się w trakcie rozwoju raka stercza [58,92,93]. Zanik ekspresji enzymu GST klasy π sprzyja wzrostowi uszkodzeń genomu komórek nabłonka gruczołowego stercza przez oksydacyjno-nitrozacyjno-halogenacyjne związki toksyczne stanu zapalnego, ale również i składniki codziennej diety, stanowiące uznane czynniki ryzyka raka gruczołu sterczowego [14,23,58]. Nie obserwuje się zjawiska hipermetylacji wyspowego dinukleotydu CpG w genie *GSTP1* prawidłowych komórek nabłonkowych gruczołu sterczowego ani też w innych komórkach prawidłowych [56]. Pojawia się ono natomiast – jako pierwszy sygnał zmiany histopatologicznej określonej mianem zaniku proliferacyjno-zapalnego (proliferative inflammatory atrophy – PIA), które uznaje się za najwcześniejszy wskaźnik zmieniającej się cytologicznej

architektury tkanki poprzedzającej zmianę rakową [23]. Epigenetyczne „wyciszenie” ekspresji genu *GSTP1* obserwuje się nie tylko w zmianach histopatologicznych określanych jako PIN, ale również i zmianach poprzedzających raka stercza i w raku stercza [25]. Obserwacja, że hipermetylacja niektórych fragmentów DNA jest charakterystyczna dla komórek raka stercza i obecna w PIN sugeruje, że przewlekłe oraz nawracające stany zapalne gruczołu sterczowego mogą odgrywać rolę w pojawieniu się nowego wzoru nieprawidłowej metylacji DNA. Eksperymenty *in vitro* na komórkach Jurkat i makrofagach wykazały, że indukcja syntazy tlenu przez interleukinę 1 beta może powodować metylację niektórych genów i wyciszenie ekspresji m.in. z genów *FMRI* i *HPRT* [33]. Aktywowane makrofagi zawierające indukowane formy syntazy tlenu azotu (iNOS) są mikroskopowo obserwowane w bliskim sąsiedztwie zmian PIA w tkance ludzkiego stercza. Z opublikowanych badań wynika, że wzmocniona metylacja wysp CpG odbywa się w dwóch fazach: pierwsza faza to zmiany poprzedzające raka stercza czyli zmiany w genomie zapoczątkowujące przekształcenie rakowe i druga faza – już w komórkach przekształconych, czyli zmiany w genomie prowadzące do ujawnienia się fenotypu „złośliwego”. Hipermetylację wysp CpG w genach: *GSTP1*, *APC*, *RASSF1a*, *COX2* oraz *MDR1* znajdowano w większości miejscowo zaawansowanych oraz przerzutujących raków stercza. Hipermetylacja genów *ERalfa*, *hMLH1* i *p14/INK4a* pojawia się rzadko w rakach pierwotnych, a powszechnie w złośliwych rakach przerzutujących. Pośmiertne badania profilu hipermetylacji dinukleotydu CpG w raku stercza ujawniły, że geny „wyciszone” mechanizmem epigenetycznym były wielokrotnie bardziej zróżnicowane w badanych przypadkach aniżeli w miejscach gruczołu, z których pobierano wycinki do badań. Dostarczyło to dowodu, że hipermetylacja pojawia się zanim nastąpi rozwój komórek rakowych i rozszew do miejsc przerzutowania [102]. Analizowano poziom metylacji genów *GSTP1*, *RARB2*, *CD44* w komórkach nabłonka gruczołowego i komórkach tkanki łącznej podstawnej doszczętnie prostatektomizowanych gruczołów sterczowych z powodu ograniczonych zmian rakowych lub stanu przerostu. Wyniki takiej analizy wykazały znaczącą metylację tych genów w komórkach nabłonkowych i komórkach tkanki łącznej oraz błony podstawnej w zmianie rakowej i sąsiadujących z nią w obszarach, w tym ostatnim przypadku gen *CD44* nie wykazywał podwyższonego poziomu metylacji. W komórkach nabłonka gruczołowego i komórkach tkanki łącznej podstawnej łagodnej zmiany przerostowej nie obserwowano podwyższonego poziomu metylacji w promotorach tych genów [32]. Wskazuje to na możliwość postępującej metylacji genów w komórkach prawidłowych tkanek otaczających nowotwór, co prawdopodobnie warunkuje dalszą gruczołową progresję i ekspansję zmiany złośliwej. Podwyższony poziom metylacji obserwowano także w genach *APC*, *MDR1*, *GPX 3* i *14-3-3* sigma [26]. W komórkach raka stercza hipermetylacja wysp CpG wydaje się częstszym zjawiskiem niż zmiany genetyczne w postaci mutacji punktowych, delecji czy translokacji [9].

W komórkach raka stercza obserwowano również hipometylację DNA, ale tego zjawiska nie badano tak intensywnie jak hipermetylacji. Wyniki analiz całkowitego poziomu 5-mC w DNA sugerowały, że hipometylacja pojawia się rzadko w fazie pierwotnego raka stercza, natomiast jest

bardziej powszechna w fazie przerzutującego raka stercza. Badania ujawniły obniżony stopień metylacji CpG w sekwencji LINE-1 w 53% wszystkich analizowanych przypadków raka stercza. Hipometylacja LINE-1 obserwowana była w 67% przypadków z przerzutami do węzłów chłonnych, a tylko w 8% przypadków bez przerzutowania do węzłów chłonnych [81]. W wielu przypadkach stan hipermetylacji pewnych genów występował w tym samym czasie co hipometylacja sekwencji LINE-1. Analiza stanu metylacji „wysp” CpG w genach: *GSTP1*, *RARBeta2*, *RASSF1a*, i *APC* raków stercza ujawniła, że hipermetylacja tych genów wyprzedza hipometylację sekwencji LINE-1, która przezwyciężenie jest wykrywana w zmianach rakowych o wyższym stopniu zróżnicowania histologicznego oraz zaawansowania klinicznego [29]. W komórkach raka stercza porównywano poziom hipometylacji sekwencji LINE-1 i aberracje chromosomowe występujące w DNA. Wykazano silną korelację między stanem hipometylacji w sekwencjach LINE-1 a występowaniem niestabilności genetycznej, zwłaszcza aberracji chromosomu 8 [83]. Hipometylacja dinukleotydu CpG uznano za jeden z czynników promujących rozwój raka w wyniku niewłaściwej aktywacji lub regulacji genów, zwiększonej rekombinacji i/lub odblokowywania retrowirusów endogennych. Hipometylacja może prowadzić również do zniesienia bloku transkrypcyjnego w genach wyciszanych w wyniku imprintingu w trakcie gametogenezy. Zagadnienie to omówiono w pracy [26].

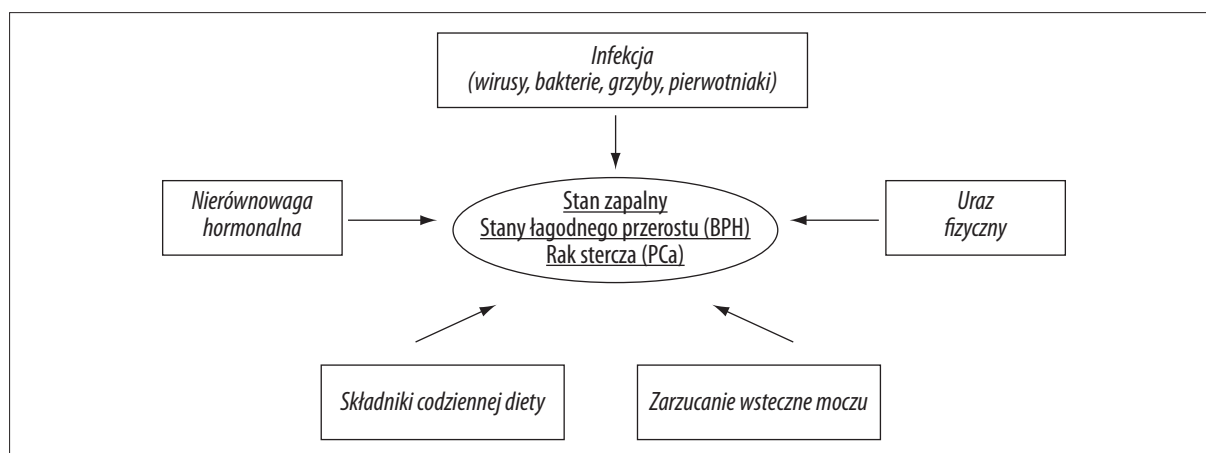
Oprócz zmian w poziomie metylacji wysp CpG stanem nowotworowym towarzyszają często inne zmiany pozagenetyczne, w tym modyfikacje histonów polegające na odłączaniu lub dołączaniu chemicznych grup funkcyjnych, m.in.: acetylowych, metylowych czy ubikwityny [38]. Zaobserwowano, że wzmożone reakcje acetylacji i metylacji histonów H3 i H4 można łączyć z ryzykiem wznowy raka stercza [82]. Innym pozagenetycznym mechanizmem, który może zmieniać profil ekspresji genów i prowadzić do procesów patologicznych może być wyciszenie z udziałem mikro-RNA. Mikro-RNA (miRNA) są krótkimi cząsteczkami 20–22 nukleotydowymi sekwencjami RNA, które wiążąc się do komplementarnych do siebie sekwencji nukleotydowych w mRNA, powodują wiązanie do tego mRNA kompleksu wyciszającego (RNA induced silencing complex – RISC) co powoduje zahamowanie procesu translacji, a także promowanie rozpadu RNA i stanowi ważny element potranskrypcyjnej regulacji ekspresji genów [68,72,74,85]. Zastosowanie techniki mikromacierzowej do analizy ekspresji miRNA uzyskanego z tkanek doszczętnie prostatektomizowanych gruczołów sterczowych z powodu raka i łagodnego przerostu, wykazało obniżoną ekspresję miRNA w stanie miejscowo zaawansowanego raka stercza w porównaniu ze stanem łagodnego przerostu. Obniżenie ekspresji obejmowało nie tylko miRNA komplementarne do sekwencji mRNA białek, których poziom jest podwyższony w raku stercza, tj. RAS, E2F2, BCL-2, MCL-1, ale również i setki innych miRNA. Badania ujawniły statystycznie znamienne obniżenie ekspresji miRNA w miejscowo zaawansowanym raku stercza w porównaniu ze stanem łagodnego przerostu [68]. Krótkałańcuchowe miRNA mogą spełniać rolę zarówno elementu supresorowego, jak i onkogenów promujących rozwój nowotworu. Zanik ekspresji miRNA może stanowić wskaźnik predykcyjny, określający dynamikę przekształcenia nowotworowego oraz rozwoju nowotworu. Zmiany w ekspresji miRNA wydają się zależ-

ne od stanu biochemiczno-fizjologicznego komórki, w tym prawdopodobnie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej środowiska wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego. Wykazano, że stłumienie sterczowych, onkogennych miRNA (mir-20, mir-125b i mir221/222) przez swoistą sekwencję anty-miRNA powodowało w warunkach *in vitro* zanik potencjału proliferacyjnego komórek raka stercza linii PC3, LNCaP, 22Rv1 [30,86,89].

Rozsiew zmiany rakowej poza gruczoł sterczowy odbywa się przez naciekanie włóknisto-mięśniowej kapsuły rzekomej stercza, pęcherzyków nasiennych oraz miejscowo wzdłuż wiązek neuronaczyniowych [3]. Wewnątrzsterczowy naciek zmiany rakowej na onerwie pozwala na rozsiew raka wzdłuż szlaków najmniejszego oporu. Analiza mikromacierzowa miRNA wyizolowanych z 57 prób tkanek rakowych gruczolakoraka stercza, połączona z hierarchiczną analizą klasteryzacyjną, pozwoliła ustanowić dwa główne klastry z odmienną ekspresją miRNA. Jeden klasteryzacji tworzyły miRNA wyizolowane ze zmian rakowych nienaciekających onerwia z podgrupą miRNA wyizolowanych ze zmian rakowych naciekających onerwie. Drugi klasteryzacji zawierał miRNA wyizolowane ze zmian rakowych naciekających onerwie, które sytuowały się w górnych granicach skali zaawansowania histologicznego i cechowały się pozasterczowym rozsiewem. Analiza transkryptów regulowanych przez miRNA o zmienionej ekspresji wykazała, że większość kodowanych przez nie białek charakteryzowała się mitochondrialnym umiejscowieniem i była powiązana z komórkowymi procesami metabolicznymi [74]. We krwi obwodowej można wykryć stabilne miRNA pochodzące z różnych, m.in. rakowych komórek, które mogą posłużyć jako biomarkery procesu nowotworowego gruczołu sterczowego. Przykładem może być oznaczenie poziomu miRNA-141 w osoczu lub surowicy pozwalające na rozróżnienie mężczyzn z rakiem gruczołu sterczowego od mężczyzn bez raka, stanowiących grupę kontrolną [55]. Sygnalizowane zagadnienia omówiono dokładniej w wielu pracach [30,55,68,72,74,85,86,89].

STAN ZAPALNY GRUCZOŁU STERCZOWEGO (PROSTATITIS)

Przewlekłe zapalenie stercza (chronic prostatitis – CP), przewlekły miedniczny zespół bólowy (chronic pelvic pain syndrom – CPPS), ból gruczołu sterczowego (prostatodynia) pozostają dosyć zagadkową przypadłością, która dotyka mężczyzn w każdym wieku i charakteryzuje się głównie odczuwaniem miednicznych dolegliwości bólowych o różnym stopniu nasilenia [60,61,100]. W większości badanych przypadków, główną przyczyną sprawczą obecności takiego stanu pozostaje nieustalona. Należy podkreślić, że zapalenie pozostaje zasadniczym składnikiem zespołu bólowego, a główną molekułą pośredniczącą w tym procesie okazał się rodnikowy anion nadadtlenowy (O_2^-) [79,99]. Zaobserwowano podwyższony poziom stanu stresu oksydacyjnego, obniżoną wydolność antyoksydacyjną, wzrost ekspresji genu oksygenazy hemowej *HO-1* oraz granzy mu B stanowiącego marker aktywności cytotoksycznych komórek T w płynie sterczowym mężczyzn z zespołem CPPS [84]. Panuje pogląd, że stan zapalny stercza jest powodowany tymi samymi szczepami wirusów, bakterii, grzybów czy pierwotniaków, którym przypisuje się infekcje układu moczowego. Za główne mikroorganizmy powodujące ostre i przewlekłe stany zapalne uważa się bak-



Ryc. 1. Czynniki ryzyka stanów patologicznych gruczołu sterczowego

terie *E.coli* z towarzyszącymi jej innymi Gram-ujemnymi patogenami [50,62]. Wskazuje się również na wirusy mogące zasiedlać gruczoł sterczowy. Analiza gruczołowych biopsji oraz moczu z zastosowaniem metody PCR i techniki hybrydyzacji *in situ*, ujawniły obecność sekwencji wirusowego DNA brodawczaka oraz polyoma (hPy) [105]. Białka i/lub kwasy nukleinowe wirusa HCMV wykryto we wszystkich badanych biopsjach stercza charakteryzujących się histopatologicznie określoną śród nabłonkową neoplazją [80]. Zastosowanie nowoczesnych technik badawczych, tj. immunocytochemii, mikroskopii elektronicznej, metody PCR w celu wykrycia bakterii lub pozostałości bakteryjnych w tkance stercza wykazało, że u większości mężczyzn cierpiących na przewlekły stan zapalny gruczołu sterczowego przyczyna takiego stanu rzeczy jest natury mikrobiologicznej [46]. Wprowadzenie techniki PCR, która pozwala wykryć sekwencje bakteryjnego DNA reprezentującego określony patogen, do wykrywania bakterii w płynie sterczowym ujawniło, że stany oceniane metodami konwencjonalnymi jako jałowe, jałowymi w rzeczywistości nie są [34]. Przewlekły stan zapalny pozostaje stałym, wydajnym źródłem generującym stres oksydacyjny/nitrozacyjny/halogenacyjny niszczący nacieczoną tkankę. Metabolizm makrofagów dostarcza RFT, RFA i związków halogenowych. Przewlekłe infekcje i stany zapalne pojawiające się w trakcie starzenia się organizmu prowadzą do wzmożonego powstawania RFT, RFA i oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjnego uszkodzenia tkanki, co sprzyja tkankowym i narządowym procesom zwyrodnieniowym – w tym i gruczołu sterczowego [78].

STAN ŁAGODNEGO PRZEROSTU GRUCZOŁU STERCZOWEGO A STRES OKSYDACYJNY

Stany przerostu (BPH) i powiększenia (BPE) gruczołu sterczowego często współistnieją ze stanem zapalnym, co wykazały wyniki badań histopatologicznych, a dotyczy to 40–90% wszystkich zbadanych przypadków. Wyniki badań doświadczalnych wykazały, że po 12 tygodniach od zapoczątkowania zakażenia gruczołu sterczowego bakteriami *E. coli* i ustaleniu się przewlekłego stanu zapalnego ujawniał się mikroskopowo obserwowany przerost i dysplazja stercza w połączeniu z cytochemicznie dodatnim wybarwieniem jąder komórkowych na obecność 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8-OHdG), produktu oksydacyjnego

uszkodzenia DNA [27]. Badania poziomu oksydacyjnie uszkodzonych zasad w DNA wyizolowanym z komórek prostatektomizowanych gruczołów sterczowych mężczyzn z chorobą przerostową oraz prawidłowej tkanki stercza wykazały wyższy poziom oksydacyjnie zmienionych zasad w stanie przerostu w porównaniu z tkanką prawidłową. Jednocześnie przeprowadzona analiza aktywności enzymów antyoksydacyjnych ujawniła współzależność obniżonego poziomu aktywności antyoksydacyjnej w przerostowej tkance i podwyższonego poziomu oksydacyjnie zmodyfikowanych zasad w DNA [65]. Ocena poziomu stężenia końcowego produktu peroksydacji lipidów dialdehydu malonowego – MDA w surowicy mężczyzn z przerostem gruczołu sterczowego wykazała nie tylko znamienne wyższe stężenie MDA u tych mężczyzn w porównaniu z grupą kontrolną ($2,12 \pm 0,44$ versus $0,97 \pm 0,30$ nmol/ml), ale również i pozytywną korelację poziomów glikoproteiny sterczowej – PSA i poziomu MDA [54]. Potencjalnie, rutynowe wyznaczanie poziomu MDA i stosunku PSA/MDA we krwi obwodowej mogłoby stanowić parametr pomocniczy w określaniu stopnia natężenia stanu stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u mężczyzn z przerostem gruczołu sterczowego [2,52]. Wzmoczonej peroksydacji lipidów w erytrocytach krwi obwodowej mężczyzn z przerostem gruczołu sterczowego towarzyszył znamienne obniżony poziom enzymów antyoksydacyjnych i pierwiastków śladowych Cu i Zn [4]. Stan zapalny gruczołu sterczowego pojawia się przeważnie u młodych mężczyzn i można go prawdopodobnie uznać za czynnik predykcyjny sygnalizujący możliwość pojawienia się choroby przerostowej stercza w wieku późniejszym [61]. Uważa się, że utrzymujący się stan zapalny prowokuje zarówno objawowe, jak i bezobjawowe stany włóknisto-mięśniowego przerostu gruczołu sterczowego [45,48,60]. Zastosowanie techniki mikromacierzowej do badania różnic profilu ekspresji genów wyizolowanych z tkanki strefy przejściowej (TZ) gruczołu sterczowego w przypadkach bezobjawowego i objawowego stanu przerostu ujawniło grupę 511 genów różnicujących oba stany [73]. Taka analiza pozwalała na właściwe rozróżnienie objawowego i bezobjawowego stanu łagodnego przerostu. Obserwowany charakterystyczny wzór ekspresji genów w komórkach gruczołu w stanie przerostu nie zmienił się jednak w zależności od wieku pacjentów w badanych grupach. Wyniki badań profilu ekspresji genów wykazały pewne cechy wspólne dla stanu objawowego przerostu,

połączonego ze zmianą rakową i raka gruczołu sterczowego [73]. Doświadczenia na modelu zwierzęcym ujawniły jednak zależność ekspresji genów nie tylko od wieku, poddanych badaniu szczurów, ale również i od anatomicznego uytuowania ogniskowych zmian hiperplastycznych w gruczole sterczowym [10]. Wyniki pośmiertnie wykonanych porównawczych badań histopatologicznych gruczołów sterczowych 167 mężczyzn wykazały statystycznie znaczącą zależność przewlekłego stanu zapalnego ze stanem łagodnego przerostu. Taką zależnością nie charakteryzowały się gruczoły z ogniskami rakowymi. Analiza porównawcza nie wykazała statystycznie znaczącego związku ostrego stanu zapalnego zarówno z łagodnym przerostem jak i rakiem gruczołu [22]. Wyniki badania immunohistochemicznego, indukowanej postaci enzymatycznej syntazy tlenu azotu (iNOS) w materiale biopsyjnym z gruczołów sterczowych w stanach: przerostu BPH, nieznacznego stopnia zaawansowania-PIN, znacznego stopnia zaawansowania-PIN, oraz raka stercza-PCa, wykazały dodatnią reakcję barwną w komórkach nabłonkowych i wydzielniczych nabłonka gruczołowego wszystkich badanych biopsji. Znacząco podwyższona intensywność reakcji immunohistochemicznej obserwowana była jednak w biopsjach raka stercza oraz stanach znacznego stopnia zaawansowania PIN, co sugeruje, że powstający w wyniku aktywności enzymu iNOS tlenek azotu, może stanowić element biorący udział w zapoczątkowaniu procesu kancerogenezy [6].

RAK GRUCZOŁU STERCZOWEGO A STRES OKSYDACYJNY

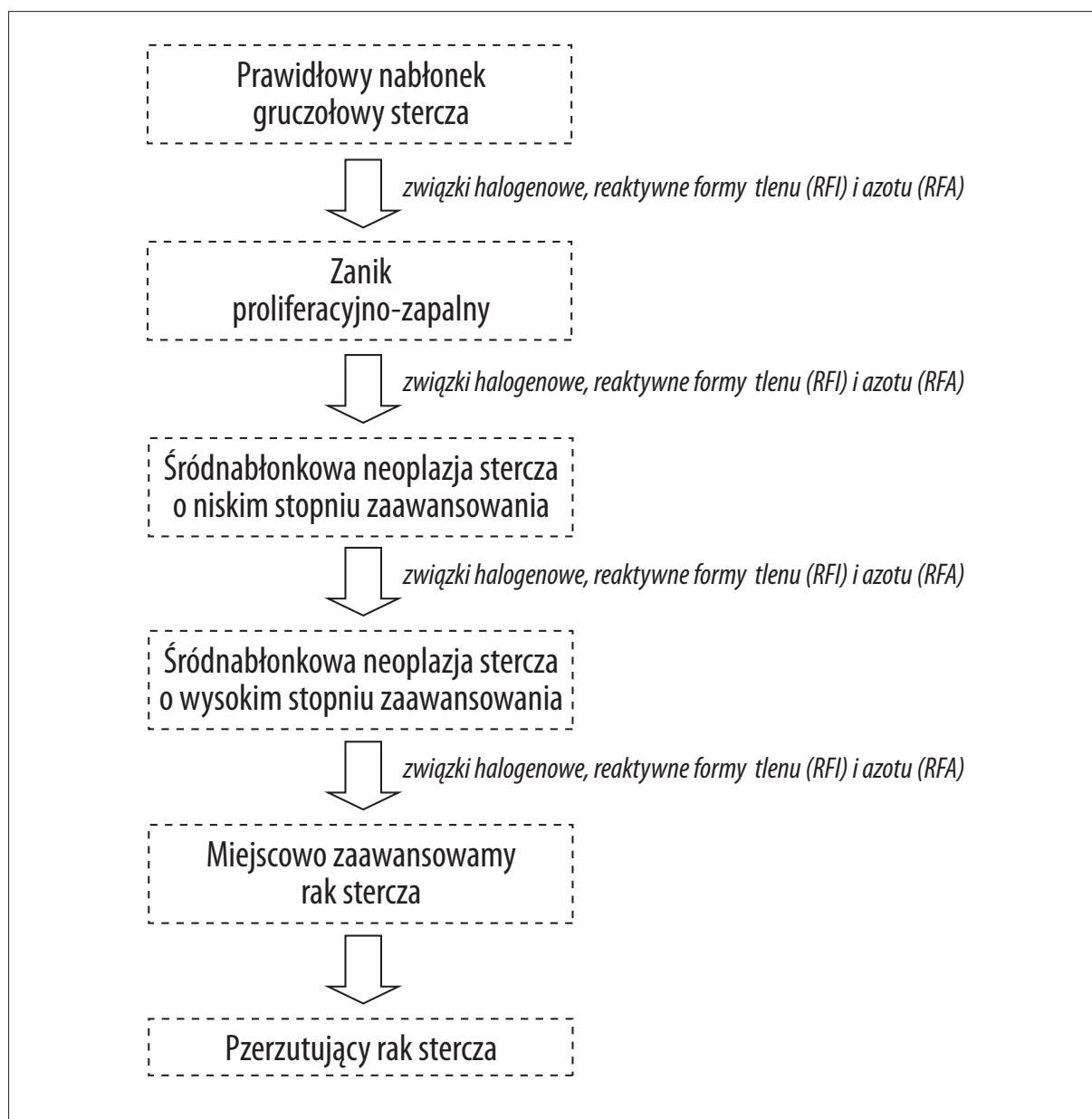
W organizmie człowieka mogą się pojawiać związki heterocykliczne (m.in. na skutek konsumpcji dużych ilości mięsa oraz tłuszczu, co uznano za element ryzyka kancerogenezy gruczołu sterczowego u mężczyzn) [24]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że mutagenie działające aminy heterocykliczne (2-amino-1-metylo-6-fenylimidazo(4,5-b)pirydyna) powodują stan zapalny połączony z zanikiem nabłonka gruczołowego i pojawieniem się mikroskopowo obserwowanej, śródnabłonkowej neoplazji, jakkolwiek u żadnego z badanych zwierząt nie ujawniła się inwazyjna postać raka gruczołu sterczowego [12]. Wykazano, że pacjenci z zaawansowanym, przerzutującym rakiem stercza charakteryzowali się większym natężeniem stanu stresu oksydacyjnego mierzonym stopniem podatności lipidów w surowicy na peroksydację w porównaniu z pacjentami z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza [103]. Porównawcze badania poziomów produktów peroksydacji lipidów i białek oraz sjałokoniugatów białkowych (PSA i białka wiążące kwas sjałowy) w surowicy pacjentów z rakiem lub przerostem gruczołu sterczowego wykazały także znacząco większą dynamikę procesów peroksydacji i sjałilacji glikoprotein w surowicach pacjentów z rakiem stercza [31]. Zapoczątkowywaniu stanu zapalnego towarzyszy aktywacja cyklooksygenaz (COX) w płytkach krwi, które katalizują reakcje przekształcania kwasu arachidonowego do prostaglandyn. Reakcjom tym towarzyszy pojawienie się rodników peroksydacyjnych (ROO[•]) i MDA [35,36]. Zwiększona ekspresja białka i mRNA enzymu COX-2 obserwowana była tylko w niektórych komórkach, około 1% badanej populacji i stanowiła charakterystyczną cechę immunohistochemiczną komórek, histopatologicznie określonego utkania cytologicznego PIA i PIN oraz makrofagów. Nieznaczna ekspresja była obserwowana w komórkach prawidłowej tkanki i w komór-

kach zmienionej rakowo tkanki doszczętnie prostatektomizowanych gruczołów sterczowych. Zastosowanie techniki Western-blot oraz qRT-PCR potwierdziło taki wzór ekspresji. Dodatkowo, *in vitro* w liniach komórkowych raka stercza (LNCaP, DU145, PC-3, TSU) ekspresja białka enzymu COX-2 była niewykrywalna. Przejściowy wzrost poziomu tego białka obserwowano tylko po inkubacji z dwustrem forbolu (TPA) i tylko w komórkach dwóch linii komórkowych PC-3 i TSU [106]. Obecność wyżej opisanych modyfikacji oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjnych obserwowano zarówno w komórkach dysplastycznych, jak i niedysplastycznego nabłonka gruczołowego oraz komórkach stanu zapalnego przylegających do tkanki podstawnej stercza, co wskazywałoby, że same uszkodzenia oksydacyjne nie są wystarczające do zainicjowania procesu kancerogenezy stercza. W badaniach nad wpływem polimorfizmu genów naprawy DNA wykazano zwiększone ryzyko zapadania na raka stercza u nosicieli wariantu polimorficznego genu *OGG1* kodującego uczestniczącą w naprawie DNA glikozylazę, w którym w kodonie 326 seryna zastąpiona jest cysteiną [104]. Sugerowano, że białko polimorficzne może być mniej wydajne w naprawie uszkodzeń oksydacyjnych DNA, a upośledzenie może prowadzić do wzrostu ryzyka zapadnięcia na raka gruczołu sterczowego [94,104].

Rak gruczołu sterczowego rozwija się z nieprawidłowo różnicujących się komórek nabłonkowych. Na modelu myszy wykazano istotną rolę należącego do rodziny homeobox, genu *Nkx3.1* w procesach prawidłowego różnicowania tych komórek. U mutantów z wyłączonym genem *Nkx3.1* obserwowano deregulację ekspresji wielu antyoksydantów oraz zmiany w aktywności niektórych enzymów anty- i prooksydacyjnych w tym izoenzymów SOD, co wiązało się ze wzrostem oksydacyjnych uszkodzeń DNA i pojawieniem się obserwowanej mikroskopowo śródnabłonkowej neoplazji [67].

Uważa się, że częstotliwość pojawiania się oksydacyjnych uszkodzeń DNA w komórkach gruczołu sterczowego wzrasta z wiekiem [13,51] i wydaje się zależna od poziomu hormonów androgenowych [76,77]. Sugerowano, że hormony androgenowe powodują wzrost oporności komórek raka stercza na indukowany promieniowaniem jonizującym stres oksydacyjny [70]. Obserwowano, że fizjologiczne stężenia hormonów androgenowych stosowane w badaniach doświadczalnych *in vitro* przyczyniały się do wzrostu stężenia aktywnych form tlenu i powodowały wzrost aktywności wiązania się czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF-κB do DNA [77]. Podawanie testosteronu zapoczątkowuje raka stercza u zwierząt laboratoryjnych. Zanik zmiany rakowej w gruczole sterczowym mógł być osiągnięty przez usunięcie androgenów lub zastosowanie terapii antyandrogennej [87].

W innych badaniach na modelach zwierzęcych z zastosowaniem techniki mikrodysekcji laserowej wykazano, że podawanie androgenów i estrogenów powoduje znaczący wzrost stopnia ekspresji mRNA swoistych podjednostek katalitycznych (NOX-1, NOX-2, NOX-4) kompleksu enzymatycznego oksydazy NAD(P)H (EC 1.6.3.1), NOS i COX-2 w komórkach nabłonka gruczołowego i podścieliska gruczołu sterczowego. Nie obserwowano wzrostu poziomu mRNA dysmutazy nadtlenkowej (SOD) i NOS. Towarzystwo temu gromadzenie się wskaźników oksydacyjnego uszkodzenia DNA i białek, tj. 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyny, adduktów białko-4HNE i nitrotyrozyny [90].



Ryc. 2. Etapy patogenezy raka gruczołu sterczowego

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

W świetle powyższych danych zasadne wydaje się zalecenie systematycznego uzupełniania codziennej diety mężczyzn substancjami zapobiegającymi następstwom toksycznego działania produktów oksydacji. Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że selen zaliczany do pierwiastków śladowych oraz witamina E czy beta karoten, dostarczane w codziennej diecie, obniżają ryzyko raka gruczołu sterczowego na skutek hamowania kancerogenezy na wczesnych etapach rozwoju [43,101]. Ważnym pierwiastkiem śladowym niezbędnym w procesach fizjologicznej regulacji wzrostu nabłonka gruczołowego stercza okazał się cynk. Pierwiastek ten stosowany w badaniach komórek nienowotworowej linii ludzkiego stercza BPH-1 oraz nowotworowej linii PC3 *in vitro* powodował wzrost apoptozy oraz wzrost poziomu białka Bcl-2 [95]. Kładzie się również nacisk na

stałą obecność warzyw i owoców w codziennej diecie celem obniżenia ryzyka raka stercza [17]. Wyczerpująco omówiono te zagadnienia w wielu pracach [14,42,57].

Za pomocą terapii nacelowanej na epigenetycznie „wyciszone” geny można próbować modyfikowania hiper zmetylowanych sekwencji CpG w promotorach „wyciszonych” genów supresorowych raka. Celem obniżenia nadmiernej hipermetylacji wysp CpG na modelach zwierzęcych stosowane były inhibitory aktywności enzymatycznej metylotransferaz DNA (EC 2.1.1). Inhibitory te są chemicznymi analogami nukleozydów 5-aza-cytydyny (Vidaza) [40] oraz 5-aza-deoksy-cytydyny (decytabina) [91]. Terapeutyczne wbudowywanie analogów nukleozydów w genomowy DNA może jednak prowadzić do mutacji i rozwoju raków wtórnych. Nienukleozydowe inhibitory metylotransferaz DNA, tj. prokainamid i hydralazyne hamując aktywność enzymatyczną metylotransferaz

DNA (DNMT) nie powodują mielotoksyczności czy mutacji. Prokainamid w stężeniach klinicznych wydaje się selektywnym inhibitorem aktywności enzymatycznej jedynie enzymu DNMT1 w niewielkim stopniu wpływając na aktywność enzymów DNMT3a i DNMT3b [47]. Należy podkreślić, że w niektórych sytuacjach enzymy DNMT 3a i 3b mogą jednak z powodzeniem zastępować enzym DNMT1 stwarzając pewne ograniczenia w terapeutycznym stosowaniu prokainamidu oraz przyczyniać się do niepowodzenia takiej terapii.

Terapia przeciwdziałająca epigenetycznemu „wyciszeniu” genów w raku może również obejmować enzymy remodelujące chromatynę, którymi mogą być: deacetylaza histonowa (HDACs) (EC 3.5.1), metylotransferaza histonowa (HMTs) (EC 2.1.1) i białka wiążące się zmetylowanymi sekwencjami w DNA (methyl-CpG-binding domain (MBD) proteins). Znaczący postęp w terapii dokonał się w wyniku zastosowania inhibitorów HDACs, takich jak: fenylo-maślan sodu, kwas walpronowy, suberoilamid kwasu hydroksamowego czy piroksamid [57,59].

Wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych – NSAID oraz swoistych inhibitorów aktywności enzymatycznej COX-2 obniża ryzyko raka gruczołu sterczowego [8]. Leki te również przeciwdziałają skutkom łagodnego przerostu gruczołu związanego z objawowym przewlekłym stanem zapalnym [1]. Zahamowanie syntezy sterczowych hormonów androgenowych przez steroidy roślinne, tj. finasteroid lub dutasteroid redukuje objętość gruczołu sterczowego o 20–30% w wyniku pobudzenia procesów apoptotycznych w nabłonku gruczołowym [18]. Nie obserwuje się jednak apoptozy w niegruczołowej tkance podstawnej stercza [88]. Systematyczne hamowanie aktywności enzymatycznej 5-alfa-reduktazy (EC.1.3.1.22) typu 1 (SRD5A1) i typu 2 (SRD5A2) jest terapią usprawniającą upośledzone funkcjonowanie dolnego odcinka układu moczowego [7,63].

PODSUMOWANIE

Zakłócona równowaga oksydacyjno-redukcyjna w połączeniu z obniżoną wydolnością systemu antyoksydacyjnego, będąca wynikiem procesów starzenia się organizmu i pojawiania się stanów zapalnych staje się czynnikiem wywołującym schorzenie przerostowe gruczołu sterczowego. Wyniki badań ujawniły związek przyczynowy między brakiem równowagi oksydacyjno/redukcyjnej spowodowanej przez hormony płciowe a wzrostem oksydacyjnych uszkodzeń komórek gruczołu sterczowego. Modyfikacje oksydacyjno/nitrozacyjno/halogenacyjne obserwowano zarówno w komórkach dysplastycznego, jak i niedysplastycznego nabłonka gruczołowego oraz komórkach stanu zapalnego przylegających do tkanki niegruczołowej stercza. Niekwestionowany udział w procesach przerostowych i raczej prawdopodobny w kancerogenezie przypisuje się głównie przewlekłym, objawowym, a zwłaszcza bezobjawowym stanom zapalnym. Stany przerostu i powiększenia gruczołu często współistnieją ze stanem zapalnym, co wykazały wyniki badań histopatologicznych, a co dotyczy 40–90% wszystkich zbadanych przypadków. Sugerowany jest związek między infekcją, stanem zapalnym i rakiem gruczołu sterczowego, jakkolwiek wyniki badań pozostają ciągle dyskusyjne. Proces kancerogenezy gruczołu sterczowego jest wynikiem nagromadzenia się nie tylko uszkodzeń genetycznych, ale również i epigenetycznych. Uszkodzenia epigenetyczne pojawiają się wcześniej, pozostają stabilne, a z powodu braku zmian w sekwencji DNA można je usuwać odpowiednią terapią. Mechanizmy epigenetyczne leżące u podstaw patogenezy raka stercza nie zostały jeszcze ostatecznie określone. Nowe leki docelowo działające na aktywność enzymatyczną metylotransferaz DNA oraz innych enzymów zabezpieczających strukturę chromatyny wprowadza się do badań klinicznych w terapii zaawansowanego raka stercza. Rak gruczołu sterczowego pozostaje wieloczynnikowym, o złożonym podłożu, stanem chorobowym ze znaczącym udziałem komponenty dziedzicznej [20].

PIŚMIENICTWO

- [1] Araki T., Yokoyama T., Kumon H.: Effectiveness of a nonsteroidal anti-inflammatory drug for nocturia on patients with benign prostatic hyperplasia: a prospective non-randomized study of loxoprofen sodium 60 mg once daily before sleeping. *Acta Med. Okayama*, 2004; 58: 45–49
- [2] Aryal M., Pandeya A., Bas B.K., Lamsal M., Majhi S., Pandit R., Agrawal C.S., Gautam N., Baral N.: Oxidative stress in patients with benign prostate hyperplasia. *J. Nepal Med. Assoc.*, 2007; 46: 103–106
- [3] Ayala G.E., Dai H., Ittmann M., Li R., Powell M., Frolov A., Wheeler T.M., Thompson T.C., Rowley D.: Growth and survival mechanisms associated with perineural invasion in prostate cancer. *Cancer Res.*, 2004; 64: 6082–6090
- [4] Aydin A., Arsova-Sarafinovska Z., Sayal A., Eken A., Erdem O., Erten K., Ozgök Y., Dimovski A.: Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin. Biochem.*, 2006; 39: 176–179
- [5] Badouard C., Masuda M., Nishino H., Cadet J., Favier A., Ravanat J.L.: Detection of chlorinated DNA and RNA nucleosides by HPLC coupled to tandem mass spectrometry as potential biomarkers of inflammation. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2005; 827: 26–31
- [6] Baltaci S., Orhan D., Gogus C., Turkolmez K., Tulunay O., Gogus O.: Inducible nitric oxide synthase expression in benign prostatic hyperplasia, low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *BJU Int.*, 2001; 88: 100–103
- [7] Bartsch G., Rittmaster R.S., Klocker H.: Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, 2000; 37: 367–380
- [8] Basler J.W., Piazza G.A.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective inhibitors for prostate cancer chemoprevention. *J. Urol.*, 2004; 171: S59–S62
- [9] Bastian P.J., Yegnasubramanian S., Palapattu G.S., Rogers C.G., Lin X., De Marzo A.M., Nelson W.G.: Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. *Eur. Urol.*, 2004; 46: 698–708
- [10] Bethel C.R., Chaudhary J., Anway M.D., Brown T.R.: Gene expression changes are age-dependent and lobe-specific in the brown Norway rat model of prostatic hyperplasia. *Prostate*, 2009; 69: 838–850
- [11] Blair I.A.: DNA adducts with lipid peroxidation products. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283:15545–15549
- [12] Borowsky A.D., Dingley K.H., Ubick E., Turteltaub K.W., Cardiff R.D., Devere-White R.: Inflammation and atrophy precede prostatic neoplasia in a PhiP-induced rat model. *Neoplasia*, 2006; 8: 708–715
- [13] Bostwick D.G., Alexander E.E., Singh R., Shan A., Qian J., Santella R.M., Oberley L.W., Yan T., Zhong W., Jiang X., Oberley T.D.: Antioxidant enzyme expression and reactive oxygen species damage in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer. *Cancer*, 2000; 89: 123–134
- [14] Bostwick D.G., Burke H.B., Djakiew D., Euling S., Ho S.H., Landolph J., Morrison H., Sonawane B., Shifflett T., Waters D.J., Timms B.: Human prostate cancer risk factors. *Cancer*, 2004; 101(Suppl.10): 2371–2490
- [15] Brown G.C., Borutaite V.: Nitric oxide, mitochondria, and cell death. *IUBMB Life*, 2001; 52: 189–195

- [16] Burma S., Chen B.P., Chen D.J.: Role of non-homologous end joining (NHEJ) in maintaining genomic integrity. *DNA Repair*, 2006; 5: 1042–1048
- [17] Chan J.M., Giovannucci E.L.: Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol. Rev.*, 2001; 23: 82–86
- [18] Clark R.V., Hermann D.J., Cunningham G.R., Wilson T.H., Morrill B.B., Hobbs S.: Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 2179–2184
- [19] Czarnecka A.M., Gammazza A.M., Di Felice V., Zummo G., Cappello F.: Cancer as a “Mitochondriopathy”. *J. Cancer Mol.*, 2007; 3: 71–79
- [20] Damber J.E., Aus G.: Prostate cancer. *Lancet*, 2008; 371: 1710–1721
- [21] Dedon P.C., Tannenbaum S.R.: Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004; 423: 12–22
- [22] Delongchamps N.B., de la Roza G., Chandan V., Jones R., Sunheimer R., Threatte G., Jumbelic M., Haas G.P.: Evaluation of prostatitis in autopsied prostates – is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J. Urol.*, 2008; 179: 1736–1740
- [23] De Marzo A.M., Meeker A.K., Zha S., Luo J., Nakayama M., Platz E.A., Isaacs W.B., Nelson W.G.: Human prostate cancer precursors and pathobiology. *Urology*, 2003; 62(Suppl.1): 55–62
- [24] De Marzo A.M., Platz E.A., Sutcliffe S., Xu J., Grönberg H., Drake C.G., Nakai Y., Isaacs W.B., Nelson W.G.: Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 2007; 7: 256–269
- [25] DeWeese T.L., Nelson W.G.: Inadequate “caretaker” gene function and human cancer development. *Methods Mol. Biol.*, 2003; 222: 249–268
- [26] Dobosy J.R., Roberts J.L., Fu V.X., Jarrard D.F.: The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2007; 177: 822–831
- [27] Elkahwaji J.E., Zhong W., Hopkins W.J., Bushman W.: Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate*, 2007; 67: 14–21
- [28] Evans M.D., Dizdaroglu M., Cooke M.S.: Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat. Res.*, 2004; 567: 1–61
- [29] Flori A.R., Steinhoff C., Müller M., Seifert H.H., Hader C., Engers R., Ackermann R., Schulz W.A.: Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. *Br. J. Cancer*, 2004; 91: 985–994
- [30] Galardi S., Mercatelli N., Giorda E., Massalini S., Frajese G.V., Ciafre S.A., Farace M.G.: miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 23716–23724
- [31] Goswami K., Nandeesh H., Koner B.C., Nandakumar D.N.: A comparative study of serum protein-bound sialic acid in benign and malignant prostatic growth: possible role of oxidative stress in sialic acid homeostasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2007; 10: 356–359
- [32] Hanson J.A., Gillespie J.W., Grover A., Tangrea M.A., Chuaqui R.F., Emmert-Buck M.R., Tangrea J.A., Libutti S.K., Linehan W.M., Woodson K.G.: Gene promoter methylation in prostate tumor-associated stromal cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 255–261
- [33] Hmadcha A., Bedoya F.J., Sobrino F., Pintado E.: Methylation-dependent gene silencing induced by interleukin 1 β via nitric oxide production. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 1595–1604
- [34] Hochreiter W.W., Duncan J.L., Schaeffer A.J.: Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J. Urol.*, 2000; 163: 127–130
- [35] Hussain T., Gupta S., Mukhtar H.: Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 2003; 191: 125–135
- [36] Hussain S.P., Hofseth L.J., Harris C.C.: Radical causes of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 276–285
- [37] Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., Utsumi K.: Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr. Med. Chem.*, 2003; 10: 2495–2505
- [38] Jenwein T., Allis C.D.: Translating the histone code. *Science*, 2001; 293: 1074–1080
- [39] Jeronimo C., Nomoto S., Caballero O.L., Usadel H., Henrique R., Varzim G., Oliveira J., Lopes C., Fliss M.S., Sidransky D.: Mitochondrial mutations in early stage prostate cancer and bodily fluids. *Oncogene*, 2001; 20: 5195–5198
- [40] Kaminskas E., Farrell A., Abraham S., Baird A., Hsieh L.S., Lee S.L., Leighton J.K., Patel H., Rahman A., Sridhara R., Wang Y.C., Pazdur R.: Approval summary: azacitidine for treatment of myelodysplastic syndrome subtypes. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 3604–3608
- [41] Karihtala P., Soini Y.: Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS*, 2007; 115: 81–103
- [42] Klein E.A.: Chemoprevention of prostate cancer. *Annu. Rev. Med.*, 2006; 57: 49–63
- [43] Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M., Goodman P.J., Albanes D., Taylor P.R., Coltman C.: The next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *J. Urol.*, 2001; 166: 1311–1315
- [44] Kohen R., Nyska A.: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol. Pathol.*, 2002; 30: 620–650
- [45] Kramer G., Marberger M.: Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr. Opin. Urol.*, 2006; 16: 25–29
- [46] Krieger J.N., Riley D.E., Vesella R.L., Miner D.C., Ross S.O., Lange P.H.: Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *J. Urol.*, 2000; 164: 1221–1228
- [47] Lee B.H., Yegnasubramanian S., Lin X., Nelson W.G.: Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase I. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 40749–40756
- [48] Lee K.L., Peehl D.M.: Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2004; 172: 1784–1791
- [49] Li L.C.: Epigenetics of prostate cancer. *Front. Biosci.*, 2007; 12: 3377–3397
- [50] Magri V., Trinchieri A., Pozzi G., Restelli A., Garlaschi M.C., Torresani E., Zirpoli P., Marras E., Perletti G.: Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007; 29: 549–556
- [51] Malins D.C., Johnson P.M., Wheeler T.M., Barker E.A., Polissar N.L., Vinson M.A.: Age-related radical-induced DNA damage is linked to prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6025–6028
- [52] Meagher E.A., Fitzgerald G.A.: Indices of lipid peroxidation *in vivo*: strengths and limitations. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000; 28: 1745–1750
- [53] Meiers I., Shanks J.H., Bostwick D.G.: Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology*, 2007; 39: 299–304
- [54] Merendino R.A., Salvo F., Saija A., DiPasquale G., Tomaino A., Minciullo P.L., Fraccica G., Gangemi S.: Malondialdehyde in benign prostatic hypertrophy: a useful marker? *Mediators Inflamm.*, 2003; 12: 127–128
- [55] Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., Fritz B.R., Wyman S.K., Pogosova-Agadjanyan E.L., Peterson A., Noteboom J., O’Brian K.C., Allen A., Lin D.W., Urban N., Drescher C.W., Knudsen B.S., Stirewalt D.L., Gentleman R., Vessella R.L., Nelson P.S., Martin D.B., Tewari M.: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 10513–10518
- [56] Nakayama M., Bennett C.J., Hicks L.J., Epstein J.I., Platz E.A., Nelson W.G., De Marzo A.M.: Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 923–933
- [57] Nelson W.G.: Prostate cancer prevention. *Curr. Opin. Urol.*, 2007; 17: 157–167
- [58] Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B.: Prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 366–381
- [59] Nelson W.G., Yegnasubramanian S., Agoston A.T., Bastian P.J., Lee B.H., Nakayama M., De Marzo A.M.: Abnormal DNA methylation, epigenetics, and prostate cancer. *Front. Biosci.*, 2007; 12: 4254–4266
- [60] Nickel J.C.: Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.*, 2008; 35: 109–115
- [61] Nickel J.C.: The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr. Opin. Urol.*, 2006; 16: 5–10
- [62] Nickel J.C., Xiang J.: Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J. Urol.*, 2008; 179: 1391–1395
- [63] O’Leary M.P., Roehrborn C., Andriole G., Nickel C., Boyle P., Höfner K.: Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5 α -reductase inhibitor. *BJU Int.*, 2003; 92: 262–266
- [64] Olinski R., Siomek A., Rozalski R., Gackowski D., Fokinski M., Guz J., Dziarnan T., Szpila A., Tudek B.: Oxidative damage to DNA and antioxidant status in aging and age-related diseases. *Acta Biochim. Pol.*, 2007; 54: 11–26

- [65] Olinski R., Zastawny T.H., Foksinski M., Barecki A., Dizdaroglu M.: DNA base modifications and antioxidant enzyme activities in human benign prostatic hyperplasia. *Free Radic. Biol. Med.*, 1995; 18: 807–813
- [66] Otteneder M.B., Knutson C.G., Daniels J.S., Hashim M., Crews B.C., Remmel R.P., Wang H., Rizzo C., Marnett L.J.: *In vivo* oxidative metabolism of a major peroxidation-derived DNA adduct, M1dG. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 6665–6669
- [67] Ouyang X., DeWeese T.L., Nelson W.G., Abate-Shen C.: Loss-of-function of Nkx3.1 promotes increased oxidative damage in prostate carcinogenesis. *Cancer Res.*, 2005; 65: 6773–6779
- [68] Ozen M., Creighton C.J., Ozdemir M., Ittmann M.: Widespread deregulation of microRNA expression in human prostate cancer. *Oncogene*, 2008; 27: 1788–1793
- [69] Petros J.A., Baumann A.K., Ruiz-Pesini E., Amin M.B., Sun C.Q., Hall J., Lim S., Issa M.M., Flanders W.D., Hosseini S.H., Marshall F.F., Wallace D.C.: mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 719–724
- [70] Pinthus J.H., Bryskin I., Trachtenberg J., Lu J.P., Singh G., Fridman E., Wilson B.C.: Androgen induces adaptation to oxidative stress in prostate cancer: implications for treatment with radiation therapy. *Neoplasia*, 2007; 9: 68–80
- [71] Plak K., Czarnecka A.M., Krawczyk T., Golik P., Bartnik E.: Breast cancer as a mitochondrial disorder. *Oncol. Rep.*, 2009; 21: 845–851
- [72] Porkka K.P., Pfeiffer M.J., Waltering K.K., Vessella R.L., Tammela T.L., Visakorpi T.: MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res.*, 2007; 67: 6130–6135
- [73] Prakash K., Pirozzi G., Elashoff M., Munger W., Waga I., Dhir R., Kakehi Y., Getzenberg R.H.: Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: molecular differentiation by using microarrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 7598–7603
- [74] Prueitt R.L., Yi M., Hudson R.S., Wallace T.A., Howe T.M., Yfantis H.G., Lee D.H., Stephens R.M., Liu C.G., Calin G.A., Croce C.M., Ambs S.: Expression of microRNAs and protein-coding genes associated with perineural invasion in prostate cancer. *Prostate*, 2008; 68: 1152–1164
- [75] Przybyszewski W.M., Kasperczyk J., Stokłosa K., Bkhiyan A.: Uszkodzenia DNA powodowane przez produkty peroksydacji lipidów. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 75–81
- [76] Ripple M.O., Henry W.F., Rago R.P., Wilding G.: Prooxidant-antioxidant shift induced by androgen treatment of human prostate carcinoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997; 89: 40–48
- [77] Ripple M.O., Henry W.F., Schwarze S.R., Wilding G., Weindruch R.: Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF- κ B DNA-binding activity in prostate carcinoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999; 91: 1227–1232
- [78] Ryter S.W., Kim H.P., Hoetzel A., Park J.W., Nakahira K., Wang X., Choi A.M.: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.*, 2007; 9: 49–89
- [79] Salvemini D., Doyle T.M., Cuzzocrea S.: Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrosative stress in inflammation. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006; 34: 965–970
- [80] Samanta M., Harkins L., Klemm K., Britt W.J., Cobbs C.S.: High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 2003; 170: 998–1002
- [81] Santourlidis S., Florl A., Ackermann R., Wirtz H.C., Schulz W.A.: High frequency of alterations in DNA methylation in adenocarcinoma of the prostate. *Prostate*, 1999; 39: 166–174
- [82] Seligson D.B., Horvath S., Shi T., Yu H., Tze S., Grunstein M., Kurdستاني S.K.: Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature*, 2005; 435: 1262–1266
- [83] Schulz W.A., Elo J.P., Florl A.R., Pennanen S., Santourlidis S., Engers R., Buchardt M., Seifert H.H., Visakorpi T.: Genomewide DNA hypomethylation is associated with alterations on chromosome 8 in prostate carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002; 35: 58–65
- [84] Shahed A.R., Shoskes D.A.: Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome: correlation with gram positive bacterial growth and treatment response. *J. Androl.*, 2000; 21: 669–675
- [85] Shi X.B., Tepper C.G., White R.W.: MicroRNAs and prostate cancer. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008; 12: 1456–1465
- [86] Shi X.B., Xue L., Yang J., Ma A.H., Zhao J., Xu M., Tepper C.G., Evans C.P., Kung H.J., deVere White R.W.: An androgen-regulated miRNA suppresses Bak1 expression and induces androgen-independent growth of prostate cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 19983–19988
- [87] Soronen P., Laiti M., Törn S., Härkönen P., Patrikainen L., Li Y., Pulkka A., Kerkela R., Herrala A., Kaija H., Isomaa V., Vihko P.: Sex steroid hormone metabolism and prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004; 92: 281–286
- [88] Steers W.D.: 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*, 2001; 58(Suppl.1): 17–24
- [89] Sylvestre Y., De Guire V., Querido E., Mukhopadhyay U.K., Bourdeau V., Major F., Ferbeyre G., Chartrand P.: An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 2135–2143
- [90] Tam N.N., Leav I., Ho S.M.: Sex hormones induce direct epithelial and inflammation-mediated oxidative/nitrosative stress that favors prostatic carcinogenesis in the Noble rat. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 1334–1341
- [91] Thibault A., Figg W.D., Bergan R.C., Lush R.M., Myers C.E., Tompkins A., Reed E., Samid D.: A phase II study of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hormone independent metastatic (D2) prostate cancer. *Tumori*, 1998; 84: 87–89
- [92] Tomlins S.A., Bjartell A., Chinnaiyan A.M., Jenster G., Nam R.K., Rubin M.A., Schalken J.A.: ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur. Urol.*, 2009; (w druku)
- [93] Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M.: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*, 2005; 310: 644–648
- [94] Trzeciak A.R., Nyaga S.G., Jaruga P., Lohani A., Dizdaroglu M., Evans M.K.: Cellular repair of oxidatively induced DNA base lesions is defective in prostate cancer cell lines, PC-3 and DU-145. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 1359–1370
- [95] Untergasser G., Rumpold H., Plas E., Witkowski M., Pfister G., Berger P.: High levels of zinc ions induce loss of mitochondrial potential and degradation of antiapoptotic Bcl-2 protein in *in vitro* cultivated human prostate epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 279: 607–614
- [96] Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C.J., Telser J.: Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004; 266: 37–56
- [97] Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J.: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007; 39: 44–84
- [98] Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M.: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160: 1–40
- [99] Wang Z.Q., Porreca F., Cuzzocrea S., Galen K., Lightfoot R., Masini E., Muscoli C., Mollace V., Ndengele M., Ischiropoulos H., Salvemini D.: A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004; 309: 869–878
- [100] Wiygul R.D.: Prostatitis: epidemiology of inflammation. *Curr. Urol. Rep.*, 2005; 6: 282–289
- [101] Woodson K., Tangrea J.A., Lehman T.A., Modali R., Taylor K.M., Snyder K., Taylor P.R., Virtamo J., Albanes D.: Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, α -tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (Finland). *Cancer Causes Control*, 2003; 14: 513–518
- [102] Yegnasubramanian S., Kowalski J., Gonzalzo M.L., Zahurak M., Piantadosi S., Walsh P.C., Bova G.S., DeMarzo A.M., Isaacs W.B., Nelson W.G.: Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res.*, 2004; 64: 1975–1986
- [103] Yossepowitch O., Pinchuk I., Gur U., Neumann A., Lichtenberg D., Baniel J.: Advanced but not localized prostate cancer is associated with increased oxidative stress. *J. Urol.*, 2007; 178: 1238–1243
- [104] Xu J., Zheng S.L., Turner A., Isaacs S.D., Wiley K.E., Hawkins G.A., Chang B.L., Bleecker E.R., Walsh P.C., Meyers D.A., Isaacs W.B.: Associations between hOGG1 sequence variants and prostate cancer susceptibility. *Cancer Res.*, 2002; 62: 2253–2257
- [105] Zambrano A., Kalantari M., Simoneau A., Jensen J.L., Villarreal L.P.: Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate*, 2002; 53: 263–276
- [106] Zha S., Gage W.R., Sauvageot J., Saria E.A., Putzi M.J., Ewing C.M., Faith D.A., Nelson W.G., DeMarzo A.M., Isaacs W.B.: Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Res.*, 2001; 61: 8617–8623

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.