

Received: 2013.04.09  
Accepted: 2014.02.12  
Published: 2014.05.27

## Dziedziczny rak gruczołu krokowego\*

### Hereditary prostate cancer

Marta Heise, Olga Haus

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w populacji męskiej i w najbliższej przyszłości może się stać główną przyczyną zgonów spowodowanych chorobą nowotworową u mężczyzn na całym świecie. Rodzinne występowanie PC oraz wczesny wiek zachorowania probanta są najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia choroby dla pozostałych mężczyzn w rodzinie. Badania epidemiologiczne ostatniego dwudziestolecia dowodzą, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w etiologii tego raka. Zlokalizowano wiele loci i regionów chromosomowych, których zmiany predysponują do zespołu dziedzicznego raka stercza (HPC susp. - hereditary prostate cancer suspected); *HPC1* (1q24-25), *PCaP* (1q42.2-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13). Okazało się jednak, iż żaden z wymienionych genów nie jest genem wysokiego ryzyka PC. Jak wynika z analizy literatury, ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego mogą mieć związek geny pełniące ważne funkcje w metabolizmie androgenów, np. gen kodujący receptor androgenowy - *AR*, *SRD5A2* lub *CYP17*, w mechanizmach naprawczych DNA, np. *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *MLH1* lub w rozwoju poszczególnych segmentów ciała organizmu ludzkiego w okresie zarodkowym, np. *HOXB13*. Identyfikacja mutacji genów wysokiego ryzyka związanych z dziedziczną predyspozycją do raka stercza jest bardzo istotna, bowiem stwierdzenie zwiększonego ryzyka PC, który mógłby się rozwijać na podłożu danej mutacji dziedzicznej, umożliwiłoby wdrożenie odpowiednich programów profilaktycznych w celu zapobieżenia lub wykrycia choroby we wczesnym stadium. Ponadto dokładniejsze poznanie molekularnej patologii raka stercza może ułatwić odkrycie wielu substancji o działaniu chemioprewencyjnym i chemioterapeutycznym. Istnieje bowiem wiele szlaków wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w patogenezę raka gruczołu krokowego, które w przyszłości będą mogły stanowić potencjalny cel takich leków.

#### Słowa kluczowe:

**dziedziczny rak stercza (HPC) • czynniki ryzyka • dziedziczna predyspozycja • geny podatności • *AR* • *SRD5A2* • *CYP17* • *BRCA1* • *BRCA2* • *NBS1* • *MLH1* • *HOXB13***

### Summary

Prostate cancer (PC) is one of the most common cancers affecting men. It may soon become the main cancer - caused mortality among men all over the world. The genetic basis of prostate cancer is very complex and its etiology is poorly understood. The genes associated with hereditary predisposition to prostate cancer remain largely unknown. Family history of PC, particularly at a young age, is a strong risk factor. Through linkage analysis, numerous prostate cancer susceptibility chromosomal loci have been identified, including: *HPC1* (1q24-25), *PCaP* (1q42.2-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13). However, it turned out that any of these genes is not a high-risk prostate cancer susceptibility gene. According

\*Publikacja została napisana w ramach grantu: PBZ-MNiSW-05/I/2007/02.

<b>Key words:</b>	to literature data HPC is associated with genes involved in androgen metabolism, including androgen receptor gene - <i>AR</i> , <i>SRD5A2</i> and <i>CYP17</i> , genes involved in the DNA damage repair, including <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>NBS1</i> and <i>MLH1</i> or some developmental genes as <i>HOXB13</i> . Identification of PC high predisposition susceptibility genes is very important, because the ascertainment of a higher risk of prostate cancer development in mutation carriers enable to develop and implement in clinical practice suitable prophylactic programs which could prevent the disease or detect it in an early stage. It seems that better knowledge of the molecular pathology of prostate cancer could make it easier to discover new drugs of chemopreventive and chemotherapeutic activity. There are many cellular pathways associated with PC cancerogenesis, which may become a potential goal for such drugs in the future.
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1104682">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1104682</a>
<b>Word count:</b>	5081
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	3
<b>References:</b>	108

**Adres autorki:** mgr Marta Heise, Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz; e-mail: marta.schab@onet.eu

**Wykaz skrótów:** **AR** - receptor androgenowy (androgen receptor), **BASC** - skojarzony z BRCA1 kompleks nadzoru genomu (BRCA1 associated genome surveillance complex), **BPH** - łagodny przerost stercza (benign prostatic hyperplasia), **CRP** - białko C-reaktywne (C-reactive protein), **TK** - tomografia komputerowa (computed tomography), **DHEA** - dehydroepiandrosteron (dehydroepiandrosterone), **DHT** - dihydrotestosteron (dihydrotestosterone), **DRE** - badanie stercza palcem przez odbytnicę (digital rectal examination), **ER** - receptor estrogenowy (estrogen receptor), **HNPCC** - dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (hereditary nonpolyposis colorectal cancer), **HPC** - dziedziczny rak stercza (hereditary prostate cancer), **IARC** - Międzynarodowe Centrum Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer), **ICL** - naprawa wiązań poprzecznych (interstrand cross-link repair), **IFN** - interferon (interferon), **MMR** - naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych (mismatch repair), **MR** - rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging), **NHL** - chłoniak niezłośliwy, niehodgkinowski (non-Hodgkin's lymphoma), **NR** - receptory jądrowe (nuclear receptors), **PC** - rak stercza (prostate cancer), **PET** - pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (positron emission tomography), **PR** - receptor progesteronowy (progesterone receptor), **PSA** - swoisty antygen sterczowy (prostate specific antigen), **RB** - siatkówczak (retinoblastoma), **SSH** - steroidowe hormony płciowe (steroid sex hormones), **TRUS** - transrektalna ultrasonografia (transrectal ultrasound).

## WSTĘP

Rodzinne występowanie wielu nowotworów po raz pierwszy zaobserwowano już ponad 100 lat temu, jednak dopiero lata 80 ub.w. przyniosły wyjaśnienie tego zjawiska na poziomie molekularnym. Pierwszym nowotworem o udowodnionym dziedzicznym podłożu był siatkówczak (RB - retinoblastoma). Zajmuje on szczególne miejsce wśród chorób nowotworowych, ponieważ na jego przykładzie kształtowała się hipoteza „dwóch uderzeń” oraz udziału genów supresorowych w nowotworzeniu [68]. W ostatnich latach poznano podłoże molekularne innych nowotworów dziedzicznych, dzięki sklonowaniu, m.in. takich genów, jak *BRCA1* i *BRCA2* (rak piersi i jajnika), *VHL*

(choroba von Hippel-Lindau), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *MLH3* (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego), *APC* (polipowatość rodzinna) czy *TP53* (zespół Li-Fraumeni). Szacuje się, że prawie 30% wszystkich nowotworów powstaje na podłożu genetycznie uwarunkowanej predyspozycji, a najważniejszą ich cechą jest autosomalny dominujący typ dziedziczenia oraz młodszy o 6-7 lat wiek zachorowania w postaci dziedzicznej w porównaniu ze sporadyczną. Badania epidemiologiczne ostatniego dwudziestolecia dowodzą, że czynniki genetyczne mają ogromne znaczenie również w etiologii raka gruczołu krokowego (PC - prostate cancer), jednak właściwe geny wysokiego ryzyka związane z dziedziczną predyspozycją dotąd nie zostały zidentyfikowane [13,23,27,43,50,93,102].

## EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem epidemiologiczny. Według danych opublikowanych przez Międzynarodowe Centrum Badań nad Rakiem (IARC - International Agency for Research on Cancer) w 2008 r. klasyfikował się na drugim miejscu w świecie (po raku płuc i oskrzeli) pod względem najczęściej występujących w populacji męskiej nowotworów złośliwych (stanowił 14% nowych przypadków zachorowania na raka) i na szóstym miejscu (po raku płuc i oskrzeli, wątroby, żołądka, jelita grubego i odbytnicy oraz przełyku) pod względem śmiertelności z powodu nowotworów wśród mężczyzn (był przyczyną 6% wszystkich zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi u mężczyzn) [48]. W krajach wysoko rozwiniętych PC jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn; przypadki PC stanowią u nich 33% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych [21,29]. W Polsce zachorowalność na raka stercza jest mniejsza, w 1966 r. stanowił 5,4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i znalazł się na trzecim miejscu pod względem częstości, po raku płuc (29,5%) i raku żołądka (8,7%). Ponadto powodował u mężczyzn około 5% wszystkich zgonów, których przyczyną były choroby nowotworowe [26]. Liczba zachorowań i zgonów z powodu PC jest wysoka i, niestety, stale rośnie. W 1999 r. rak gruczołu krokowego stanowił w Polsce 7,1% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn, a w 2006 r. już 11,2% [65,103]. National Cancer Institute szacuje, iż w Stanach Zjednoczonych do końca 2014 r. zostanie rozpoznanych 233 000 nowych przypadków zachorowania na PC, spośród których 29 480 skończy się śmiercią [87]. Niewyjaśniona etiologia oraz znaczny stopień rozpowszechnienia tego nowotworu na świecie i w Polsce czynią z niego ważny przedmiot badań.

## DIAGNOSTYKA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Diagnostyka raka gruczołu krokowego obejmuje oznaczanie stężenia PSA (PSA - prostate specific antigen) w surowicy, palpacyjne badanie gruczołu krokowego przez odbytnicę (*per rectum*) (DRE - digital rectal examination) oraz ultrasonograficzne badanie przezodbytnicze TRUS (TRUS - transrectal ultrasound). W celu lepszego oszacowania stopnia zaawansowania choroby wykonuje się dodatkowe badania obrazowe w postaci rezonansu magnetycznego (MR - magnetic resonance imaging), tomografii komputerowej (TK), scyntygrafii układu kostnego, spektroskopii rezonansu magnetycznego oraz pozytonowej tomografii emisyjnej (PET - positron emission tomography). Powyższe badania uzupełnia się dokładnym wywiadem lekarskim, obejmującym zarówno czynniki ryzyka, jak i obciążenie rodzinne [31,64,90,92,99].

## CZYNNIKI RYZYKA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Wśród głównych czynników ryzyka raka stercza wymienia się czynniki genetyczne, wiek i pochodzenie etniczne [55,94].

Rodzinną agregację (występowanie wielu przypadków nowotworu w obrębie jednej rodziny) PC po raz pierwszy opisali w 1956 r. Morganti i wsp., którzy zaobserwowali, że krewni pacjentów z PC zapadają na tę chorobę częściej, niż mężczyźni nieobciążeni rodzinną historią tego nowotworu [62]. Od tamtej pory przeprowadzono wiele badań nad rodzinnym występowaniem raka gruczołu krokowego [15,20,55,95,104]. Woolf i wsp. wykazali, iż śmiertelność z powodu PC jest trzy razy wyższa wśród ojców i braci probantów, którzy zmarli na raka stercza, niż wśród krewnych pacjentów, którzy zmarli z powodu innych chorób [104]. Cannon i wsp. po przeprowadzeniu analizy rodowodowo-klinicznej rodzin Mormonów w stanie Utah stwierdzili, że czynnik genetyczny odgrywa wiodącą rolę w patogenezie choroby, a ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wraz z liczbą członków w rodzinie dotkniętych chorobą [15]. Steinberg i wsp. wskazali na 2,2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju PC w rodzinach z jednym i 4,9-krotnie wyższe - z dwoma krewnymi I<sup>o</sup> dotkniętymi rakiem stercza [95]. Mężczyźni mający co najmniej trzech krewnych I<sup>o</sup> z PC, w porównaniu do mężczyzn z rodzin, w których nie obserwuje się rodzinnej historii raka stercza, mają prawie 11-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Udział czynników genetycznych w patogenezie tego raka prostaty potwierdzają także wyniki badań przeprowadzonych wśród jednozygotycznych bliźniąt mężczyzn chorych na raka stercza, u których zaobserwowano 4-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na PC, niż wśród bliźniąt dwuzzygotycznych [17]. Wyżej przedstawione wyniki badań populacji USA zostały później potwierdzone w badaniach zgodności zachorowań na raka stercza bliźniąt jednozygotycznych pochodzących ze Szwecji, Danii i Finlandii, które dodatkowo wykazały, że czynniki genetyczne odpowiadają aż za 42% przypadków PC [59].

Ryzyko rozwoju raka stercza wzrasta wraz z wiekiem. Między 30 a 40 r.ż. PC jest wykrywany bardzo rzadko, częstość jego występowania wzrasta wyraźnie po 50 r.ż.. Najwięcej, 80% wszystkich przypadków PC, rozpoznaje się po 65 r.ż. Znaczną grupę mężczyzn z rozpoznaniem raka stercza stanowią osoby po 80 r.ż. Jednak u większości mężczyzn w tym wieku PC nie zostaje zdiagnozowany w ciągu życia i nie stanowi bezpośredniej przyczyny śmierci [46,94]. Carter i wsp. wskazali, że ryzyko rozwoju PC wzrasta u krewnych mężczyzny, u którego raka gruczołu krokowego wykryto w młodym wieku ( $\leq 55$  r.ż.). Brat probanta, u którego zdiagnozowano raka stercza w 50 r.ż., ma 1,9-krotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby, niż brat probanta, u którego wykryto chorobę w 70 r.ż. [17].

Badania statystyczne wykazały znamienne różnice w zapadalności na raka stercza w zależności od populacji lub grupy etnicznej. Częstość występowania choroby jest także zróżnicowana w obrębie danego kraju, np. Afroamerykanie dwukrotnie częściej zapadają na raka stercza, niż biali mieszkańcy USA [67,74]. Ich współczynnik zachorowalności na PC jest 1,8-krotnie wyższy niż u mężczyzn

rasy kaukaskiej [77]. Najmniej przypadków notuje się w krajach Dalekiego Wschodu - Chinach i Japonii. Jednak mężczyźni, którzy wyemigrowali z Japonii do Ameryki mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby. Przyczyną takiego zjawiska mogą być nowe warunki środowiskowe i inny sposób odżywiania [79].

Wśród czynników żywieniowych największy wpływ na rozwój PC ma spożycie zbyt dużych ilości tłuszczów zwierzęcych i produktów mlecznych [54,80]. Wzbogacenie diety w warzywa z rodziny kapustowatych, tłuste ryby morskie i produkty pomidorowe (zwłaszcza przetworzone) zmniejsza ryzyko PC [19,49,55,100].

### DZIEDZICZNY RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Określenie sposobu dziedziczenia w przypadku raka stercza nie było łatwe ze względu na bardzo częste sporadyczne występowanie tego nowotworu, losowe nagromadzenie się przypadków tej choroby w rodzinie, późny wiek zachorowania i dużą heterogenność genetyczną. Dopiero w 1992 r. Carter i wsp. ogłosili wyniki analizy sprzężeń w grupie 691 mężczyzn z PC, która wykazała, że w 9% przypadków wykrytych do 85 r.ż. i w 43% przypadków wykrytych do 55 r.ż. rodzinny rak stercza wiąże się z występowaniem rzadkiego allele genu *RNASEL*, umiejscowionego w locus *HPC1* (1q24-25), którego penetrację oszacowano na 88% w wieku 85 lat [17]. Od tego czasu zaczęło funkcjonować pojęcie „dziedziczny rak stercza” - HPC (hereditary prostate cancer). Dwie inne analizy sprzężeń, z których wyciągnięto podobne wnioski, zostały przeprowadzone przez Grönberga i wsp. w 1997 r. (penetracja 63% w wieku 85 lat) oraz Schaida i wsp. w 1998 r. (penetracja 89% w analogicznym wieku) [41,86]. Mimo podejmowania wielu prób wykrycia innych genów wysokiego ryzyka PC, nie udało się ich dotychczas w pełni zidentyfikować. Ustalono natomiast, że mutacje genów wysokiej predyspozycji dziedziczne w sposób autosomalny dominujący mogą odpowiadać za 5-10% przypadków raka stercza u kolejno hospitalizowanych chorych oraz za 30-40% przypadków występowania tego nowotworu w młodym wieku ( $\leq 55$  r.ż.) [17,23]. Uważa się, że za dziedziczną postać PC mogą odpowiadać także inne, rzadziej występujące mutacje genowe, o penetracji bliskiej 100%, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny (częstość nosicielstwa 1:140) oraz sprzężone z chromosomem X (częstość 1:200). Odziedziczenie polimorficznych zmian genów o niskiej penetracji może zwiększać ryzyko PC tylko nieznacznie, jednak na poziomie populacyjnym zachorowalność na PC z powodu takich zmian polimorficznych może być dużo wyższa, niż zachorowalność z powodu mutacji. Z tego względu dziedziczną postać raka stercza rozpoznaje się głównie na podstawie niżej przedstawionych kryteriów rodowodowo-klinicznych sformułowanych przez Cartera i wsp. w 1993 r., które nadal są powszechnie akceptowane:

- PC występuje u trzech lub więcej krewnych I<sup>o</sup>,
- PC występuje w trzech kolejnych pokoleniach w rodzinie ojca lub matki,
- PC występuje przynajmniej u dwóch krewnych I<sup>o</sup> lub II<sup>o</sup> poniżej 55 r.ż. [18,23].

### GENY PODATNOŚCI NA HPC

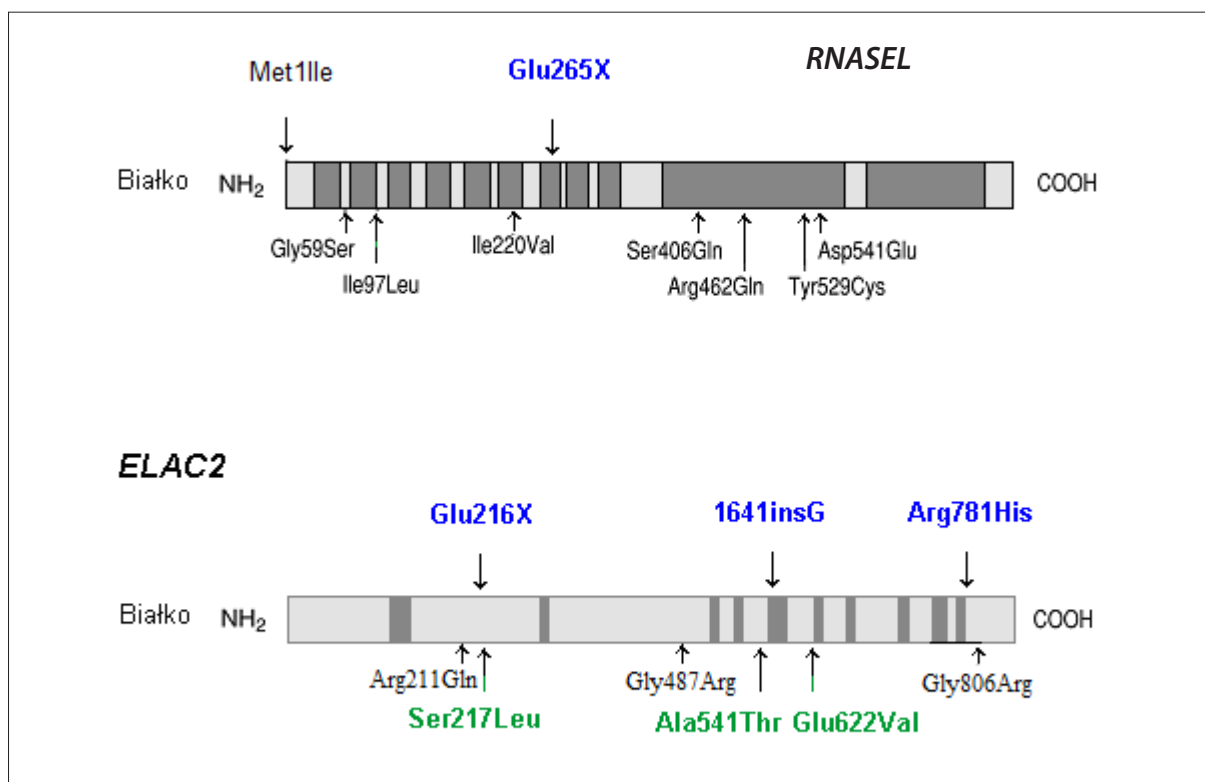
Znanych jest 6 loci warunkujących podatność na raka stercza: *HPC1* (1q24-25) [4], *PCaP* (1q42.2-43) [14,91], *HPCX* (Xq27-28) [2], *CAPB* (1p36) [28], *HPC2* (17p12) [4,98] oraz *HPC20* (20q13) [8]. W obrębie tych regionów zidentyfikowano jedynie dwa geny: *RNASEL* w obrębie *HPC1* oraz *ELAC2* w obrębie *HPC2* [2,88,98].

#### *HPC1*

Przeprowadzono kilka niezależnych badań, które wprawdzie potwierdziły [4,106], ale nie wykazały związku locus *HPC1* z rakiem stercza [39,88]. Pierwsze badania przeprowadzono w grupie 91 rodzin, obejmujących co najmniej czterech mężczyzn z PC, pochodzących z Północnej Ameryki oraz Szwecji i wykazano, że w 34% rodzin rozwój tego raka był związany z locus 1q24-25 [91]. Poparciem tej tezy były badania przeprowadzone w grupie 772 rodzin, w których obserwowano wczesny wiek zachorowania na PC ( $< 65$  r.ż.) i występowanie PC u przynajmniej 5 mężczyzn w rodzinie. Wykazano, że HPC był związany z locus *HPC1*, choć tylko w 6% tych rodzin [106]. Natomiast Goode i wsp. wykryli związek *HPC1* z rakiem stercza w rodzinach, w których nowotwór był wykrywany w zaawansowanym stadium i charakteryzował się wysokim stopniem złośliwości [40]. Mimo rozbieżności w poglądach, co do procentowego udziału locus *HPC1* w patogenezie dziedzicznego raka stercza, zdecydowana większość badań potwierdza jego zaangażowanie w rozwój choroby.

#### *RNASEL*

W locus *HPC1* zmapowano gen *RNASEL* kodujący Rnazy L, która ulega ekspresji niemal we wszystkich typach komórek ssaków, a do aktywacji wymaga związania z oligonukleotydem adenylovym 2-5A [10]. W obrębie genu *RNASEL* Carpten i wsp. opisali dwie mutacje, E265X oraz M1I, jednak nie znaleźli statystycznie istotnych różnic między częstością ich występowania w grupie rodzin z agregacją raków stercza i w grupie kontrolnej. Zaobserwowali natomiast, że u heterozygotycznych nosicieli mutacji E265X, zarówno komórki nowotworu, jak i komórki szeregu limfoblastycznego charakteryzowały się brakiem aktywności Rnazy L [16]. Zdaniem Rokmana i wsp. częstość występowania mutacji E265X była znacząco wyższa w grupie pacjentów z rodziną z HPC (4,3%), niż w populacji ogólnej (1,8%) (OR=4,56). Częstość tej mutacji była również znacząco wyższa (9,5%) w grupie pacjentów z rodzin z przynajmniej 4 mężczyznami z tym nowotworem. Ponadto nosiciele mutacji E265X zapadali na raka gruczołu krokowego 11 lat wcześniej, niż osoby nieobciążone jej nosicielstwem. Opisano także związek HPC z mutacją R462Q typu „missense” (OR=1,96) oraz z wariantem polimorficznym rs12757998 AA, którego homozygotyczni nosiciele mają wyższe ryzyko rozwoju PC (OR=1,63) niż heterozygotyczni (A/G) (OR=0,95) oraz mężczyźni z prawidłowym wariantem GG (OR=1) [69,84]. Rozkład najczęstszych mutacji w obrębie genu *RNASEL* przedstawiono na ryc. 1 [88].



**Ryc. 1.** Mutacje genów *RNASEL* i *ELAC2*. Pozycje poszczególnych mutacji obu genów wskazano strzałkami. Mutacje typu „missense” genu *RNASEL* oznaczono kolorem czarnym, natomiast mutację „typu „nonsense” kolorem niebieskim. Mutacje genu *ELAC2* charakteryzujące się wysoką penetracją (Glu216X - typu „nonsense”, 1641insG - typu „substytucji”, Arg781His - typu „missense”) oznaczono kolorem niebieskim, natomiast mutacje o niskiej penetracji (Ser217Leu - typu „missense”, Ala541Thr - typu „missense”, Glu622Val - typu „missense”) kolorem zielonym. Pozostałe mutacje genu *ELAC2*, typu „missense”, oznaczono kolorem czarnym (wg [88], zmodyfikowane)

### *PCaP*

Berthon i wsp. opublikowali wyniki badań świadczące, że za 40-50% przypadków raka stercza, zdiagnozowanych w rodzinach pochodzących z Francji i Niemiec, mogą odpowiadać zmiany *locus PCaP*. Ponadto autorzy ci wykazali, iż mutacje *PCaP* przyczyniają się do rozwoju raka stercza u mężczyzn przed 60 r.ż. [9]. Ponadto analiza 64 rodzin z historią raka stercza, pochodzących z południowej i zachodniej Europy, również wykazała, że spośród *loci*: *HPC1*, *PCaP*, *CAPB* i *HPCX* ścisły związek z rozwojem PC ma mutacja *locus PCaP* [14]. W innych badaniach podobnych zależności nie wykazano [7,76].

### *CAPB*

Sugerowano związek *locus CAPB* z rakiem stercza w rodzinach z silną agregacją tego nowotworu i dodatkowo przynajmniej jednym przypadkiem rozpoznania guza mózgu, jednak badania Berry i wsp. nie wykazały takiej zależności [7]. Natomiast Badzioch i wsp. wykryli związek *CAPB* z rakiem stercza rozpoznany przed 66 r.ż., niezależnie od ewentualnej obecności przypadków guza mózgu w rodzinie [5].

### *HPC20*

Na udział *locus HPC20* w patogenezie raka stercza wskazali Berry i wsp. Najściślejszy związek *HPC20* z PC stwierdzono

w rodzinach, w których  $\leq$  czterech mężczyzn zachorowało na PC w późnym wieku ( $\geq 66$  r.ż). Charakterystyczną cechą był brak przekazywania mutacji z mężczyzny na mężczyznę w tych rodzinach [8]. Rola *HPC20* w powstawaniu dziedzicznej postaci raka stercza nie znalazła potwierdzenia w innych badaniach [11].

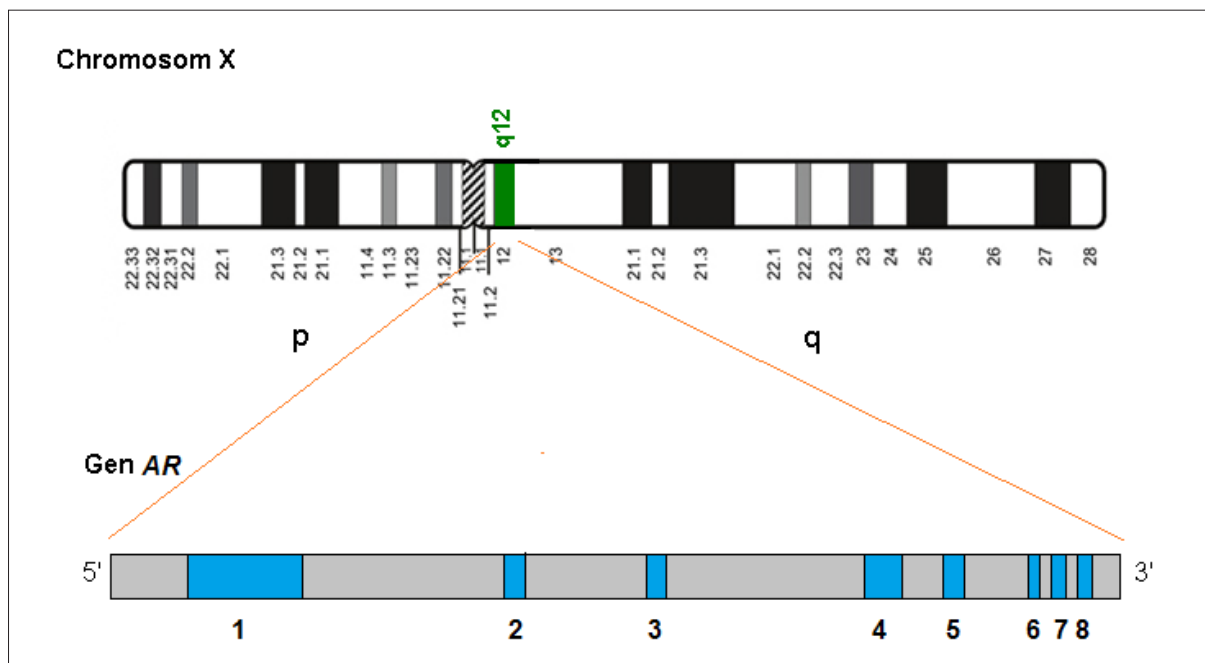
### *HPCX*

Xu i wsp. w 58 z 360 rodzin z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego (16%) znaleźli sprzężenie tego raka z *locus HPCX*, natomiast Peters i wsp. nie wykryli statystycznie istotnego związku tego *locus* z rakiem stercza [78,107].

### *ELAC2*

Analiza rodowodowo-kliniczna, pochodzących ze stanu Utah rodzin z agregacją raka stercza, przeprowadzona przez Tavtigian i wsp., dała podstawę do uznania genu *ELAC2* (*locus HPC2*) za gen podatności na ten nowotwór. Nazwa genu pochodzi od homologii z genem *elaC* występującym u *Escherichia coli*. Ludzki gen *ELAC2* zbudowany jest z 24 eksonów i koduje złożoną z 826 aminokwasów, metalozależną hydrolazę, zaangażowaną w dojrzewanie tRNA. Jest ona bardzo podobna w swojej sekwencji do dwóch innych białek, których funkcjonowanie zostało lepiej poznane. Pierwszym z nich jest białko PSO2 (SNM1), biorące udział w naprawie wiązań po-





**Ryc. 2.** Umiejscowienie i budowa genu *AR*. Umiejscowienie genu kodującego receptor androgenowy *AR* na długim ramieniu chromosomu X (wg ISCN 2009) oznaczono kolorem zielonym (p - krótkie ramie chromosomu; q - długie ramie chromosomu), a 8 eksonów, składających się na region kodujący białko oznaczono kolorem niebieskim (wg [89], zmodyfikowane)

przecznym DNA (ICL - interstrand cross-link repair), drugim natomiast 73 kDa podjednostka 3' końca mRNA swoistego czynnika transkrypcyjnego CPSF73. Opisano występowanie w obrębie wysoce konserwatywnego motywu histydynowego genu *ELAC2* mutacji typu zmiany ramki odczytu (frameshift) 1641insG, wpływającej destrukcyjnie na funkcjonowanie białka. Ponadto w rodzinach z HPC opisano przynajmniej dwie mutacje typu „missense” - Ala541Thr oraz Ser217Leu, które powodują zniesienie aktywności enzymu i tym samym wzrost ryzyka rozwoju PC (OR, odpowiednio, 1,22 i 1,13) [98,105]. Rebbeck i wsp. zaobserwowali 2,37-krotnie wyższe ryzyko rozwoju PC u nosicieli dwóch mutacji jednocześnie, w porównaniu do nosicieli tylko jednej z nich [81]. Wang i wsp. nie potwierdzili udziału wyżej opisanych mutacji w patogenezie PC, natomiast w jednej rodzinie wykryli kolejną mutację, typu „nonsense”, Glu216Stop, u 2 mężczyzn z PC z dziewięciorga rodzeństwa, z których u ośmiorga rozwinął się nowotwór [101]. Rokman i wsp. także nie potwierdzili związku mutacji Ala541Thr i Ser217Leu z dziedzicznym rakiem stercza, wykryli natomiast mutację Glu622Val, której częstość występowania była znacząco wyższa w grupie pacjentów z PC (3%), aniżeli w populacji ogólnej (1%), co wiązało się 2,94-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju tego raka [83]. Na ryc. 1 przedstawiono rozkład najczęstszych mutacji genu *ELAC2*, związanych z rakiem prostaty.

#### GENY METABOLIZMU ANDROGENÓW A RYZYKO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

W etiologii oraz patogenezie nowotworów hormono zależnych, takich jak rak piersi, jajnika i trzonu macicy u kobiet oraz rak stercza u mężczyzn, decydującą rolę od-

grywają steroidowe hormony płciowe (SSH - steroid sex hormones), czyli androgeny, np. testosteron oraz estrogeny i progesteron, które działają za pośrednictwem odpowiednich receptorów: androgenowego (*AR* - androgen receptor), estrogenowego (*ER* - estrogen receptor) i progesteronowego (*PR* - progesterone receptor). Receptory te zalicza się do tzw. receptorów jądrowych (*NR* - nuclear receptors), których zadaniem jest regulacja ekspresji odpowiednich genów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie komórki. Ponieważ działanie androgenów w komórkach gruczołu krokowego odbywa się przez oddziaływanie z receptorem androgenowym, zasugerowano, że nieprawidłowości występujące w genie kodującym *AR* mogą odgrywać główną rolę w rozwoju i różnicowaniu komórek gruczołu krokowego oraz w procesie kancerogenezy w jego obrębie. Mutacje genu *AR*, w zależności od typu i umiejscowienia, mogą prowadzić zarówno do jego dysfunkcji, jak i nadmiernej aktywności [60,66].

#### *AR*

Gen kodujący *AR* znajduje się na chromosomie X (Xq12), zawiera 75-90 tys. par zasad i obejmuje 8 sekwencji kodujących (ryc. 2) [66]. W eksonie 1 znajduje się polimorficzny mikrosatelitarny obszar obejmujący 11-31 powtórzeń (średnio 21±2) trójnukleotydu CAG (cytozyna, adenina, guanina), tzw. obszar poliglutaminowy. Region ten, w zależności od liczby powtórzeń, (CAG)*n*, pełni istotną rolę w patogenezie chorób związanych zarówno z nadmierną transkrypcyjną aktywnością *AR*, jak i z jego dysfunkcją. Wpływ *AR* na proces transkrypcji może tłumaczyć jego udział w kancerogenezie raka gruczołu krokowego. W

eksonie 1 znajduje się również drugi trójnukleotydowy region GGN (N - jedna z czterech zasad azotowych). Nie jest on jednak tak polimorficzny jak region CAG; 85-90% pacjentów ma najbardziej rozpowszechniony triplet GGC (guanina, guanina, cytozyna), składający się średnio z 24 reszt glicynowych, tzw. obszar poliglicynowy. Prowadzone są badania nad ustaleniem roli (GGC)<sub>n</sub> w patogenezie chorób związanych z AR, w tym raka stercza [35,53].

Gen AR koduje białko receptorowe o masie 110-114 kDa, zawierające prawidłowo 910-919 aminokwasów (w zależności od liczby tripletów CAG). Wykryto zależność między długością obszaru poliglutaminowego, a aktywnością AR i ryzykiem wystąpienia nowotworu stercza [35,53]. Część badaczy wskazuje na związek krótszego motywu (CAG)<sub>n</sub> receptora androgenowego (od <17 do <23, w zależności od badania) ze zwiększonym ryzykiem PC, natomiast część wskazuje na brak takiej korelacji i dodatkowo na brak związku długości (CAG)<sub>n</sub> z wiekiem zachorowania na PC, stopniem zaawansowania i złośliwości choroby w chwili rozpoznania oraz kilkoma klinicznymi parametrami, tj. odpowiedzią na hormonalną terapię, czasem jaki upłynął do progresji choroby od zakończenia terapii hormonalnej oraz całkowitym czasem przeżycia pacjenta [72,82]. Miller i wsp. porównali długość obszarów (CAG)<sub>n</sub> i (GGN)<sub>n</sub> receptora androgenowego u 140 mężczyzn z rozpoznaniem raka stercza i u ich braci, bez rozpoznania choroby nowotworowej, dobranych pod względem wieku. Okazało się, że mężczyźni z krótszym regionem (CAG)<sub>n</sub> (<22) lub krótszym obszarem (GGN)<sub>n</sub> (≤16) nie mieli zwiększonego ryzyka rozwoju raka stercza (OR=1,06), w porównaniu do mężczyzn, u których oba motywy miały więcej tripletów CAG (≥22) lub GGN (>16). Badacze ci sugerowali, iż zarówno motyw CAG, jak i GGN w genie receptora androgenowego nie pełnią głównej roli w jego patogenezie [70]. Natomiast Hu i wsp. w badaniach 60 mężczyzn z PC pochodzących z 30 rodzin z agregacją raków stercza, u 3 chorych z rodziny afroamerykańskiej, w której obserwowano 9 przypadków zachorowania na raka stercza, wykryli nową mutację germinálną receptora androgenowego, T559S, która ze względu na umiejscowienie w domenie wiążącej receptora androgenowego, może mieć związek z rozwojem PC przez zmianę zdolności wiązania AR z jego ligandami [47].

### **SRD5A2**

Doniesienia literaturowe wskazują na związek genu *SRD5A2* z patogenezą raka stercza. Gen ten jest umiejscowiony na krótkim ramieniu chromosomu 2, w regionie 23 (2p23) i koduje enzym 5α-reduktazę typu II. Białko to bierze udział w przekształcaniu testosteronu do aktywnej postaci, dihydrotestosteronu (DHT) [75]. Pomiar stężenia DHT w komórkach gruczołowych stercza jest najbardziej znaczącym parametrem wskazującym na prawidłową pracę androgenów w obrębie tego narządu. Niedobór 5α-reduktazy wywołuje nieprawidłowości w budowie zewnętrznych narządów płciowych i hipoplazję gruczołu krokowego. Ponadto zmieniona na skutek mutacji genu *SRD5A2* aktywność 5α-reduktazy może mody-

fikować ryzyko zachorowania na PC w różnych grupach etnicznych [22]. Makridakis i wsp. opisali występowanie wariantu Ala49Thr, o niskiej penetracji, powodującego wzrost katalitycznej aktywności 5α-reduktazy i tym samym wzrost ryzyka rozwoju PC, np. u Afroamerykanów 7,2-krotnie, a u Hiszpanów 3,6-krotnie [63]. Badania przeprowadzone w populacji fińskiej wykazały natomiast brak różnic w częstości występowania wariantu Ala49Thr między grupami: 449 mężczyzn z PC (6%), 223 mężczyzn z łagodnym przerostem stercza (BPH - benign prostatic hyperplasia) (6,3%) oraz 588 mężczyzn z populacji ogólnej (5,8%) [71].

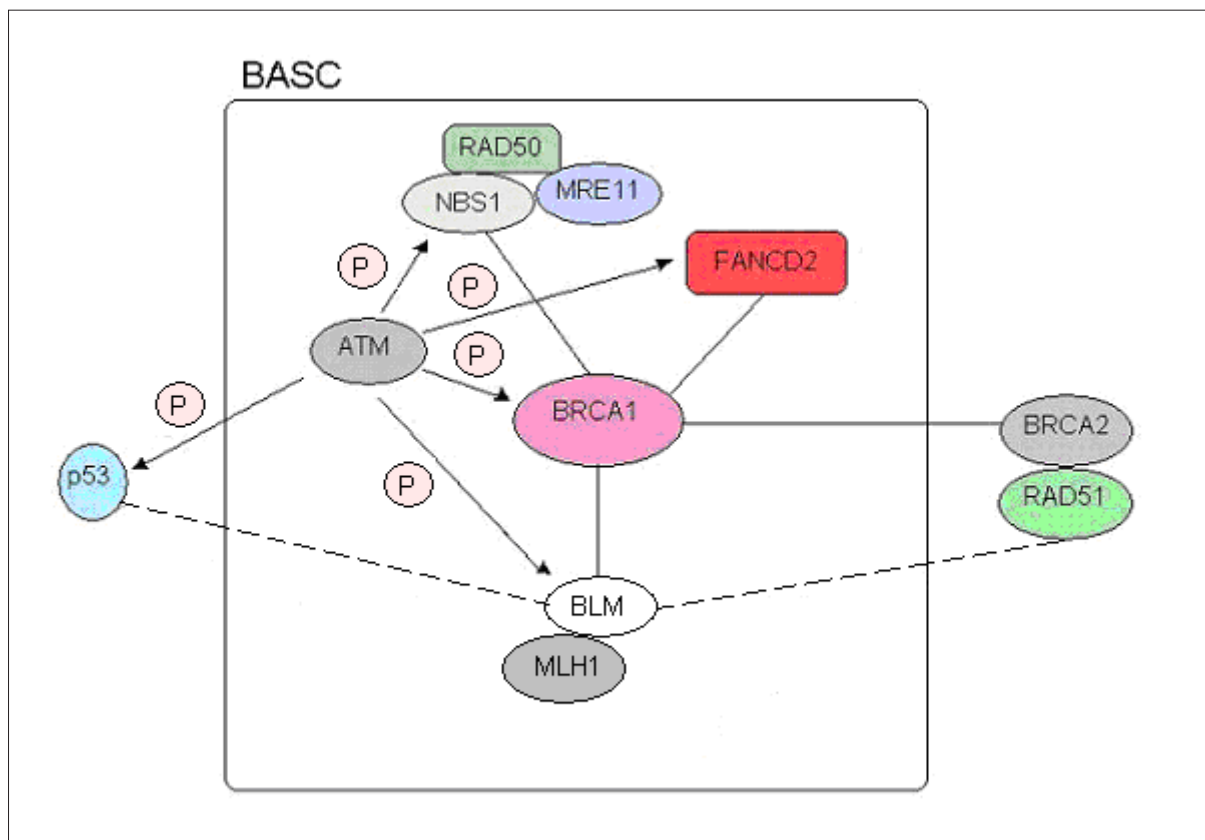
Li i wsp. wykazali zmniejszone ryzyko rozwoju PC u mężczyzn z większą liczbą powtórzeń sekwencji TA (≥9) (OR=0,86), co może świadczyć o ochronnej roli tego wariantu. Wykazali również sprzężenie wariantu Ala49Thr z rozpoznaniem PC w zaawansowanym stadium (III-IV), zarówno u homozygotycznych (OR=2,13), jak i u heterozygotycznych jego nosicieli (OR=2,06). Natomiast nie wykazali związku między ryzykiem rozwoju PC a wariantem Val89Leu (OR=1,02) [58].

### **CYP17**

Innym głównym enzymem biorącym udział w syntezie androgenów w jądrach jest cytochrom P450c17, kodowany przez gen *CYP17*. Enzym ten, dzięki aktywności 17α-hydroksylazy, przekształca pregnenolon do 17α-hydroksypregnenolonu, a przez aktywność 17,20-liazy powoduje dalsze przekształcenie do dehydroepiandrosteronu (DHEA). *CYP17*, umiejscowiony w regionie 10q24.3, składa się z 8 eksonów. W regionie 5' promotorowym tego genu wykryto jednonukleotydową transzycję T→C, która powoduje powstanie dodatkowego miejsca wiązania czynnika transkrypcyjnego Sp1, którego przyłączenie zwiększa ekspresję genu [42]. Wyniki badań prowadzonych nad rolą homozygotycznego genotypu C/C genu *CYP17* w patogenezie raka stercza są niejednoznaczne. Część z nich wskazuje na niewielki, jednak pozytywny związek C/C ze zwiększonym ryzykiem, inne natomiast nie potwierdzają takiego sprzężenia [61,97].

### **GENY NAPRAWY DNA A RYZYKO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO**

DNA komórki jest stale narażone na działanie czynników uszkadzających. Badania ludzkiego genomu pozwoliły na zidentyfikowanie wielu genów kodujących białka biorące udział w różnorodnych mechanizmach naprawczych DNA, zapewniających sprawne funkcjonowanie komórki, a tym samym i całego organizmu. W rozpoznawaniu uszkodzenia DNA bierze udział głównie wielkocząsteczkowy kompleks białkowy określany jako BASC (BRCA1 associated genome surveillance complex), w skład którego wchodzi m.in. geny *BRCA1*, *NBS1* i *MLH1* (ryc. 3), których prawdopodobny udział w patogenezie raka stercza został opisany w wielu publikacjach. Ponadto wiele prac opisuje zwiększone ryzyko tego raka u nosicieli mutacji kolejnego, głównego genu naprawy DNA, *BRCA2* [32,33,38,45,73].



Ryc. 3. Interakcje między białkami opiekuńczych genów supresorowych. BASC jest wieloenzymatycznym kompleksem, w skład którego wchodzi białka: BLM, FANCD2, MRE11, NBS1, RAD50, MLH1 i ATM, skoncentrowane wokół głównego białka BRCA1. Białka BRCA1, FANCD2 i BLM oddziałują pośrednio lub bezpośrednio z białkami RAD51 i BRCA2. Między BLM a RAD51 występuje stała, bezpośrednia interakcja. BLM i inne składniki BASC oddziałują także z białkiem p53. Wydaje się, że kinaza ATM działa jako regulator wielu reakcji, które fosforyluje pośrednio lub bezpośrednio. Białka, które biorą udział w tych reakcjach fosforylacji wskazano strzałkami (wg [45], zmodyfikowane)

### BRCA1 i BRCA2

Gen *BRCA1* jest umiejscowiony w regionie 17q21, składa się z 24 eksonów i koduje białko złożone z 1836 aminokwasów. *BRCA1* bierze udział w utrzymaniu integralności genomu, należąc do tzw. genów opiekuńczych, „caretaker genes”. Jest genem supresorowym, zaangażowanym w kontrolę cyklu komórkowego. Gen *BRCA2*, umiejscowiony w regionie 13q12.3, składa się z 27 eksonów i koduje białko złożone z 3418 aminokwasów. *BRCA2* jest również genem supresorowym i opiekuńczym. Bierze udział, m.in. w regulacji proliferacji i różnicowania się komórek oraz, jako gen opiekuńczy, w utrzymywaniu stabilności genomu komórki. Mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* prowadzą do zaburzenia funkcji kodowanych przez nie białek, a w konsekwencji do zwiększenia częstości podziałów komórkowych i do zwiększenia liczby błędów powstających podczas każdego podziału. Prowadzi to do niestabilności genomu, upośledzenia procesu naprawy uszkodzeń DNA, a w konsekwencji do transformacji nowotworowej. Niektóre prace wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju raka stercza wśród nosicieli mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*, inne nie potwierdzają takiej korelacji [1,25,33,34,56,57]. Cybulski i wsp. opisują 3,6-krotnie wyższe ryzyko rozwoju PC u

nosicieli mutacji C61G oraz 4153delA genu *BRCA1*. Ponadto ryzyko to jest 12-krotnie wyższe u mężczyzn pochodzących z rodzin z HPC [25]. Leongamornlert i wsp. opisują 3,75-krotnie wyższe ryzyko rozwoju PC u nosicieli delecyjnych mutacji genu *BRCA1* (wykryto 4 delecje w grupie 886 pacjentów z PC, jedną u mężczyzny w 69 r.ż., a trzy pozostałe u mężczyzn będących przed 65 r.ż.) [56]. Edwards i wsp. wskazują natomiast na 23-krotnie wyższe ryzyko rozwoju PC przed 56 r.ż. u mężczyzn będących nosicielami germlinalnych mutacji genu *BRCA2* [33].

### NBS1

Gen *NBS1* jest umiejscowiony w regionie 8q21, składa się z 16 eksonów i koduje złożone z 753 aminokwasów białko, nibrynę (p95), która wchodzi w skład kompleksu MRE11/RAD50/NBS1 (ryc. 3). Kompleks ten, współdziałając z białkiem BRCA1, bierze udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA [37]. Zaburzenie tego mechanizmu naprawy DNA usposabia do spontanicznych złamań chromosomów i zmiany ich struktury. Homozygotyczna delecja 5 par zasad w eksonie 6 tego genu (657del5), jest związana z zespołem Nijmegen, dziedziczącym się w sposób autosomalny recesywny. Jeśli mutacja występuje w układzie heterozy-



gotycznym, może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, jelita grubego, stercza oraz białaczkę limfoblastyczną i chłoniaki nieziarnicze (NHL - non-Hodgkin's lymphoma) [30]. Cybulski i wsp. określili w grupie 56 chorych z rozpoznaniem PC (pochodzących z rodzin z częstym występowaniem tego nowotworu) częstość występowania germinalnej mutacji 657del5 genu *NBS1* jako równą 9% (OR=16), w grupie 305 pacjentów ze sporadycznym PC równą 2,2% oraz w grupie 1500 osób z ogólnej polskiej populacji równą 0,6%. Uzyskane wyniki badań wskazują, że mutacja 657del5 genu *NBS1* wiąże się z 16-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju PC w rodzinach z agregacją tego nowotworu [24]. Natomiast Hebring i wsp. wykazali w grupie 1819 chorych z rozpoznaniem PC, pochodzących z 909 rodzin z rodzinną agregacją PC częstość występowania mutacji 657del5 genu *NBS1* równą 0,22%, a w grupie 1218 pacjentów ze sporadycznym PC równą 0,25%. W grupie kontrolnej (697 osób) mutacja nie została wykryta. Nieczęste występowanie mutacji w obu grupach pozwoliło autorom badania na wysunięcie wniosku, iż mutacja 657del5 *NBS1* nie jest związana z rozwojem raka stercza [44]. Należy wspomnieć, że obie ww. grupy badawcze analizowały różne populacje; Cybulski i wsp. - polską, a Hebring i wsp. - głównie ogólną kaukaską (z niewielkim udziałem (27 osób) badanych z populacji słowiańskich i brakiem osób o słowiańskim/polskim pochodzeniu w grupie kontrolnej) oraz hiszpańską, afroamerykańską i azjatycką, a więc różnice w skojarzeniu z PC mutacji 657del5, częściej w polskiej populacji, a znacznie rzadszej w pozostałych analizowanych populacjach, mogły wynikać z ogólnych różnic między populacyjnymi.

### *MLH1*

Gen *MLH1* jest umiejscowiony w regionie 3p22-23, składa się z 19 eksonów i koduje białko złożone z 756 aminokwasów, które bierze udział w mechanizmie naprawy DNA, określanym jako „naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych” (MMR - mismatch repair). System ten usuwa głównie błędy powstałe podczas replikacji DNA i niewłaściwe pary zasad tworzące się w wyniku rekombinacji DNA oraz spontanicznej lub indukowanej deaminacji, utleniania bądź metylacji zasad azotowych. Heterodimerski kompleks MSH2-MSH6, zwany hMutS $\alpha$ , rozpoznaje nieprawidłowo sparowane zasady i wiąże się z nimi bezpośrednio, sygnalizując obszar błędu replikacyjnego. Następnie kompleks MLH1-PMS2, określane jako hMutL, inicjuje funkcje naprawcze obejmujące wycięcie fragmentu DNA zawierającego błędnie sparowane zasady oraz ich naprawę z wykorzystaniem nukleaz, polimeraz i innych białek, w procesie zależnym od ATP. Kolejnym etapem jest resynteza wyciętego fragmentu, wymagana do przejścia komórki z fazy S cyklu, poprzez G2, do mitozy [52,85]. System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu stabilności genomu, dlatego jego defekty prowadzą do wielu poważnych chorób. Mutacje genu *MLH1* stanowią podłoże rodzinnego, niepolipowatego raka jelita grubego (HNPCC - hereditary nonpolyposis colorectal cancer) [6,52]. Nie wiele doniesień literaturowych opisuje udział konkret-

nych mutacji i wariantów polimorficznych genu *MLH1* w patogenezie raka stercza. Przeprowadzono natomiast wiele badań wskazujących na brak ekspresji lub zmniejszoną ekspresję tego genu w nowotworowo zmienionej gruczołowej tkance tkance stercza, a także w liniach komórkowych tego raka. Wskazuje to, iż nabyta utrata aktywności białka *MLH1*, na skutek mutacji jego genu, może być związana z PC, natomiast nie dowiedziono związku między wrodzoną, germinalną utratą aktywności *MLH1* a podatnością na PC [108]. Fredriksson i wsp. w badaniach przeprowadzonych w populacji fińskiej nie znaleźli statystycznie istotnego związku między występowaniem mutacji I219V genu *MLH1* a ryzykiem rozwoju raka stercza. Częstość występowania tej mutacji w grupie pacjentów z rakiem stercza, pochodzących z rodzin z HPC, równa 54,5%, nie różniła się od częstości jej występowania w grupie pacjentów ze sporadycznym rakiem stercza (54%), w grupie z BPH (54%), ani w grupie kontrolnej (55%) [36].

## GENY HOMEOKSOWE A RYZYKO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

### *HOXB13*

Gen *HOXB13*, umiejscowiony w regionie 17q21.2, składa się z 2 eksonów i koduje białko złożone z 284 aminokwasów. *HOXB13* należy do rodziny genów homeoboksowych, zawierających w swojej strukturze tzw. homeobox, sekwencję nukleotydową składającą się z około 180 p.z.. Produkty białkowe genów homeoboksowych są regulatorami ekspresji genów odpowiadających za rozwój poszczególnych segmentów ciała organizmu w okresie zarodkowym. Ulegają także ekspresji u dorosłego człowieka w wielu narządach, np. jelicie grubym, skórze, piersi, jajniku i gruczole krokowym. Białka homeoboksowe pełnią rolę czynników transkrypcyjnych [3].

Najczęściej opisywaną w literaturze mutacją genu *HOXB13* jest substytucja glicyny kwasem glutaminowym w kodonie 84 (Gly84Glu), umiejscowiona w 1 eksonie genu. Wyniki badań przeprowadzonych w różnych ośrodkach wskazują na związek tej mutacji ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego i gruczołu krokowego [3,12,51,96]. Breyer i wsp. wskazują na 7,9-krotnie wyższe niż populacyjne ryzyko rozwoju PC u nosicieli Gly84Glu. Mutację tę stwierdzono u 1,9% mężczyzn pochodzących z rodzin z historią raka stercza, u 2,7% mężczyzn pochodzących z rodzin z przynajmniej trzema mężczyznami z PC oraz u 1,5% mężczyzn z rodzin, w których nie wykryto żadnego przypadku tego raka [12]. Stott-Miller i wsp. wskazują na 3,3-krotnie wyższe niż populacyjne ryzyko rozwoju PC wśród nosicieli mutacji Gly84Glu [96]. W badaniach polskiej populacji mutacja Gly84Glu została wykryta u 3/2604 (0,1%) mężczyzn z ogólnej populacji i u 20/3515 (0,6%) mężczyzn z PC, co wskazuje na 5-krotnie wyższe, niż populacyjne, ryzyko rozwoju raka stercza w tej grupie pacjentów. Ponadto została ona wykryta u 4/416 (1%) mężczyzn pochodzących z rodzin z HPC, co wiązało się z 8,4-krotnie wyższym, w porównaniu do populacji ogólnej, ryzykiem rozwoju tego raka [51].

## PODSUMOWANIE

Dziedziczny rak stercza jest chorobą genetycznie heterogenną, dziedziczną przeważnie w sposób autosomalny dominujący, co oznacza jego występowanie u około połowy męskich członków rodziny z HPC. Wyniki badań wskazują, że w niektórych rodzinach ryzyko jest wyższe u braci niż u synów mężczyzn z PC, co może odpowiadać dziedziczeniu sprzężonemu z chromosomem X lub dziedziczeniu autosomalnemu recesywnemu w tych rodzinach. Ponadto podłoże dziedziczne PC w znacznym stopniu może wynikać z nosicielstwa zmian o umiarkowanie zwiększonej penetracji. Współdziałanie takich zmian wielu genów oraz dodatkowy wpływ czynników środowiskowych może znacząco zwiększać ryzyko PC.

Rodzinne występowanie PC oraz wczesny wiek zachorowania probanta są najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia tego raka u pozostałych mężczyzn w rodzinie. Ryzyko rozwoju PC w rodzinach z trzema lub większą liczbą mężczyzn dotkniętych chorobą jest 5-krotnie wyższe, niż w rodzinach, których członkowie zmarli z powodu innych chorób. Cechą odróżniającą dziedziczną postać PC od postaci sporadycznej jest młodszy o 6-7 lat wiek zachorowania.

Badając rodziny z agregacją PC za pomocą analizy sprzężeń zlokalizowano wiele regionów chromosomowych predysponujących do HPC, np. *HPC1* (1q24-25), *PCaP* (1q42-43), *HPCX* (Xq27-28), *CAPB* (1p36), *HPC2* (17p12), *HPC20* (20q13). W obrębie tych regionów zidentyfikowano dotychczas jedynie dwa geny o wysokiej penetracji: *RNASEL* oraz *ELAC2*. Niestety, związek tych genów z etiologią PC nie został potwierdzony we wszystkich badaniach. Prawdopodobnie najistotniejsze geny wysokiego ryzyka PC dotąd nie zostały zidentyfikowane.

Uzyskane dotąd wyniki badań nad patogenezą PC dowodzą, iż androgeny mogą odgrywać w niej główną rolę. Za podstawowy mechanizm promujący kancerogenezę gruczołu krokowego uznaje się zatem występowanie nieprawidłowości w genie kodującym receptor androgenowy.

Prawidłowa naprawa DNA zapewnia utrzymanie integralności genomu i pełni ważną rolę w jego ochronie przed działaniem czynników kancerogennych. Badania epidemiologiczne wskazują, że dziedziczenie mutacji w jednym lub kilku loci genów naprawczych wpływa na różnice w sprawności usuwania uszkodzeń materiału genetycznego,

a tym samym może kształtować indywidualną podatność na rozwój raka stercza. Wykryto wiele zmian kojarzących się z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem PC, umiejscowionych w obrębie genów układu naprawy DNA (*BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *MLH1*). Ze względu jednak na to, iż zmiany te powiązane ze zwiększonym ryzykiem PC na ogół na podstawie pojedynczych badań, istnieje konieczność powtórzenia analiz na większych grupach pacjentów, w innych populacjach.

Uzyskane w ostatnich kilku latach wyniki badań dotyczących roli genu *HOXB13* w rozwoju PC dowodzą, iż mutacja Gly84Glu, umiejscowiona w eksonie 1 tego genu, może odgrywać zasadniczą rolę w patogenezie tego nowotworu. Jednak potrzebna jest większa liczba analiz, aby można było uznać, iż *HOXB13* jest genem wysokiego ryzyka PC.

Brak wyjaśnienia genetycznych przyczyn rozwoju PC jest istotnym problemem w onkologii. Nieustannie podejmowane są próby wykrycia mutacji konkretnych genów predysponujących do zachorowania na dziedzicznego raka stercza, bo stwierdzenie zwiększonego ryzyka jego rozwoju, związanego z dziedziczną mutacją, umożliwiłoby wdrożenie odpowiednich programów profilaktycznych w celu zapobieżenia chorobie lub jej wykrycia we wczesnym stadium. Wyniki takich badań mogłyby mieć również bezpośrednie znaczenie dla chorych, przez wykrycie genetycznego podłoża choroby, ułatwienie postawienia rozpoznania oraz wpływ na klasyfikację pacjenta do określonej grupy rokowniczej. Mogłyby się to przyczynić do ustalenia sposobu leczenia dostosowanego do wrodzonego defektu genetycznego leżącego u podłoża nowotworu. Stwierdzenie obecności mutacji byłoby także wskazówką do skierowania pacjenta do poradni genetycznej, a także do rozszerzenia badań na członków jego rodziny. Wykrycie u zdrowych bliskich krewnych pacjentów nosicielstwa mutacji predysponujących do rozwoju PC, pozwoliłoby na objęcie tych osób opieką diagnostyczno-profilaktyczną. Natomiast krewni, u których nie stwierdzono by nosicielstwa mutacji, zostaliby uwolnieni od lęku przed znacznie większym od populacyjnego ryzykiem rozwoju raka.

Wydaje się, że dokładne poznanie molekularnej patologii raka stercza utorowałoby drogę odkryciom wielu substancji o działaniu chemioprewencyjnym i chemioterapeutycznym. Istnieje bowiem wiele szlaków wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w kancerogenezę gruczołu krokowego, które w przyszłości mogłyby stanowić potencjalny cel takich leków.

## PIŚMIENICTWO

[1] Agalliu I., Kwon E.M., Zadory D., McIntosh L., Thompson J., Stanford J.L., Ostrander E.A.: Germline mutations in the *BRCA2* gene and susceptibility to hereditary prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2007; 13: 839-843

[2] Agalliu I., Leanza S.M., Smith L., Trent J.M., Carpten J.D., Bailey-Wilson J.E., Burk R.D.: Contribution of *HPC1* (*RNASEL*) and *HPCX* variants to prostate cancer in a founder population. *Prostate*, 2010; 70: 1716-1727

[3] Akbari M.R., Anderson L.N., Buchanan D.D., Clendenning M., Jenkins M.A., Win A.K., Hopper J.L., Giles G.G., Nam R., Narod S., Gallinger S., Cleary S.P.: Germline *HOXB13* p.Gly84Glu mutation and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.*, 2013; 37: 424-427

[4] Alvarez-Cubero M.J., Saiz M., Martinez-Gonzalez L.J., Alvarez J.C., Lorente J.A., Cozar J.M.: Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urol. Oncol.*, 2013; 31: 1419-1429

- [5] Badzioch M., Eeles R., Leblanc G., Foulkes W.D., Giles G., Edwards S., Goldgar D., Hopper J.L., Bishop D.T., Møller P., Heimdal K., Easton D., Simard J.: Suggestive evidence for a site specific prostate cancer gene on chromosome 1p36. *J. Med. Genet.*, 2000; 37: 947-949
- [6] Barrow E., Hill J., Evans D.G.: Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam. Cancer*, 2013; 12: 229-240
- [7] Berry R., Schaid D.J., Smith J.R., French A.J., Schroeder J.J., McDonnell S.K., Peterson B.J., Wang Z.Y., Carpten J.D., Roberts S.G., Teister D.J., Blute M.L., Trent J.M., Thibodeau S.N.: Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 66: 539-546
- [8] Berry R., Schroeder J.J., French A.J., McDonnell S.K., Peterson B.J., Cunningham J.M., Thibodeau S.N., Schaid D.J.: Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 67: 82-91
- [9] Berthon P., Valeri A., Cohen-Akenine A., Drelon E., Paiss T., Wöhr G., Latil A., Millasseau P., Mellah I., Cohen N., Blanché H., Bellané-Chantelot C., Demeis F., Teillac P., Le Duc A. i wsp.: Predisposing gene for early onset prostate cancer localized on chromosome 1q42.2-43. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998; 62: 1416-1424
- [10] Bisbal C., Silverman R.H.: Diverse functions of RNase L and implications in pathology. *Biochimie*, 2007; 89: 789-798
- [11] Bock C.H., Cunningham J.M., McDonnell S.K., Schaid D.J., Peterson B.J., Pavlic R.J., Schroeder J.J., Klein J., French A.J., Marks A., Thibodeau S.N., Lange E.M., Cooney K.A.: Analysis of the prostate cancer-susceptibility locus HPC20 in 172 families affected by prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 68: 795-801
- [12] Breyer J.P., Avritt T.G., McReynolds K.M., Dupont W.D., Smith J.R.: Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2012; 21: 1348-1353
- [13] Brookes C., Prosser D.O., Love J.M., Gardner R.J., Love D.R.: Diagnostic genetics at a distance: von hippel-lindau disease and a novel mutation. *Genet. Res. Int.*, 2013; 2013: 189196
- [14] Cancel-Tassin G., Latil A., Valéri A., Mangin P., Fournier G., Berthon P., Cussenot O.: PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001; 9: 135-142
- [15] Cannon L.: Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealogy. *Cancer Survey*, 1982; 1: 47-69
- [16] Carpten J., Nupponen N., Isaacs S., Sood R., Robbins C., Xu J., Faruque M., Moses T., Ewing C., Gillanders E., Hu P., Bujnovszky P., Makalowska I., Baffoe-Bonnie A., Faith D. i wsp.: Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat. Genet.*, 2002; 30: 181-184
- [17] Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Walsh P.C.: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 3367-3371
- [18] Carter B.S., Bova G.S., Beaty T.H., Steinberg G.D., Childs B., Isaacs W.B., Walsh P.C.: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J. Urol.*, 1993; 150: 797-802
- [19] Cheung K.L., Khor T.O., Kong A.N.: Synergistic effect of combination of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation. *Pharm. Res.*, 2009; 26: 224-231
- [20] Colloca G., Venturino A.: The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol.*, 2011; 50: 14-24
- [21] Crawford E.D.: Epidemiology of prostate cancer. *Urology*, 2003; 62: 3-12
- [22] Crawford E.D.: Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*, 2009; 73: 4-10
- [23] Cybulski C.: Genetyka kliniczna raka prostaty. W: *Genetyka kliniczna nowotworów 2010*. Red.: J. Lubiński. Print Group Sp. z o.o., Szczecin 2010, 177-189
- [24] Cybulski C., Górski B., Dębniak T., Gliniewicz B., Mierzejewski M., Masojć B., Jakubowska A., Matyjasik J., Złowocka E., Sikorski A., Narod S.A., Lubiński J.: NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. *Cancer Res.*, 2004; 64: 1215-1219
- [25] Cybulski C., Górski B., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Jakubowska A., Wokolorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K. i wsp.: BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2008; 17: 62-66
- [26] Dadej R., Cieśliński P., Kwias Z.: Rak stercza. *Współcz. Onkol.* 2002; 6: 108-116
- [27] Dandanel M., Friis-Hansen L., Sunde L., Nielsen F.C., Hansen T.V.: Identification of 3 novel VHL germ-line mutations in Danish VHL patients. *BMC Med. Genet.*, 2012; 13: 54-59
- [28] Datta M.W., Hernandez A.M., Schlicht M.J., Kahler A.J., DeGueme A.M., Dhir R., Shah R.B., Farach-Carson C., Barrett A., Datta S.: Perlecan, a candidate gene for the CAPB locus, regulates prostate cancer cell growth via the Sonic Hedgehog pathway. *Mol. Cancer*, 2006; 5: 9
- [29] Dean M., Lou H.: Genetics and genomics of prostate cancer. *Asian J. Androl.*, 2013; 15: 309-313
- [30] Di Masi A., Antocchia A.: NBS1 heterozygosity and cancer risk. *Curr. Genomics*, 2008; 9: 275-281
- [31] Dudkiewicz S.: Wprowadzenie do chorób stercza. W: *Choroby stercza (gruczołu krokowego)*. Red.: S. Dudkiewicz. Poznań 2010, 13-52
- [32] Edwards S.M., Evans D.G., Hope Q., Norman A.R., Barbachano Y., Bullock S., Kote-Jarai Z., Meitz J., Falconer A., Osin P., Fisher C., Guy M., Jhavar S.G., Hall A.L., O'Brien L.T., et al.: Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br. J. Cancer*, 2010; 103: 918-924
- [33] Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J., Hamoudi R., Hope Q., Osin P., Jackson R., Southgate C., Singh R., Falconer A., Dearnaley D.P., Arderm-Jones A., Murkin A., Dowe A., Kelly J. i wsp.: Two percent of men with early onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 72: 1-12
- [34] Fachal L., Gómez-Caamaño A., Celeiro-Muñoz C., Peleteiro P., Blanco A., Carballo A., Forteza J., Carracedo A., Vega A.: BRCA1 mutations do not increase prostate cancer risk: results from a meta-analysis including new data. *Prostate*, 2011; 71: 1768-1779
- [35] Filus A., Mędraś M., Kuliczowska-Płaksej J., Trzmiel-Bira A., Łączmański Ł., Jędrzejuk D.: Występowanie polimorfizmu sekwencji trójnukleotydowej CAG genu receptora androgenowego w populacji wielkomiejskiej polskich mężczyzn. *Endokrynol. Pol.*, 2009; 60: 263-270
- [36] Fredriksson H., Ikonen T., Autio V., Matikainen M.P., Helin H.J., Tammela T.L., Koivisto P.A., Schleutker J.: Identification of germline MLH1 alterations in familial prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 2802-2806
- [37] Futaki M., Liu J.M.: Chromosomal breakage syndromes and the BRCA1 genome surveillance complex. *Trends Mol. Med.*, 2001; 7: 560-565
- [38] Gallagher D.J., Gaudet M.M., Pal P., Kirchoff T., Balistreri L., Vora K., Bhatia J., Stadler Z., Fine S.W., Reuter V., Zelefsky M., Morris M.J., Scher H.I., Klein R.J., Norton L. i wsp.: Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2010; 16: 2115-2121
- [39] Goode E.L., Stanford J.L., Chakrabarti L., Gibbs M., Kolb S., McIndoe R.A., Buckley V.A., Schuster E.F., Neal C.L., Miller E.L., Brandzel S., Hood L., Ostrander E.A., Jarvik G.P.: Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet. Epidemiol.*, 2000; 18: 251-275

- [40] Goode E.L., Stanford J.L., Peters M.A., Janer M., Gibbs M., Kolb S., Badzioch M.D., Hood L., Ostrander E.A., Jarvik G.P.: Clinical characteristics of prostate cancer in an analysis of linkage to four putative susceptibility loci. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 2739-2749
- [41] Grönberg H., Isaacs S.D., Smith J.R., Carpten J.D., Bova G.S., Freije D., Xu J., Meyers D.A., Collins F.S., Trent J.M., Walsh P.C., Isaacs W.B.: Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA*, 1997; 278: 1251-1255
- [42] Gsur A., Bernhofer G., Hinteregger S., Haidinger G., Schatzl G., Madersbacher S., Marberger M., Vutuc C., Micksche M.: A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *Int. J. Cancer*, 2000; 87: 434-437
- [43] Hartwig M., Janiszewska H., Bąk A., Pilarska M., Heise M., Junkiert-Czarnecka A., Laskowski R., Haus O.: Prevalence of the BRCA1 c.68\_69delAG (BIC: 185delAG) mutation in women with breast cancer from north-central Poland and a review of the literature on other regions of the country. *Współcz. Onkol.*, 2013; 17: 34-37
- [44] Hebbbring S.J., Fredriksson H., White K.A., Maier C., Ewing C., McDonnell S.K., Jacobsen S.J., Cerhan J., Schaid D.J., Ikonen T., Autio V., Tammela T.L., Herkommer K., Paiss T., Vogel W. i wsp.: Role of the Nijmegen breakage syndrome 1 gene in familial and sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006; 15: 935-938
- [45] Hickson I.D.: RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 169-178
- [46] Hsing A.W., Chokkalingam A.P.: Prostate cancer epidemiology. *Front. Biosci.*, 2006; 11: 1388-1413
- [47] Hu S.Y., Liu T., Liu Z.Z., Ledet E., Velasco-Gonzalez C., Mandal D.M., Koochekpour S.: Identification of a novel germline missense mutation of the androgen receptor in African American men with familial prostate cancer. *Asian J. Androl.*, 2010; 12: 336-343
- [48] Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.: Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 2011; 61: 69-90
- [49] Kirsh V.A., Peters U., Mayne S.T., Subar A.F., Chatterjee N., Johnson C.C., Hayes R.B.: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2007; 99: 1200-1209
- [50] Klusek J., Głuszek S., Klusek J.: Wybrane mutacje związane z dużym ryzykiem wystąpienia nowotworów jelita grubego. *Przegl. Gastroenterol.*, 2012; 7: 1-6
- [51] Kłuzniak W., Wokołorczyk D., Kashyap A., Jakubowska A., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Gołąb A., Gliniewicz B., Sikorski A., Świtajła J., Borkowski T., Borkowski A., Antczak A. i wsp.: The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. *Prostate*, 2013; 73: 542-548
- [52] Kładny J., Kurzawski G., Suchy J., Lubiński J.: Zespół Lynch (HNPCC). W: *Genetyka kliniczna nowotworów 2010*. Red.: J. Lubiński. Print Group Sp. z o.o., Szczecin 2010, 85-96
- [53] Kral M., Rosińska V., Student V., Grepl M., Hrabec M., Bouchal J.: Genetic determinants of prostate cancer: a review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.*, 2011; 155: 3-9
- [54] Kurahashi N., Inoue M., Iwasaki M., Sasazuki S., Tsugane A.S.; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008; 17: 930-937
- [55] Leitzmann M.F., Rohrmann S.: Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin. Epidemiol.*, 2012; 4: 1-11
- [56] Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., Saunders E., Dadaev T., Castro E., Goh C., Govindasami K., Guy M., O'Brien L., Sawyer E., Hall A., Wilkinson R., Easton D., The UKGPCS Collaborators, et al.: Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br. J. Cancer*, 2012; 106: 1697-1701
- [57] Li D., Kumaraswamy E., Harlan-Williams L.M., Jensen R.A.: The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Front. Biosci.*, 2013; 18: 1445-1459
- [58] Li X., Huang Y., Fu X., Chen C., Zhang D., Yan L., Xie Y., Mao Y., Li Y.: Meta-analysis of three polymorphisms in the steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 2 gene (SRD5A2) and risk of prostate cancer. *Mutagenesis*, 2011; 26: 371-383
- [59] Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 78-85
- [60] Licznarska B., Bear-Dubowska W.: Intrakrynologia estrogenów a terapia i chemioprewencja w nowotworach piersi. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 220-230
- [61] Loukola A., Chadha M., Penn S.G., Rank D., Conti D.V., Thompson D., Cicek M., Love B., Bivolarevic V., Yang Q., Jiang Y., Hanzel D.K., Dains K., Paris P.L., Casey G. i wsp.: Comprehensive evaluation of the association between prostate cancer and genotypes/haplotypes in CYP17A1, CYP3A4 and SRD5A2. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004; 12: 321-332
- [62] Machoy P., Lubiński J.: Dziedziczny rak prostaty. *Urol. Pol.*, 2002; 55: 41-43
- [63] Makridakis N.M., Ross R.K., Pike M.C., Crocitto L.E., Kolonel L.N., Pearce C.L., Henderson B.E., Reichardt J.K.: Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet*, 1999; 354: 975-978
- [64] Martin N.E., Mucci L.A., Loda M., DePinho R.A.: Prognostic determinants in prostate cancer. *Cancer J.*, 2011; 17: 429-437
- [65] Matuszewska K., Matuszewski M., Jassem J.: Rola badań przesiewowych w raku gruczołu krokowego. *Współcz. Onkol.*, 2003; 7: 160-165
- [66] Matych M.: Znaczenie hormonów steroidowych w etiopatogenezie raka gruczołu krokowego. *Urol. Pol.*, 2006; 59: 83-86
- [67] Medeiros R., Morais A., Vasconcelos A., Costa S., Pinto D., Oliveira J., Lopes C.: The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the susceptibility to prostate cancer of a southern European population. *J. Hum. Genet.*, 2002; 47: 413-418
- [68] Mehta M., Sethi S., Pushker N., Kashyap S., Sen S., Bajaj M.S., Ghose S.: Retinoblastoma. *Singapore Med. J.*, 2012; 53: 128-135
- [69] Meyer M.S., Penney K.L., Stark J.R., Schumacher F.R., Sesso H.D., Loda M., Fiorentino M., Finn S., Flavin R.J., Kurth T., Price A.L., Giovannucci E.L., Fall K., Stampfer M.J., Ma J. i wsp.: Genetic variation in RNASEL associated with prostate cancer risk and progression. *Carcinogenesis*, 2010; 31: 1597-1603
- [70] Miller E.A., Stanford J.L., Hsu L., Noonan E., Ostrander E.A.: Polymorphic repeats in the androgen receptor gene in high-risk sibships. *Prostate*, 2001; 48: 200-205
- [71] Mononen N., Ikonen T., Syrjäkoski K., Matikainen M., Schleutker J., Tammela T.L., Koivisto P.A., Kallioniemi O.P.: A missense substitution A49T in the steroid 5-alpha-reductase gene (SRD5A2) is not associated with prostate cancer in Finland. *Br. J. Cancer*, 2001; 84: 1344-1347
- [72] Montgomery J.S., Price D.K., Figg W.D.: The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *J. Pathol.*, 2001; 195: 138-146
- [73] Moran A., O'Hara C., Khan S., Shack L., Woodward E., Maher E.R., Laloo F., Evans D.G.: Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam. Cancer*, 2012; 11: 235-242
- [74] Mould R.F.: Prostate cancer incidence review with emphasis on publications from the American Cancer Society & the International Agency for Research on Cancer. *Nowotwory J. Oncol.*, 2002; 52: 11-15



- [75] Nacusi L.P., Tindall D.J.: Targeting 5 $\alpha$ -reductase for prostate cancer prevention and treatment. *Nat. Rev. Urol.*, 2011; 8: 378-384
- [76] Ostrander E.A., Stanford J.L.: Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 67: 1367-1375
- [77] Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005; 55: 74-108
- [78] Peters M.A., Jarvik G.P., Janer M., Chakrabarti L., Kolb S., Goode E.L., Gibbs M., DuBois C.C., Schuster E.F., Hood L., Ostrander E.A., Stanford J.L.: Genetic linkage analysis of prostate cancer families to Xq27-28. *Hum. Hered.*, 2001; 51: 107-113
- [79] Powell I.J., Meyskens F.L. Jr.: African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology*, 2001; 57: 178-181
- [80] Qin L.Q., Xu J.Y., Wang P.Y., Tong J., Hoshi K.: Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2007; 16: 467-476
- [81] Rebbeck T.R., Walker A.H., Zeigler-Johnson C., Weisburg S., Martin A.M., Nathanson K.L., Wein A.J., Malkowicz S.B.: Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 67: 1014-1019
- [82] Rodríguez-González G., Cabrera S., Ramírez-Moreno R., Bilbao C., Díaz-Chico J.C., Serra L., Chesá N., Cabrera J.J., Díaz-Chico B.N.: Short alleles of both GGN and CAG repeats at the exon-1 of the androgen receptor gene are associated to increased PSA staining and a higher Gleason score in human prostatic cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2009; 113: 85-91
- [83] Rökman A., Ikonen T., Mononen N., Autio V., Matikainen M.P., Koivisto P.A., Tammela T.L., Kallioniemi O.P., Schleutker J.: ELAC2/HPC2 involvement in hereditary and sporadic prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6038-6041
- [84] Rökman A., Ikonen T., Seppälä E.H., Nupponen N., Autio V., Mononen N., Bailey-Wilson J., Trent J., Carpten J., Matikainen M.P., Koivisto P.A., Tammela T.L., Kallioniemi O.P., Schleutker J.: Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002; 70: 1299-1304
- [85] Romanowicz H., Smolarz B., Fiks T., Kulig A., Połać I., Sobczuk A., Pertyński T.: Znaczenie mechanizmu naprawy DNA błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR) w raku piersi. *Przegl. Menopauz.*, 2010; 2: 95-100
- [86] Schaid D.J., McDonnell S.K., Blute M.L., Thibodeau S.N.: Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998; 62: 1425-1438
- [87] Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.*, 2014; 64: 9-29
- [88] Simard J., Dumont M., Soucy P., Labrie F.: Perspective: prostate cancer susceptibility genes. *Endocrinology*, 2002; 143: 2029-2040
- [89] Skalba P., Dąbkowska-Huć A., Bednarska-Czerwińska A.: Receptor androgenowy. *Gin. Prakt.*, 2003; 11: 12-18
- [90] Smart R.: PSA testing and DRE, TRUS scanning with sector biopsy, improved histology, curative treatments, and active surveillance for prostate cancer: a success story for men's health. *N Z Med. J.*, 2008; 121: 57-68
- [91] Smith J.R., Freije D., Carpten J.D., Grönberg H., Xu J., Isaacs S.D., Brownstein M.J., Bova G.S., Guo H., Bujnovszky P., Nusskern D.R., Damber J.E., Bergh A., Emanuelsson M., Kallioniemi O.P. i wsp.: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome wide search. *Science*, 1996; 274: 1371-1374
- [92] Soggia P., Madonia M., Corbu C.: Current role of prostatic transrectal ultrasound in the diagnosis of CaP. *Urologia*, 2012; 79: 130-134
- [93] Sorrell A.D., Espenschied C.R., Culver J.O., Weitzel J.N.: Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome: current status of clinical applications and future directions. *Mol. Diagn. Ther.*, 2013; 17: 31-47
- [94] Stasiewicz D., Starosławska E., Brzozowska A., Mocarska A., Łosicki M., Szumiło J., Burdan F.: Epidemiology and risk factors of the prostate cancer. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2012; 33: 163-167
- [95] Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H., Childs B., Walsh P.C.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 1990; 17: 337-347
- [96] Stott-Miller M., Karyadi D.M., Smith T., Kwon E.M., Kolb S., Stanford J.L., Ostrander E.A.: HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *Prostate*, 2013; 73: 634-641
- [97] Taioli E., Sears V., Watson A., Flores-Obando R.E., Jackson M.D., Ukoli F.A., de Syllos Cólus I.M., Fernandez P., McFarlane-Anderson N., Ostrander E.A., Rodrigues I.S., Stanford J.L., Taylor J.A., Tulloch-Reid M., Ragin C.C.: Polymorphisms in CYP17 and CYP3A4 and prostate cancer in men of African descent. *Prostate*, 2013; 73: 668-676
- [98] Tavtigian S.V., Simard J., Teng D.H., Abtin V., Baumgard M., Beck A., Camp N.J., Carillo A.R., Chen Y., Dayananth P., Desrochers M., Dumont M., Farnham J.M., Frank D., Frye C. i wsp.: A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat. Genet.*, 2001; 27: 172-180
- [99] Terlikiewicz J., Makarewicz R., Lebioda A., Wronczewska A., Kabciańska R., Zuchora A.: Ocena objętości gruczołu krokowego przy użyciu TRUS i NMR u chorych na raka stercza. *Współcz. Onkol.*, 2006; 10: 459-463
- [100] Tomczyk J., Olejnik A.: Sulforafan - potencjalny czynnik w prewencji i terapii chorób nowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 590-603
- [101] Wang L., McDonnell S.K., Elkins D.A., Slager S.L., Christensen E., Marks A.F., Cunningham J.M., Peterson B.J., Jacobsen S.J., Cerhan J.R., Blute M.L., Schaid D.J., Thibodeau S.N.: Role of HPC2/ELAC2 in hereditary prostate cancer. *Cancer Res.*, 2001; 61: 6494-6499
- [102] Weissman S.M., Weiss S.M., Newlin A.C.: Genetic testing by cancer site: ovary. *Cancer J.*, 2012; 18: 320-327
- [103] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Zachorowania na nowotwory złośliwe - tabele i rysunki. W: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Red.: W. Zatoński. WEDA s.c., Warszawa 2010, 49-86
- [104] Woolf C.M.: An investigation of familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1960; 13: 739-744
- [105] Xu B., Tong N., Li J.M., Zhang Z.D., Wu H.F.: ELAC2 polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2010; 13: 270-277
- [106] Xu J. and the International Consortium for Prostate Cancer Genetics: Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000; 66: 945-957
- [107] Xu J., Meyers D., Freije D., Isaacs S., Wiley K., Nusskern D., Ewing C., Wilkens E., Bujnovszky P., Bova G.S., Walsh P., Isaacs W., Schleutker J., Matikainen M., Tammela T. i wsp.: Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat. Genet.*, 1998; 20: 175-179
- [108] Yeh C.C., Lee C., Dahiya R.: DNA mismatch repair enzyme activity and gene expression in prostate cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 285: 409-413

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.