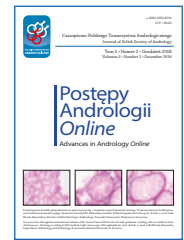




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

CZYNNIKI GENETYCZNE W PATOGENEZIE ŁAGODNEGO ROZROSTU PROSTATY

GENETIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Aleksandra Rył¹, Iwona Rotter¹, Maria Laszczyńska²¹Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ²Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 48, 71-210 Szczecin

autor do korespondencji / corresponding author: Iwona Rotter, Zakład Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Żołnierska 54, 71- 210 Szczecin; tel. +48 91 48 00 939, e-mail: iwona.rotter@pum.edu.pl

Otrzymano/received: 22.11.2018 r. • Zaakceptowano/accepted: 18.12.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2018.06



Aleksandra Rył – dr n. med. Doktorat pt.: „Ocena stężenia wybranych hormonów w surowicy oraz ocena morfologiczna, histochemiczna i immunohistochemiczna prostaty mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego i ze współistniejącym zespołem metabolicznym” zrealizowany w 2017 r. w Katedrze i Zakładzie Histologii i Biologii Rozwoju Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (PUM). Od 2017 r. asystent w Zakładzie Rehabilitacji Medycznej i Fizjoterapii Klinicznej PUM w Szczecinie. Współautorka prac naukowych i doniesień zjazdowych w kraju i za granicą. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Polskiego Towarzystwa Histochemików i Cytochemików. Wykonawca i współwykonawca projektów naukowych. Praca badawcza dotyczy rehabilitacji oraz starzenia się ze szczególnym uwzględnieniem mężczyzn. Laureatka nagrody dla młodych polskich naukowców w andrologii im. Prof. Michała Bokińca, za osiągnięcia naukowe w 2017 r.

Aleksandra Rył – PhD in medical sciences. She defended his PhD thesis in 2017 (“The assessment of serum levels of selected hormones and morphological, histochemical and immunohistochemical evaluation of the prostate gland in men with benign prostatic hyperplasia and with coexisting metabolic syndrome”) in the Department of Histology and Biology Development of the Pomeranian Medical University in Szczecin (PUM). From 2017 employed at the PUM in Szczecin in Department of Medical Rehabilitation and Clinical Physiotherapy. Author and co-author of scientific publications and abstracts for national and international congresses. She is a member of Polish Society of Andrology and Polish Society of Histochemistry and Cytochemistry. Actively participates in scientific projects. Research interests: rehabilitation and the issue of aging with particular emphasis on the men. Laureate of award named by Prof. Michal Bokiniec for the young polish scientist in andrology for 2017.

Streszczenie

Analiza molekularna genów związanych z androgenami, ich metabolizmem oraz z regulacją procesów stanów zapalnych wydaje się być istotna w aspekcie badania przyczyn łagodnego rozrostu prostaty. Znajomość polimorfizmów genów ważnych w etiologii rozrostu gruczołu krokowego może pomóc w badaniu przesiewowym ryzyka choroby oraz w zrozumieniu złożonych interakcji związanych z genezą i postępem choroby.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje jednoznacznych doniesień o istotnych markerach genetycznych w łagodnym rozroście prostaty. Istnieje jednak duża liczba publikacji naukowych wskazujących na marginalny związek określonych polimorfizmów z ryzykiem i objawami łagodnego rozrostu prostaty. Stąd też istotne są poszukiwania w obrębie dużych populacji, molekularnych markerów i określenie ich możliwej roli w patogenezie i obrazie klinicznym łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: łagodny rozrost prostaty, geny, hormony płciowe

Abstract

Molecular analysis of genes related to androgens, their metabolism, and the regulation of inflammatory processes may be essential for the research on the causes of benign prostatic hyperplasia. The knowledge of the gene polymorphisms involved in the etiology of prostatic hyperplasia may be useful in screening for the risk of disease, and help understand complex interactions associated with its genesis and progression.

The literature of the subject does not provide explicit data on important genetic markers of benign prostatic hyperplasia. However, numerous scientific publications suggest a marginal relationship between polymorphisms and the risk and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Therefore, it is so essential to find molecular markers related to prostatic hyperplasia in big populations.

Key words: benign prostatic hyperplasia, genes, sex hormones

Skróty / Abbreviations

2-OH HE – 2-hydroksy estrogen (ang. *2-hydroxy estrogen*), 4-OH HE – 4-hydroksy estrogen (ang. *4-hydroxy estrogen*), 5 α -red – 5 α -reduktaza (ang. *5 α -reductase*), A – adenina (ang. *adenine*), ACDC – gen kodujący adiponektynę (ang. *adiponectin gene*), Adipo R1 – receptor 1 adiponektyny (ang. *adiponectin receptor 1*), Adipo R2 – receptor 2 adiponektyny (ang. *adiponectin receptor 2*), AKR1C3 – gen kodujący aldo-keto reduktazę, rodzina 1, członek C3 (ang. *aldo-keto reductase family 1 member C3 gene*), Ala – alanina (ang. *alanine*), AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), AR-A – receptor androgenowy typu A (ang. *androgen receptor type A*); AR-B – receptor androgenowy typu B (ang. *androgen receptor type B*), ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotrophic hormone*), BPH – łagodny rozrost prostaty (ang. *benign prostatic hyperplasia*), C – cytozyna (ang. *cytosine*), CRH – hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *corticotrophm-releasing hormone*), CYP17 – gen kodujący 17 α -hydroksylazę/17,20-liazę cytochromu P450 (ang. *17 α -hydroxylase/17,20 lyase gene*), CYP1A1 – cytochrom P450, rodzina 1, podrodzina A, białko 1 (ang. *cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*), CYP1A1 M1 – polimorfizm M1 w genie CYP1A1 (ang. *M1 polymorphism in the CYP1A1 gene*), CYP1A1 M2 – polimorfizm M2 w genie CYP1A1 (ang. *M2 polymorphism in the CYP1A1 gene*), CYP1B1 – cytochrome P450, rodzina 1, podrodzina B, białko 1 (ang. *cytochrome P450 family 1 subfamily B polypeptide 1*), DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosterone*), DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*), ER α – receptor estrogenowy α (ang. *estrogen receptor α*), ER β – receptor estrogenowy β (ang. *estrogen receptor β*), FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), G – guanina (ang. *guanine*), GST – S-transferaza glutationowa (ang. *glutathione S-transferase*), GSTM1 – gen kodujący S-transferazę glutationową μ 1 (ang. *glutathione S-transferase μ 1 gene*), GSTT1 – gen kodujący S-transferazę glutationową θ 1 (ang. *glutathione S-transferase θ 1 gene*), HSD3B1 – gen kodujący 3 β -hydroksy Δ 5-steroidową dehydrogenazę 2 (ang. *3 β -hydroxy Δ 5-steroid dehydrogenase 2 gene*), IFN- γ – interferon γ (ang. *interferon γ*), IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin like growth factor 1*), IL-2 – interleukina 2 (ang. *interleukin 2*), IL-4 – interleukina 4 (ang. *interleukin 4*), IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*), IL-7 – interleukina 7 (ang. *interleukin 7*), kb – tysiąc par zasad (ang. *kilobase pair*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone*), LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*), LUTS – objawy dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*), mRNA – matrycowy RNA (ang. *messenger RNA*), NF-IL6 – czynnik transkrypcyjny interleukiny 6 (ang. *nuclear factor interleukin 6*), NKX3.1 – gen homeotyczny, specyficzny dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne (ang. *NK3 homeobox 1*), P450c17 – kompleks enzymatyczny 17 α -hydroksylaza/17,20 liaza (ang. *17 α -hydroxylase/17,20 lyase enzyme complex*), Pca – raka prostaty (ang. *prostate cancer*), PPAR γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), pz – par zasad (ang. *base pairs*), RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*), RNA – kwas rybonukleinowy (ang. *ribonucleic acid*), SHBG – glikoproteina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*), SPINK1 – gen kodujący inhibitor proteazy serynowej typu 1 (ang. *serine peptidase inhibitor, Kazal type 1*), SRD5A1 – gen kodujący 5 α -reduktazę typu 1 (ang. *5 α -reductase type 1 gene*), SRD5A2 – gen kodujący 5 α -reduktazę typu 2 (ang. *5 α -reductase type 2 gene*), T – tymina (ang. *thymine*), Thr – treonina (ang. *threonine*), TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β*), TNF- α – czynnik martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α*), VDR – receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor*), VDR – gen kodujący receptor witaminy D (ang. *vitamin D receptor gene*)

Łagodny rozrost prostaty (BPH, ang. *benign prostatic hyperplasia*) jest jedną z najczęściej diagnozowanych chorób układu moczowo-płciowego u mężczyzn. Zmiany budowy histopatologicznej prostaty mogą dotyczyć aż połowy mężczyzn, którzy ukończyli 50. r.ż., a liczba przypadków zwiększa się w każdej kolejnej dekadzie życia. Z uwagi na strukturę społeczeństwa i prognozy demograficzne

problem ten będzie dotyczył coraz większej liczby mężczyzn (*Szopiński i wsp., 2012*). Choroba ta stanowi niejednorodny zespół zmian patofizjologicznych oraz objawów i dolegliwości, których nasilenie i wzajemny udział u różnych chorych nie jest jednakowy. W przeciwieństwie do nowotworów prostaty, zarówno BPH, jak i jego objawy są łatwiejsze do zdiagnozowania (*Szopiński i wsp., 2012*).

Patogeneza BPH

Patogeneza BPH ze względu na wieloczynnikową etiologię nie jest do końca wyjaśniona (Ahmad i wsp., 2012). Wykazano wiele różnych czynników, które mogą mieć wpływ na rozwój BPH, a wśród nich najczęściej wymienia się zmiany stężenia hormonów, szczególnie testosteronu, występujące wraz z wiekiem (Leze i wsp., 2012). Jednak należy podkreślić, że zmiany te nie są bezpośrednią przyczyną rozrostu stercza, a BPH występuje jedynie, gdy gonady męskie wytwarzają testosteron. Innymi czynnikami etiopatologicznymi są mediatory stanu zapalnego, czynniki dietetyczne, stres oksydacyjny oraz polimorfizmy genetyczne. Jednocześnie wraz z wiekiem mężczyzny można obserwować stopniowe zwiększenie stężenia estradiolu, czy prolaktyny. Efektem tych zmian jest wzrost stężenia dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), który wiąże się swoiście z białkami receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) stercza. Powstały kompleks DHT-AR stymuluje proliferację komórek i powoduje rozrost frakcji gruczołowej prostaty. Rozrost tego narządu może być spowodowany również zwiększonym stężeniem estradiolu, które pobudza syntezę czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, ang. *fibroblast growth factor*) (Minciullo i wsp., 2015).

W regulacji rozwoju BPH mogą brać udział także receptory estrogenowe α (ER α , ang. *estrogen receptor α*) i β (ER β , ang. *estrogen receptor β*). Aktywny ER α po połączeniu się z hormonem może regulować proliferację komórek, wykazując działanie prozapalne, jak również stymulować dysplazję komórek gruczołu krokowego (Ellem i Risbridger, 2009). Natomiast aktywny ER β warunkuje działanie antyproliferacyjne oraz aktywację procesu apoptozy szlakiem niezależnym od stężenia androgenów (McPherson i wsp., 2010). Ponadto wykazano związek pomiędzy stężeniem estrogenów w surowicy a apoptozą w komórkach prostaty, regulowany jest przez ekspresję aromatazy i parakrynną regulację zależną od prostaglandyny E2 (Ho i wsp., 2011).

Ważnym czynnikiem w analizie stanów patologicznych w gruczole krokowym jest również występowanie przewlekłego stanu zapalnego, który może być przyczyną wzrostu elementów tkanki łącznej wiotkiej prostaty (Giles i wsp., 2003). Mechanizm ten polega na zmianie fenotypu mięśni gładkich gruczołu (Owens i wsp., 2004). Ponadto wiele czynników wzrostu i cytokin sprzyja proliferacji komórek stercza i powoduje migrację leukocytów do tkanki gruczołu. Analiza ekspresji RNA wykazywała podwyższone stężenie interferonu γ (IFN- γ , ang. *interferon γ*), jak również wzrost ekspresji interleukiny 2 (IL-2, ang. *interleukin 2*), interleukiny 4 (IL-4, ang. *interleukin 4*), interleukiny 6 (IL-6, ang. *interleukin 6*) oraz interleukiny 7 (IL-7, ang. *interleukin 7*), które mogą stymulować proliferację komórek zrębu podczas rozwoju BPH (Kramer i wsp., 2002).

Genetyczne mechanizmy dziedziczenia BPH są niejasne. Wykazano, że dziedziczenie autosomalne

dominujące BPH może odpowiadać za mniej niż 10% przypadków zachorowań (Barry i wsp., 2011). Zaobserwowano jednak skłonność do rodzinnych predyspozycji do występowania klinicznych objawów BPH. Wykazano, że ryzyko zachorowania jest większe u pacjentów, u których co najmniej jeden bliski krewny miał zdiagnozowany łagodny przerost prostaty (Roehrborn, 2005). Wybrane polimorfizmy badane pod względem asocjacji z łagodnym rozrostem prostaty przedstawiono w tabeli 1 i na rycinie 1.

Gen receptora androgenowego

Androgeny wpływają na ekspresję genów w różnych tkankach organizmu w wyniku wiązania z AR, który należy do receptorów jądrowych. Wykazano, że liczba tych receptorów w prostacie jest porównywalna w strefie obwodowej i przejściowej tego gruczołu. Gen dla receptora androgenowego zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu X (Xq11-12) i koduje białko receptora o masie 110–114 kDa. Białko to zawiera 910–919 aminokwasów, których liczba zależna jest od liczby zawartych tripletów CAG w genie dla AR. Istnieją dwie formy receptora androgenowego: mniejsza typu A o masie 87 kDa i większa typu B o masie 277 kDa (Watson i wsp., 2010). Oba typy receptorów występują we wszystkich tkankach organizmu. Jednak w prostacie obserwuje się większą liczbę receptorów typu B, podczas gdy zwiększona liczba receptora typu A jest charakterystyczna dla nowotworów gruczołu. Obserwuje się niewielkie różnice w działaniu obu izoform receptora androgenowego (Lallous i wsp., 2013).

Ważne jest również, że wzrost liczby komórek wykazujących ekspresję tego receptora obserwowano u pacjentów z BPH w przeciwieństwie do mężczyzn, u których nie diagnozowano rozrostu. Fakt ten może świadczyć o większej wrażliwości komórek prostaty na androgeny w przebiegu BPH (Nicholson i wsp., 2013).

Polimorfizm związany z liczbą powtórzeń CAG w genie dla AR może mieć wpływ na aktywację genów reagujących na androgeny i potencjalnie zwiększać ryzyko wystąpienia BPH. Badania *in vitro* wykazały ujemne korelacje pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a aktywnością transkrypcyjną genu dla AR, podczas gdy redukcja liczby powtórzeń CAG do zera związana była ze zwiększoną aktywnością transkrypcyjną genu dla AR (Biolchi i wsp., 2012).

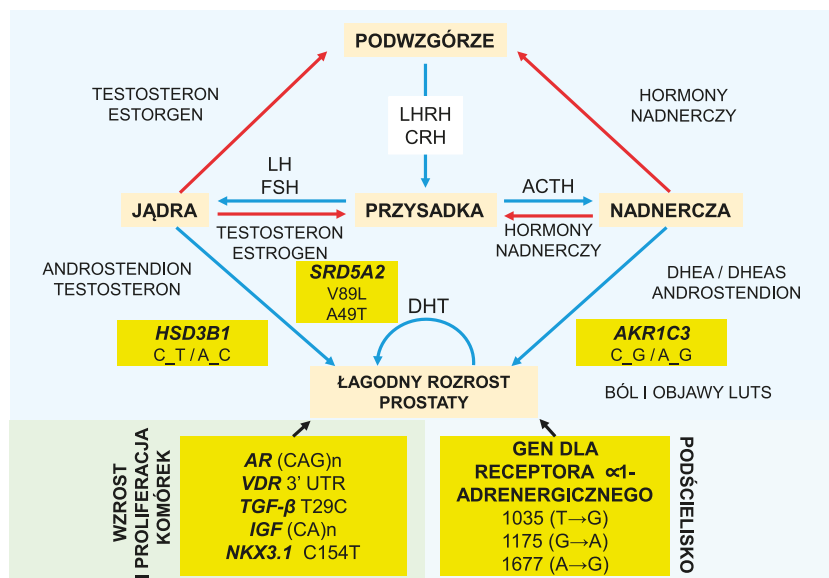
Geny SRD5A1 i SRD5A2

Dihydrotestosteron, który jest produktem enzymatycznej redukcji testosteronu przez enzym 5 α -reduktazę (5 α -red, ang. *5 α -reductase*), łączy się swoiście z białkami receptora androgenowego gruczołu krokowego. Powstały kompleks DHT-AR stymuluje rozrost komórek prostaty i powoduje rozrost frakcji gruczołowej. Aktywność enzymu jest wypadkową działania dwóch izoenzymów 5 α -red: typu 1 i 2 (Barresi i wsp., 2014). Typ 1 5 α -red jest kodowany

Tabela 1. Wybrane polimorfizmy badane pod względem asocjacji z łagodnym rozrostem prostaty

Gen / Polimorfizm	Liczba pacjentów z BPH	Wynik	Cytowanie	
Receptor androgenowy	CAG polimorfizm <21 to >23 w (CAG)n	126	NS	<i>Biolchi i wsp., 2012</i>
	<19 w (CAG)n	40	S	<i>Krishnaswamy i wsp., 2006</i>
	<19 w (CAG)n	74	NS	<i>Schatzl i wsp., 2002</i>
Receptor witaminy D	BsmI, ApaI & TaqI	209	S	<i>Zamuda i wsp., 2000</i>
	Intron 8 BsmI (10,438,141 C→T)	44	NS	<i>Chaimuangraj i wsp., 2006</i>
	Intron 8 Apa I (10,382,143 C→A)			
	Ekson 9 TaqI (10,382,063 A→G)			
	FokI	189	NS	<i>Huang i wsp., 2006</i>
	TaqI	98	NS	<i>Bousema i wsp., 2000</i>
Taq-I i Bsm-I, Taq-I	160	S	<i>Manchanda i wsp., 2010</i>	
Inhibitor proteazy serynowej, typu 1	TaqI Ekson 9 (10,382,063, A→G)	209	S	<i>Habuchi i wsp., 2000</i>
	<i>SPINK1</i> rs10035432	96	S	<i>Winchester i wsp., 2015</i>
5α-reduktaza typu 2	<i>SRD5A2</i> rs523349 rs9282858	39	S	<i>Zeng i wsp., 2017</i>
	<i>SRD5A1</i> rs6884552 rs3797177	426	S	<i>Gu i wsp., 2013</i>
5α-reduktaza typu 1	<i>SRD5A1</i> Ala49Thr	39	S	<i>Izmirli i wsp., 2011</i>
	<i>GSTM1</i> <i>GSTT1</i> Podwójna delecja (<i>GSTM1</i> -/ <i>GSTT1</i> -)	53	S	<i>Kumar i wsp., 2011</i>
Geny homeotyczne	<i>NKX3.1</i> Nukleotyd 154 (C→T)	62	S	<i>Ortner i wsp., 2006</i>
Adiponektyna	<i>ACDC</i> rs16861205 rs182052	426	S	<i>Gu i wsp., 2017</i>

BPH – łagodny rozrost prostaty, S – wynik istotny statystycznie, NS – wynik nieistotny statystycznie



Ryc. 1. Szlaki hormonalne i polimorfizmy genetyczne w etiologii i przebiegu łagodnego rozrostu prostaty. Na rycinie przedstawiono wybrane geny docelowe i ich miejsca polimorficzne (żółte tło) kojarzone z ryzykiem rozrostu prostaty. Czerwone strzałki – negatywne sprzężenie zwrotne. A – adenina, ACTH – hormon adrenokortykotropowy, AKR1C3 – gen kodujący aldo-keto reduktazę, rodzina 1, członek 3, AR – gen kodujący receptor androgenowy, DHEA – dehydroepiandrosteron, DHEAS – siarczan dehydroepiandrosteronu, DHT – dihydrotestosteron, C – cytozyna, CRH – hormon uwalniający kortykotropinę, FSH – hormon folikulotropowy, G – guanina, HSD3B1 – gen kodujący 3β-hydroksyΔ5-steroidową dehydrogenazę 2, IGF – gen kodujący insulinopodobny czynnik wzrostu, LH – hormon luteinizujący, LHRH – uwalnianie hormonu luteinizującego, NKX3.1 – gen homeotyczny, specyficzny dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne, SRD5A2 – gen kodujący 5α-reduktazę typu 1, LUTS – objawy dolnych dróg moczowych, T – tymina, TGF-β – gen kodujący transformujący czynnik wzrostu β, VDR – gen kodujący receptor witaminy D

Table 1. Selected polymorphisms tested for association with benign prostatic hyperplasia

Target Gene / Polymorphic Site	BPH Patients	Significant association	References				
Androgen receptor	CAG polymorphism <21 to >23 of (CAG) _n	126	NS	<i>Biolchi et al., 2012</i>			
	<19 of (CAG) _n	40	S	<i>Krishnaswamy et al., 2006</i>			
	<19 of (CAG) _n	74	NS	<i>Schatzl et al., 2002</i>			
Vitamin D receptor	BsmI, ApaI & TaqI	209	S	<i>Zamuda et al., 2000</i>			
	Intron 8 BsmI (10,438,141 C→T)	44	NS	<i>Chaimuangraj et al., 2006</i>			
	Intron 8 Apa I (10,382,143 C→A)						
	Exon 9 TaqI (10,382,063 A→G)						
	Fok-I	189	NS	<i>Huang et al., 2006</i>			
TaqI	98	NS	<i>Bousema i wsp., 2000</i>				
Serine protease inhibitor kazal-type 1	<i>SPINK1</i> rs10035432	96	S	<i>Winchester et al., 2015</i>			
	<i>SRD5A2</i> rs523349 rs9282858	39	S	<i>Zeng et al., 2017</i>			
<i>SRD5A1</i> rs6884552 rs3797177					426	S	<i>Gu et al., 2013</i>
	<i>SRD5A1</i> Ala49Thr	39	S	<i>Izmirli et al., 2011</i>			
<i>GSTT1</i>	53	S	<i>Kumar et al., 2011</i>				
Double deletion (<i>GSTM1</i> / <i>GSTT1</i>)							
Homeotic gene	<i>NKX3.1</i>	62	S	<i>Ortner et al., 2006</i>			
	Nucleotide 154 (C→T)						
Adiponectin	<i>ACDC</i>	426	S	<i>Gu et al., 2017</i>			
	rs16861205 rs182052						

BPH – benign prostatic hyperplasia, S – statistically significant, NS – non statistically significant

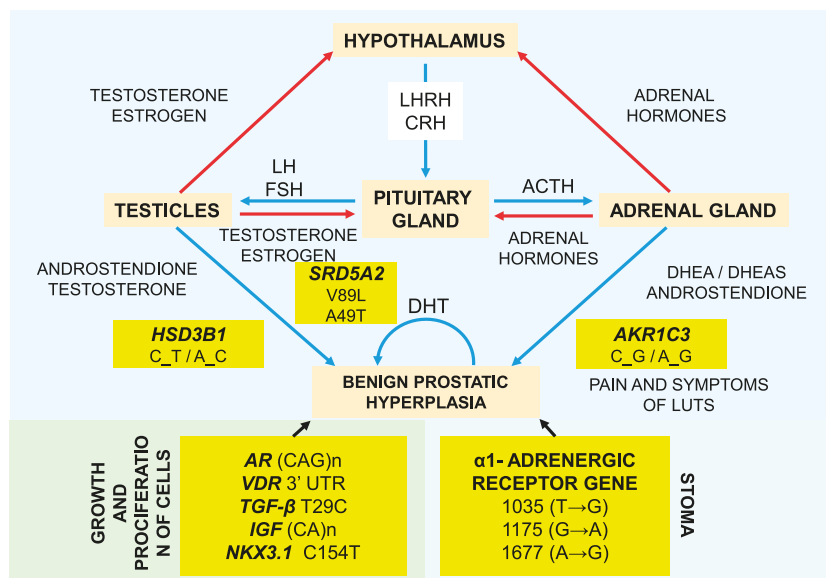


Fig. 1. Hormonal pathways and gene polymorphisms in the etiology and course of benign prostatic hyperplasia. The figure shows the selected target genes and their polymorphic sites (yellow background) associated with the risk of prostatic hyperplasia. Red arrows – negative feedback. A – adenine, ACTH – adrenocorticotropic hormone, AKR1C3 – aldo-keto reductase family 1 member C3 gene, AR – androgen receptor gene, C – cytosine, CRH – corticotrophm-releasing hormone, DHEA – dehydroepiandrosterone, DHEAS – dehydroepiandrosterone sulfate, DHT – dihydrotestosterone, FSH – follicle-stimulating hormone, G – guanine, HSD3B1 – 3β-hydroxyΔ5-steroid dehydrogenase gene, IGF – insulin-like growth factor gene, LH – luteinising hormone, LHRH – luteinising hormone-releasing hormone, LUTS – lower urinary tract symptoms, NKX3.1 – NK3 homeobox 1, SRD5A2 – 5α-reductase type1 gene, T – thymine, TGF-β – transforming growth factor β gene, VDR – vitamin D receptor gene

przez gen *SRD5A1* (ang. *5 α -reductase type 1 gene*), który zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 5. Izoenzym typu 1 występuje głównie w mikrosomach komórek. Natomiast typu 2 enzymu kodowany jest przez gen *SRD5A2* (ang. *5 α -reductase type 2 gene*) znajdujący się na krótkim ramieniu chromosomu 2 (Lévesque i wsp., 2014). Izoenzym ten występuje zarówno w komórkach frakcji jądrowej, jak i mikrosomalnej. Oba typy 5 α -red mogą występować w komórkach prawie całego organizmu, jednak poszczególne izotypy wykazują dominację w różnych kankach i narządach. Typ 1 został zidentyfikowany poza narządami płciowymi – w skórze, w wątrobie, naskórku i w gruczołach łojowych, a jego deficyt nie powoduje zaburzeń różnicowania płci (Hochberg i wsp., 1996). Natomiast typ 2 5 α -red jest charakterystyczny dla prostaty, skóry okolicy narządów płciowych, przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych oraz mieszków włosowych. Niedobór 5 α -red typu 2 powoduje zaburzenia różnicowania męskich narządów płciowych (Martyniuk i wsp., 2013).

W gruczole krokowym z BPH występują dwa typy 5 α -red. W komórkach nabłonka prostaty można obserwować zarówno typ 1, jak i 2, natomiast w komórkach zrębu tylko typ 2 (Wang i wsp., 2017).

Warianty polimorficzne genów *SDR5A1* i *SRD5A2* mogą mieć wpływ na funkcje i wielkość prostaty w przebiegu BPH (El Ezzi i wsp., 2017), a także na ekspresję hormonów istotnych w etiologii choroby, przez co może od nich zależeć indywidualna zmienność skuteczności leczenia pacjenta (Makridakis i wsp., 2000).

Związek pomiędzy częstością występowania chorób prostaty a różnymi polimorfizmami w obrębie genu *SRD5A2* został udokumentowany (El Ezzi i wsp., 2017). Niewiele jest jednak doniesień dotyczących zależności pomiędzy polimorfizmem genu *SRD5A1* a BPH (Gu i wsp., 2013).

Ryzyko wystąpienia BPH u mężczyzn powiązane z liczbą powtórzeń TA w genie *SRD5A2*. Większa liczba powtórzeń może wiązać się z prewencją BPH, jednak nie z ryzykiem wystąpienia raka prostaty (PCa, ang. *prostate cancer*). Kolejny polimorfizm w tym genie, w locus V89L, wskazujący na obecność genotypu VV (VV vs. VL+LL), istotnie korelował ze zwiększonym ryzykiem BPH (Choubey i wsp., 2015; El Ezzi i wsp., 2014), co również wykazano w analizie polimorfizmu Ala49Thr w obrębie tego genu (Izmirli i wsp., 2011). Z kolei wariant polimorficzny genu *SDR5A2* (R- 5'GCCAGCTGGCAGAACGCCAGGAGAC3') był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów prostaty (El Ezzi i wsp., 2017). Wykazano również możliwość istnienia biochemicznej drogi przekształcającej androgeny do estrogenów w przypadku braku ekspresji genu *SRD5A2* w komórkach prostaty. Epigenetyczne wyciszenie tego genu może wpływać na homeostazę i wzrost objętości prostaty (Zeng i wsp., 2017).

Stwierdzono także zależność pomiędzy wariantami polimorficznymi genów *SRD5A1* (rs688455 i rs3797177)

i *SRD5A2* (rs523349) a skutecznością leczenia BPH z użyciem inhibitorów 5 α -red typu 2 i leków działających na receptory α -adrenergiczne. Głównym kryterium oceniającym efekt terapeutyczny działania powyższych leków były zmiany dotyczące objętości gruczołu korkowego (Gu i wsp., 2013). Z drugiej jednak strony, istnieją doniesienia naukowe zaprzeczające istnieniu zależności pomiędzy BPH a wariantem polimorficznym genu *SRD5A2* (liczbą powtórzeń TA oraz mutacjami V89L i A49T), a nawet sugerujące jego działanie ochronne (Azzouzi i wsp., 2002). Warto również zauważyć, że polimorfizmy genu *SRD5A2* mogą być powiązane ze zmianami stężenia parametrów metabolicznych (np. HDL – lipoproteina wysokiej gęstości), hormonalnych (np. wolny testosteron, insulina) oraz glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*) u pacjentów ze zdiagnozowanym BPH (Ryl i wsp., 2017). Wykazano, że polimorfizm genu *SDR5A2* rs12470143 może wpływać na zaburzenia profilu lipidowego oraz na częstość występowania i dziedziczenie predyspozycji do wystąpienia zespołu metabolicznego u pacjentów. Analiza częstości występowania tego polimorfizmu w grupie pacjentów z BPH mogłaby być korzystna w ocenie ryzyka zachorowania i programowaniu leczenia schorzeń towarzyszących u pacjentów z BPH.

Warianty genu receptora witaminy D

Witamina D jest związkiem zaangażowanym w homeostazę wapnia. Reguluje również wzrost i różnicowanie różnych typów komórek poprzez wiązanie ze swoistym receptorem (VDR, ang. *vitamin D receptor*) (Espinosa i wsp., 2013). Receptory dla witaminy D pośredniczą w działaniu ich ligandu – 1,25-dihydroksywitaminy D₃. Mają one wpływ na kontrolę ekspresji wrażliwych na hormony genów (Morrison i wsp., 1994). W genie kodującym receptor dla witaminy D (VDR, ang. *vitamin D receptor gene*) zidentyfikowano kilka polimorfizmów i zbadano ich znaczenie funkcjonalne i potencjalny wpływ na podatność na zachorowanie na różne choroby (Zamuda i wsp., 2000). Badania epidemiologiczne wykazały, że niektóre allele genów VDR mogą być związane z gęstością mineralną tkanki kostnej, osteomalacją, nadczynnością przytarczyc, cukrzycą typu 2, a także z chorobą zwyrodnieniową stawów (Carling i wsp., 1997).

Uważa się, że oddziaływanie witaminy D z VDR wpływa na aktywację AR i rozwój BPH (Blazer i wsp., 2000). Witamina D₃ i niektóre jej analogi zostały opisane jako silne regulatory wzrostu i różnicowania izolowanych komórek nabłonkowych prostaty (Crescioli i wsp., 2000). Stwierdzono również, że związki wykazujące antagonizm względem VDR mogą być skuteczne w leczeniu pacjentów z BPH (Adorini i wsp., 2007). W badaniach *in vivo* zaobserwowano również, że przy skrajnie niskich stężeniach testosteronu 1,25-D₃ może wywierać działanie

stymulujące na wzrost podścieliska gruczołu krokowego (Konety i wsp., 1996). Odkryto również, że niskie stężenia witaminy D wiąże się ze zwiększeniem objętości gruczołu, jak również jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby (Hammarsten i wsp., 2006). Ponadto wykazano, że polimorfizmy genu *VDR* są związane z ryzykiem raka prostaty (Habuchi i wsp., 2000).

Ludzki gen *VDR* znajduje się w locus 12q13-14 i jest uważany za główny gen, który określa stężenie *VDR* w komórkach. Receptor *VDR* jest członkiem rodziny receptorów hormonów jądrowych, które wpływają na funkcje genów zaangażowanych w regulację komórkową, wzrost i odporność. Gen *VDR* składa się z dziewięciu eksonów i w jego obrębie wykazano 11 polimorfizmów typu pojedynczych nukleotydów (SNP, ang. *single nucleotide polymorphism*), głównie w obrębie intronu 8 i eksonu 9 (Ruan i wsp., 2015).

Najczęstszymi haplotypami¹ *VDR* są BsmI, ApaI i TaqI, które występują jako miejsca polimorficzne w obszarze intronu 8 i eksonu 9 w pobliżu końca 3' genu *VDR* (Carling i wsp., 1997; Chaimuangraj i wsp., 2006; Colombini et al., 2016). Polimorfizm FokI w regionie promotora genu związany jest z nieswoistym stanem zapalnym (Ruan i wsp., 2015). Zapalenie gruczołu krokowego może być ważnym czynnikiem progresji klinicznej BPH (Gandaglia i wsp., 2013).

Gen *SPINK1*

Gen *SPINK1* (ang. *serine peptidase inhibitor, Kazal type 1*) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 5 (5q32). Koduje on 56-peptydowy aminokwas – inhibitor proteazy serynowej typu 1, który jest białkiem ostrej fazy wytwarzanym w trzustce. Początkowo gen *SPINK1* był uważany za czynnik, który zapobiega przedwczesnej aktywacji trypsynogenu, tym samym chroniący integralność komórek groniastych i zapobiegający samoczynnemu strawieniu trzustki (Paju i wsp., 2006). Jednak w późniejszych latach wykazano, że gen *SPINK1* może odgrywać też rolę w procesach naprawczych tkanek, a także uczestniczyć w procesie apoptozy i wpływać na czynniki wzrostu w innych narządach (Ma i wsp., 2013, Räsänen i wsp., 2016).

Promotor *SPINK1* zawiera sekwencję konsensusową „TTGNGNAATG” dla czynnika jądrowego – miejsce wiązania czynnika transkrypcyjnego IL-6 (NF-IL6, ang. *nuclear factor interleukin 6*). Sekwencja ta jest fragmentem DNA o wielkości 40 pz (Yasuda i wsp., 1993). Istnieją doniesienia naukowe o możliwym związku pomiędzy wariantem polimorficznym promotora *SPINK1* rs10035432i a ryzykiem wystąpienia i rozwoju BPH u pacjentów. Nadmierną ekspresję tego polimorfizmu wykazano w linii komórkowej BPH (Winchester i wsp., 2015).

¹ Haplotyp – zestaw markerów genetycznych np. polimorfizmów pojedynczych nukleotydów, położonych na jednej chromatydzie, który dziedniczy się jako zestaw sprzężonych ze sobą alleli (przyp. red.)

Geny *GSTM1* i *GSTT1*

Reaktywne formy tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*) są związane z etiologią zarówno BPH, jak i nowotworów prostaty. Stres oksydacyjny może wynikać ze zwiększonej ilości wolnych rodników i/lub zmniejszonych poziomów ich przeciwutleniaczy. Efektem tego są patologiczne zmiany w komórkach, tkankach oraz w narządach (Aydin i wsp., 2006).

S-transferazy glutationowe (GST, ang. *glutathione S-transferase*) to rodzina enzymów ksenobiotycznych drugiej fazy, których rolą jest ochrona komórek i tkanek przed utlenianiem przez sprzężenie glutationu ze związkami elektrofilowymi, co w efekcie powoduje detoksykację toksycznych związków w organizmie (Ntais i wsp., 2005). Różnice w genach kodujących warianty polimorficzne GST mogą zmieniać katalityczną skuteczność izoenzymów, a w konsekwencji prowadzić do zwiększenia podatności komórek i tkanek na zmiany patologiczne (Mittal i wsp., 2009).

Badania genetyczne polimorfizmów genów *GSTM1* (ang. *glutathione S-transferase μ 1 gene*) lub *GSTT1* (ang. *glutathione S-transferase θ 1 gene*) – kodujących białka z rodziny GST – wskazują na istnienie relacji pomiędzy ekspresją tych genów a ryzykiem wystąpienia łagodnego rozrostu prostaty. Badania wykazały zwiększone ryzyko podatności na BPH u pacjentów z genotypem zerowym *GSTM1*, którzy palili papierosy, używali tytoniu do żucia oraz spożywali alkohol (Mittal i wsp., 2009). Znacznie wyższe poziomy malondialdehydu, który jest markerem stresu oksydacyjnego, zaobserwowano u pacjentów z BPH o genotypie *GSTM1*- / *GSTT1*+ w porównaniu z pacjentami z genotypem *GSTM1*+ / *GSTT1*+. Zależności tej nie obserwuje się u pacjentów z PCa (Kumar i wsp., 2011).

Geny z rodziny *CYP17*

Testosteron jest syntetyzowany z cholesterolu w wyniku wielu reakcji enzymatycznych z udziałem kompleksu enzymatycznego 17 α -hydroksylaza/17,20 liaza (P450c17, ang. *17 α -hydroksylase/17,20 lyase enzyme complex*). Gen kodujący ten kompleks (*CYP17*, ang. *17 α -hydroksylase/17,20 lyase gene*) znajduje się na długim ramieniu chromosomu 10 (10q24.3), ma długość 6569 pz i składa się z 8 eksonów. Kompleks enzymatyczny P450c17 pośredniczy w konwersji pregnenolonu do dehydroepiandrosteronu, androstendionu od progesteronu oraz w wytwarzaniu prekursorów testosteronu i estrogeny. Androgeny te mogą następnie przekształcić się w estron, testosteron i estradiol (Galbraith i wsp., 1997).

W genie *CYP17* występują liczne mutacje, z których większość jest niezwykle rzadka (Lumey, 1996). Opisano wiele polimorfizmów (Kumar i wsp., 2010, 2014), ale tylko SNP w 5' nieulegającym translacji regionie promotora (5'UTR) *CYP17* został bezpośrednio powiązany zarówno z rozrostem, jak i z neoplazją komórek

prostaty. Nieulegający translacji region 5' promotora *CYP17* zawiera polimorfizm dotyczący mutacji punktowej pojedynczej pary zasad – tranzycja T na C. Zmiana ta może powodować dodatkową aktywność promotora ze zwiększoną szybkością transkrypcji matrycowego RNA (mRNA, ang. *messenger RNA*) *CYP17*, co z kolei zwiększa aktywność enzymów cytochromu P450c17. W konsekwencji powoduje to zwiększenie intensywności podziałów komórek w gruczole krokowym, co zwiększa ryzyko BPH (*Ananthan i wsp., 2016*).

Warto podkreślić, że wiele enzymów kodowanych przez geny z rodziny *CYP* może mieć wpływ na obraz kliniczny i występowanie BPH. Enzymy *CYP1A1* (ang. *cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1*) i *CYP1B1* (ang. *cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1*) biorą udział w hydroksylacji estrogenów do 2-hydroksy estrogenu (2-OH HE) i 4-hydroksy estrogenu (4-OH HE) (*Kumar i wsp., 2009*). Polimorfizmy w genie kodującym *CYP1A1*, nazwane M1 i M2, modyfikują aktywność enzymu, co przejawia się zmienionym metabolizmem hormonów steroidowych i środowiskowych czynników rakotwórczych, które mogą wpływać na nasilenie progresji nowotworów i ryzyko innych chorób, takich jak zapalenie tętnic, alergię czy zapalenie skóry (*Singh i wsp., 2011*). Polimorfizm M1 to tranzycja T na C. Wykazano, że wpływa na indukowalność enzymów. Z kolei polimorfizm M2 to tranzycja A na G, który zwiększa aktywność enzymów (*Marinkovic i wsp., 2013*). Ponadto 5 różnych polimorfizmów w genie kodującym *CYP1B1* (substytucja Arg na Gly (*CYP1B1/2*), Ala do Ser (*CYP1B1/2*), Leu na Val (*CYP1B1/3*), Asn na Ser (*CYP1B1/4*) i Ala do Gly (*CYP1B1/7*)) może mieć wpływ na metabolizm hormonów steroidowych w gruczole krokowym (*Kumar i wsp., 2009*).

■ Gen *ACDC*

Adiponektyna jest peptydem, który wydzielany jest przez komórki tkanki tłuszczowej. Jest ona kodowana przez gen *ACDC* (ang. *adiponectin gene*), który ulega ekspresji jedynie w tkance tłuszczowej. Gen ten znajduje się na długim ramieniu chromosomu 3 (3q27), ma długość 16 kbp i zbudowany jest z 3 eksonów oraz 2 intronów (*Maeda i wsp., 2001*). Wykazano, że w regulacji ekspresji genu *ACDC* może brać udział wiele czynników, takich jak objętość tkanki tłuszczowej i stężenie insuliny, a także stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, ang. *insulin like growth factor 1*), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor α*), glikokortykoidów, aktywacja układu β -adrenergicznego i receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów γ (PPAR γ , ang. *peroxisome proliferator-activated receptor γ*) (*Fasshauer i wsp., 2001*). Adiponektyna wywiera działanie poprzez wpływ na receptor błonowy. Występują dwie izoformy receptora: Adipo R1 (ang. *adiponectin receptor 1*) i R2 (ang. *adiponectin receptor 2*), które różnią się umiejscowieniem ich genów i lokalizacją

narządową (*Yamauchi i wsp., 2003*). Mutacje w genie *ACDC* mogą wpływać na stężenie adiponektyny w surowicy, co może przyczyniać się do zaburzeń metabolizmu na poziomie komórkowym, a w konsekwencji powodować nieprawidłowy wzrost komórek prostaty (*Kaklamani i wsp., 2011*).

Adiponektyna bierze udział w regulacji proliferacji i apoptozy komórek oraz w metabolizmie glukozy i kwasów tłuszczowych (*Ruhl i wsp., 2016*). W badaniach epidemiologicznych przeanalizowano zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w krwi a wystąpieniem i rozwojem rozrostu prostaty (*Gorbachinsky i wsp., 2010*). Stwierdzono odwrotną zależność pomiędzy stężeniem adiponektyny w surowicy a rozwojem BPH oraz objętością gruczołu ocenianego z wykorzystaniem ultrasonografii (*Haghsheno i wsp., 2013*). Warto podkreślić, że pojawia się coraz więcej doniesień naukowych wykazujących istnienie bezpośredniej i pośredniej zależności pomiędzy stężeniem adiponektyny a patogenezą BPH. Wykazano występowanie obu izoform receptora: Adipo R1 i Adipo R2 na komórkach gruczołu krokowego, które mogą wpływać na regulację częstości proliferacji komórek gruczołu i na ich apoptozę (*Mistry i wsp., 2006*). Ponadto od stężenia adiponektyny zależy wrażliwość komórek na insulinę, a insulinooporność jest jednym ze znanych z czynników powodujących wzrost objętości stercza i nasilenie objawów ze strony dolnych dróg moczowych (*Rohrmann i wsp., 2005*). Wyniki najnowszych badań sugerują, że dwa SNP (rs16861205 i rs182052) w genie *ACDC* mogą służyć jako użyteczne narzędzia w prognozowaniu ryzyka wystąpienia BPH oraz oceny rokowania u pacjentów z BPH (*Gu i wsp., 2017*).

■ Geny homeotyczne

Geny homeotyczne (ang. *homeobox genes*) to rodzina genów o dużej niejednorodności genetycznej. Produkty ekspresji tych genów są zaangażowane w regulację rozwoju morfologicznego poszczególnych części ciała na różnych etapach rozwoju zarodkowego. Mutacje w genach homeotycznych z reguły nie powodują negatywnych zmian w budowie segmentów ciała, jednak mogą powodować błędną informację dotyczącą ich pozycji (*Javed i wsp., 2014*).

Jednym z genów należących do tej grupy jest *NKX3.1* (ang. *NK3 homeobox 1*) – gen specyficznym dla gruczołu krokowego, kodujący czynniki transkrypcyjne, który zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 8 (8p21.2). Ekspresja tego genu jest obserwowana głównie w nabłonku gruczołu. Wykazano, że wpływa on na różnicowanie oraz na hamowanie wzrostu komórek nabłonka prostaty podczas rozwoju człowieka (*Qing i wsp., 2017*). Fakt ten sugeruje, że ryzyko wystąpienia rozrostu prostaty może być inicjowane już w czasie rozwoju gruczołu w życiu płodowym (*Konwar i wsp., 2008*). Ponadto mutacja w miejscu polimorficznym nukleotydu 154

(C154T) w tym genie ma związek z ryzykiem rozwoju BPH (*Ortner i wsp., 2006*).

Warto zauważyć również, że chromosom 8 jest regionem, który często ulega utracie heterozygotyczności, która związana jest z odróżnicowaniem tkanki i utratą odpowiedzi androgenowej podczas progresji raka gruczołu krokowego. Częstość utraty heterozygotyczności na chromosomie 8 zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania PCa (*Gurel i wsp., 2010*).

Podsumowanie

Łagodny rozrost prostaty jest chorobą o złożonej patologii, w której komponent genetyczny wciąż jest słabo poznany. Badania genetyczne mogą odegrać dużą rolę w wyjaśnieniu przyczyn choroby oraz w szukaniu nowych czynników ryzyka. Jednak przedstawione w dostępnym na ten temat piśmiennictwie dowody są ciągle niewystarczające, by wytypować kluczowe geny dla diagnostyki i rozwoju BPH, a przeprowadzone badania mają wiele ograniczeń. Jednak powiązanie wybranych polimorfizmów ze ścieżkami biologicznymi istotnymi w ocenie ryzyka PBH daje możliwość lepszego zrozumienia podłoża choroby. Ponadto istotne wydaje się badanie farmakogenomiki BPH w różnych populacjach etnicznych, szczególnie w kohortach o dużych rozmiarach.

Podziękowania

Badania zostały sfinansowane z funduszy Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (numer projektu: WNoZ-322-03/S/16/2018)

Piśmiennictwo

Adorini L., Penna G., Amuchastegui S.: Inhibition of prostate growth and inflammation by the vitamin D receptor agonist BXL-628 (elocalcitol). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007, 103, 689–693. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.065, PMID: 17241782.

Ahmad M., Suhail N., Mansoor T., Banu N., Ahmad S.: Evaluation of oxidative stress and DNA damage in benign prostatic hyperplasia patients and comparison with controls. *Indian J Clin Biochem.* 27, 385–388, 2012. doi: 10.1007/s12291-012-0229-4. PMID: 24082465.

Ananthan V., Presanna B., Pragna B., Dolia K., Ramadesikan V.K., Sumathy S. *i wsp.*: Association of CYP17 gene polymorphism with benign prostatic hyperplasia. *Sch J App Med Sci.* 2016, 4, 2630–2635. doi: 10.21276/sjams.2016.4.7.70.

Aydin A., Arsova-Sarafinowska Z., Sayal A., Eken A., Erdem O., Erten K. *i wsp.*: Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem.* 2006, 39, 176–179. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.018 PMID: 16413012

Azzouzi A.R., Cochand-Priollet B., Mangin P., Fournier G., Berthon P., Latil A. *i wsp.*: Impact of constitutional genetic variation in androgen/oestrogen-regulating genes on age-related changes in human prostate. *Eur J Endocrinol.* 2002, 147, 479–484. PMID: 12370109.

Barresi V., Signorelli S.S., Musso N., Anzaldi M., Fiore V., Alberghina M. *i wsp.*: ICAM-1 and SRD5A1 gene polymorphisms in symptomatic peripheral artery

disease. *Vasc Med.* 2014, 19, 175–181. doi: 10.1177/1358863X14532705. PMID:24879712

Barry M.J., Collins M.M.: Benign prostatic hyperplasia and prostatitis. W: Goldman's Cecil Medicine. red: Goldman L., Schafer A.I.: Elsevier. New York: 2011, 805–810.

Biolchi V., Silva N.B., Koff W., Brum I.S.: Androgen receptor CAG polymorphism and the risk of benign prostatic hyperplasia in a Brazilian population. *Int Braz J Urol.* 2012, 38, 373–379. PMID: 22765868.

Blazer D.G. 3rd, Umbach D.M., Bostick R.M.: Vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *Mol Carcinogenesis.* 2000, 27, 18–23. PMID: 10642433.

Bousema T.J., Bussemakers M.J.G., van Houwelingen K.P.: Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000, 37, 234–238. doi: 10.1159/000020124. PMID: 10705205.

Carling T., Kindmark A., Hellman P., Holmberg L., Akerstrom G., Rastad J.: Vitamin D receptor alleles b, a, and T: risk factors for sporadic primary hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, 231, 329–332. doi: 10.1006/bbrc.1997.6086. PMID: 9070272.

Chaimuangraj S., Thammachoti R., Ongphiphadhanakul B.: Lack of association of VDR polymorphisms with Thai prostate cancer as compared with benign prostate hyperplasia and controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006, 7, 136–139. PMID: 16629532.

Choubey V.K., Sankhwar S.N., Carlus S.J., Singh A.N., Dalela D., Thangaraj K. *i wsp.*: SRD5A2 gene polymorphisms and the risk of benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015, 16, 1033–1036. PMID: 25735326.

Colombini A., Brayda-Bruno M., Lombardi G., Croiset S.J., Ceriani C., Buligan C. *i wsp.*: BsmI, ApaI and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and Association with Lumbar Spine Pathologies: An Italian Case-Control Study. *PLoS One.* 2016, 5, 11(5):e0155004. doi: 10.1371/journal.pone.0155004. PMID: 27149110.

Crescioli C., Maggie M., Vannelli G.B.: Effect of a vitamin D3 analogue on keratinocyte growth factor-induced cell proliferation in benign prostate hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 2576–2583. doi: 10.1210/jcem.85.7.6690. PMID: 10902811.

El Ezzi A.A., Baker M.T., Zaidan W.R., Hraiki K.M., El Saidi M.A., Kuddus R.H.: Association of polymorphisms in the VDR, CYP17 and SRD5A2 genes and prostate cancer among lebanese men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017, 18, 93–100. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.93. PMID: 28240015.

El Ezzi A.A., Zaidan W.R., El-Saidi M.A., Al-Ahmadieh N., Mortenson J.B., Kuddus R.H.: Association of benign prostate hyperplasia with polymorphisms in VDR, CYP17, and SRD5A2 genes among Lebanese men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014, 15, 1255–1262. PMID: 24606449.

Ellem S.J., Risbridger G.P.: The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann N Y Acad Sci.* 2009, 1155, 174–186. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04360.x. PMID: 19250203.

Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B.: Vitamin D and benign prostatic hyperplasia-areview. *CJU Internationa.* 2013, 20, 4, 6820–6825. PMID: 23930605.

Fasshauer M., Klein J., Neumann S., Eszlinger M., Paschke R.: Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001, 507, 142–146. PMID: 11684087.

Galbraith S.M., Duchesne G.M.: Androgens and prostate cancer: biology, pathology and hormonal therapy. *Eur J Cancer.* 1997, 33, 545–554. doi: 10.1016/S0959-8049(96)00444-3.

Gandaglia G., Briganti A., Gontero P., Mondaini N., Novara G., Salonia A. *i wsp.*: The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU International.* 2013, 112, 432–441. doi: 10.1111/bju.12118.

Giles G.G., Severi G., English D.R., McCredie M.R., Macinnis R., Boyle P. *i wsp.*: Early growth, adult body size and prostate cancer risk. *Int J Cancer.* 2003, 103, 241–245.

Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G.: Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol.* 2010, 12, 157–180. doi 10.1002/ijc.10810.

- Gu X., Na R., Huang T., Wang L., Tao S., Tian L. *i wsp.*: SRD5A1 and SRD5A2 are associated with treatment for benign prostatic hyperplasia with the combination of 5 α -reductase inhibitors and α -adrenergic receptor antagonists. *J Urol.* 2013, 190, 615–619. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.024. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.024. PMID: 23499746.
- Gu X., Xu D., Huang T., Duan L., Jiao Y., Qi J.: Clinical significance of single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene in Chinese benign prostatic hyperplasia patients, *Int J Clin Exp Pathol* 2017, 10, 2169–2174.
- Gurel B., Ali T.Z., Montgomery E.A., Begum S., Hicks J., Goggins M. *i wsp.*: NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2010, 34, 1097–1105. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e6cbf3. PMC 3072223. PMID 20588175.
- Habuchi T., Suzuki T., Sasaki R.: Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res.* 2000, 60, 305–308. PMID: 10667581.
- Haghsheeno M.A., Mellstrom D., Behre C.J., Damber J.E., Johansson H., Karlsson M. *i wsp.*: Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2013, 190, 608–614. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.104. PMID: 23399651.
- Hammarsten J., Damber J.E., Johnell O.: A low vitamin D level is an independent risk factor for the development of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2006, 68, 5.
- Ho C.K., Habib F.K.: Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. *Nat Rev Urol.* 2011, 8, 29–41. doi: 10.1038/nrurol.2010.207. PMID: 21228820.
- Hochberg Z., Chayen R., Reiss N., Falik Z., Makler A., Munichor M. *i wsp.*: Clinical, biochemical, and genetic findings in a large pedigree of male and female patients with 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 2821–2827. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768837. PMID: 8768837.
- Huang S., Huang C., Wu W.: Association of vitamin D receptor FokI polymorphism with prostate cancer risk, clinicopathological features and recurrence of prostate specific antigen after radical prostatectomy. *Int J Cancer.* 2006, 119, 1902–1907. doi: 10.1002/ijc.22053. PMID: 16708371.
- Izmirli M., Arikani B., Bayazit Y., Alptekin D.: Associations of polymorphisms in HPC2/ELAC2 and SRD5A2 genes with benign prostate hyperplasia in Turkish men. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011, 12, 731–733. PMID: 21627373.
- Javed S., Langley S.E.: Importance of HOX genes in normal prostate gland formation, prostate cancer development and its early detection. *BJU Int.* 2014, 113, 535–540. doi: 10.1111/bju.12269. PMID: 23937390.
- Kaklamani V., Yi N., Zhang K., Sadim M., Offit K., Oddoux C. *i wsp.*: Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. *Metabolism.* 2011, 60, 1234–1243. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.005. PMID: 21397927.
- Konety B.R., Schwartz G.G., Acinerno J.S., Becich M.J., Getzenberg R.H.: The role of vitamin D in normal prostate growth and differentiation. *Cell Growth Differ.* 1996, 7, 1563–1570. PMID: 8930406.
- Konwar R., Chattopadhyay N., Bid H.K.: Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2008, 102, 536–544. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07667.x. PMID: 18410432.
- Kramer G., Steiner G.E., Handisurya A., Stix U., Haitel A., Knerer B. *i wsp.*: Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002, 52, 43–58. doi: 10.1002/pros.10084. PMID: 11992619
- Krishnaswamy V., Kumarasamy T., Venkatesan V., Shroff S., Jayanth V.R., Paul S.F.: South Indian men with reduced CAG repeat length in the androgen receptor gene have an increased risk of prostate cancer. *J Hum Genet.* 2006, 51, 254–257. doi: 10.1007/s10038-005-0346-5. PMID: 16437189.
- Kumar V., Banerjee B.D., Datta S.K., Yadav C.S., Singh S., Ahmed R.S. *i wsp.*: Association of CYP1A1, CYP1B1 and CYP17 gene polymorphisms and organochlorine pesticides with benign prostatic hyperplasia. *Chemosphere.* 2014, 108, 40–45. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.081. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.02.081. PMID: 24875910.
- Kumar V., Singh S., Ahmed R.S., Banerjee B.D., Ahmed T., Pasha S.T.: Frequency of CYP1B1 polymorphic variation in North Indian population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009, 28, 392–396. doi: 10.1016/j.etap.2009.06.006. PMID: 21784032.
- Kumar V., Yadav C.S., Datta S.K., Singh S., Ahmed R.S., Goel S. *i wsp.*: Association of GSTM1 and GSTT1 polymorphism with lipid peroxidation in benign prostate hyperplasia and prostate cancer: a pilot study. *Dis Markers.* 2011, 30, 163–169. doi: 10.3233/DMA-2011-0774. PMID: 21694442.
- Kumar V., Yadav C.S., Singh S., Goel S., Ahme R.S., Gupta S. *i wsp.*: CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere.* 2010, 81, 464–468. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.07.067. PMID: 20817259.
- Lallous N., Dalal K., Cherkasov A., Rennie P.: Targeting alternative sites on the androgen receptor to treat castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2013, 14, 12496–12519. doi: 10.3390/ijms140612496. PMID: 23771019.
- Lévesque É., Laverdière I., Lacombe L., Caron P., Rouleau M., Turcotte V. *i wsp.*: Importance of 5 α -reductase gene polymorphisms on circulating and intraprostatic androgens in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2014, 20, 576–584. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1100. PMID: 24277450.
- Leze E., Alves-Pereira J.L., Colli S., Cavalcante F.S., Sampaio F.J., Ramos C.F.: Leptin regulates proliferation and apoptosis in human prostate. *Sci World J.* 2012, 2012, 842301. doi: 10.1100/2012/842301. PMID: 22654635.
- Lumley L.H.: Prostate cancer and smoking: a review of case-control and cohort studies. *Prostate.* 1996, 29, 249–260. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(199610)29:4.
- Ma L., Yu H., Ni Z., Hu S., Ma W., Chu C. *i wsp.*: Spink13, an epididymis specific gene of the Kazal-type serine protease inhibitor (SPINK) family, is essential for the acrosomal integrity and male fertility. *J Biol Chem.* 2013, 288, 10154–10165. doi: 10.1074/jbc.M112.445866. PMID: 23430248.
- Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K. *i wsp.*: PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001, 50, 2094–2099. PMID: 11522676.
- Makridakis N.M., di Salle E., Reichardt J.K.: Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II. *Pharmacogenetics.* 2000, 10, 407. PMID: 10898110.
- Manchanda P.K., Konwar R., Nayak V.L., Singh V., Bid H.K.: Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Bsm-I) with susceptibility of benign prostatic hyperplasia in a North Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010, 11, 1005–1008. PMID: 21133615.
- Marinkovic N., Pasalic D., Potocki S.: Polymorphisms of genes involved in polycyclic aromatic hydrocarbons' biotransformation and atherosclerosis. *Biochem Med.* 2013, 23, 255–265. doi: 10.11613/BM.2013.032. PMID: 24266295.
- Martyniuk C.J., Bissegger S., Langlois V.S.: Gen Comp Endocrinol. Current perspectives on the androgen 5 alpha-dihydrotestosterone (DHT) and 5 alpha-reductases in teleost fishes and amphibians. 2013, 194, 264–274. doi: 10.1016/j.ygcen.2014.06.011. PMID: 24954687.
- McPherson S.J., Hussain S., Balanathan P., Hedwards S.L., Niranjan B., Grant M. *i wsp.*: Estrogen receptor-beta activated apoptosis in benign hyperplasia and cancer of the prostate is androgen independent and TNF alpha mediated. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, 107, 3123–3128. doi: 10.1073/pnas.0905524107. PMID: 20133657.
- Minciullo P.L., Inferrera A., Navarra M., Calapai G., Magno C., Gangemi S.: Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Urol Int.* 2015, 94, 249–254. doi: 10.1159/000366210. PMID: 25503259.
- Mistry T., Digby J.E., Chen J., Desai K.M., Randeva H.S.: The regulation of adiponectin receptors in human prostate cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006, 348, 832–838. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.139. PMID: 16899222.
- Mittal R.D., Kesarwani P., Singh R., Ahirwar D., Mandani A.: GSTM1, GSTM3 and GSTT1 gene variants and risk of benign prostate hyperplasia in Northern India. *Dis Markers.* 2009, 26, 85–91. doi: 10.3233/DMA-2009-0611. PMID: 19407363.
- Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J., Nguyen T.V., Sambrook P.N. *i wsp.*: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature (Lond.)* 1994, 367, 284–287. doi: 10.1038/367284a0. PMID: 8161378.
- Nicholson T.M., Sehgal P.D., Drew S.A., Huang W., Ricke W.A.: Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varies with

- tissue compartment. *Differentiation*. 2013, 85, 140–149. doi: 10.1016/j.diff.2013.02.006. PMID: 23792768
- Ntais C., Polycarpou A., Ioannidis J.P.A.: Association of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005, 14, 176–181. PMID: 15668493.
- Ortner E.R., Hayes R.B., Weissfeld J., Gelmann E.P.: Effect of homeodomain protein NKX3.1 R52C polymorphism on prostate gland size. *Urology*. 2006, 67, 311–315. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.021. PMID: 16442598.
- Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R.: Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol Rev*. 2004, 84, 767–801. doi: 10.1152/physrev.00041.2003. PMID: 15269336.
- Paju A., Stenman U.-H.: Biochemistry and clinical role of trypsinogens and pancreatic secretory trypsin inhibitor. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2006, 43, 103–142. doi: 10.1080/10408360500523852. PMID: 16517420.
- Qing X., Zhu A.: Wang, Transcriptional regulation of the Nkx3.1 gene in prostate luminal stem cell specification and cancer initiation via its 3' genomic region. *J Biol Chem*. 2017, 292, 13521–13530. doi: 10.1074/jbc.M117.788315. PMID: 28679531.
- Räsänen K., Ikonen O., Koistinen H., Stenman U.H.: Emerging Roles of SPINK1 in Cancer. *Clin Chem*. 2016, 62(3), 449–457. doi: 10.1373/clinchem.2015.241513. PMID: 26656134
- Roehrborn C.G.: Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol*. 2005, 7, 3–14. PMID: 16985902.
- Rohrmann S., Smit E., Giovannucci E., Platz E.A.: Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)*. 2005, 29, 310–316. doi: 10.1038/sj.ijo.0802881. PMID: 15672112.
- Ruan L., Zhu J.G., Pan C., Hua X., Yuan D.B., Li Z.M. i wsp.: Association between single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor gene FokI polymorphism and clinical progress of benign prostatic hyperplasia. *Sci World J*. 2015, 2015, 235895. doi: 10.1155/2015/235895. PMID: 25685834.
- Ruan L., Zhu J.G., Pan C., Hua X., Yuan D.B., Li Z.M., Zhong W.D.: Association between single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor gene FokI polymorphism and clinical progress of benign prostatic hyperplasia. *ScientificWorldJournal*. 2015, 2015:235895. doi: 10.1155/2015/235895. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25685834
- Ruhl R., Landrier J.F.: Dietary regulation of adiponectin by direct and indirect lipid activators of nuclear hormone receptors. *Mol Nutr Food Res*. 2016, 60, 175–184. doi: 10.1155/2015/235895. PMID: 25685834.
- Rył A., Rotter I., Grzywacz A., Matecka I., Skonieczna-Żydecka K., Grzesiak K. i wsp.: Molecular analysis of the SRD5A1 and SRD5A2 genes in patients with benign prostatic hyperplasia with regard to metabolic parameters and selected hormone levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2017, 14, E1318. doi: 10.3390/ijerph14111318. PMID: 29084161.
- Schatzl G., Madersbacher S., Gsur A., Preyer M., Haidinger G., Haitel A.: Association of polymorphisms within androgen receptor, 5 α -reductase, and PSA genes with prostate volume, clinical parameters, and endocrine status in elderly men. *Prostate*. 2002, 52, 130–138. doi: 10.1002/pros.10101. PMID: 12111704.
- Singh S., Kumar V., Vashisht K., Singh P., Banerjee B.D., Rautela R.S. i wsp.: Role of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, and PON1 in the modulation of DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011, 257, 84–92. doi: 10.1016/j.taap.2011.08.021. PMID: 21907728.
- Szopiński T., Dobruch J., Chłosta P.L., Borówka A.: Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza (BPH). *Post Nauk Med*. 2012, 4, 362–370.
- Wang Z., Hu L., Salari K., Bechis S., Ge R., Wu S. i wsp.: Androgenic to estrogenic switch in prostate gland as a result of epigenetic silencing of steroid 5- α Reductase 2. *J Urology*. 2017, 197, 4. doi: 10.1002/path.4985. PMID: 28940538.
- Watson P.A., Chen Y.F., Balbas M.D., Wongvipat J., Socci N.D., Viale A. i wsp.: Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010, 107, 16759–16765. doi: 10.1073/pnas.1012443107. PMID: 20823238.
- Winchester D., Ricks-Santi L., Mason T., Abbas M., Copeland R.L., Beyene D. i wsp.: SPINK1 promoter variants are associated with prostate cancer predisposing alterations in benign prostatic hyperplasia patients. *Anticancer Res*. 2015, 35, 3811–3819. PMID: 26124326.
- Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S. i wsp.: Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003, 423, 762–769. doi: 10.1038/nature01705. PMID: 12802337.
- Yasuda T., Ogawa M., Murata A., Ohmachi Y., Mori T., Matsubara K.: Identification of the IL-6-responsive element in an acute-phase-responsive human pancreatic secretory trypsin inhibitor-encoding gene. *Gene*. 1993, 131, 275–280. PMID: 7691687.
- Zamuda J.M., Cauley J.A., Ferrell R.E.: Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev*. 2000, 22, 203–217. PMID: 11218372.
- Zeng X.T., Su X.J., Li S., Weng H., Liu T.Z., Wang X.H.: Association between SRD5A2 rs523349 and rs9282858 polymorphisms and risk of benign prostatic hyperplasia: A meta-analysis. *Front Physiol*. 2017, 8, 688. doi: 10.3389/fphys.2017.00688. PMID: 28955247.