



# Analýza metylácie promótorovej oblasti génu pre estrogénový receptor alfa u pacientov s karcinómom prostaty



Jurečeková J.<sup>1</sup>, Kmeťová Sivoňová M.<sup>1</sup>, Híveš M.<sup>1</sup>, Evin D.<sup>2</sup>, Kliment J.<sup>3</sup>

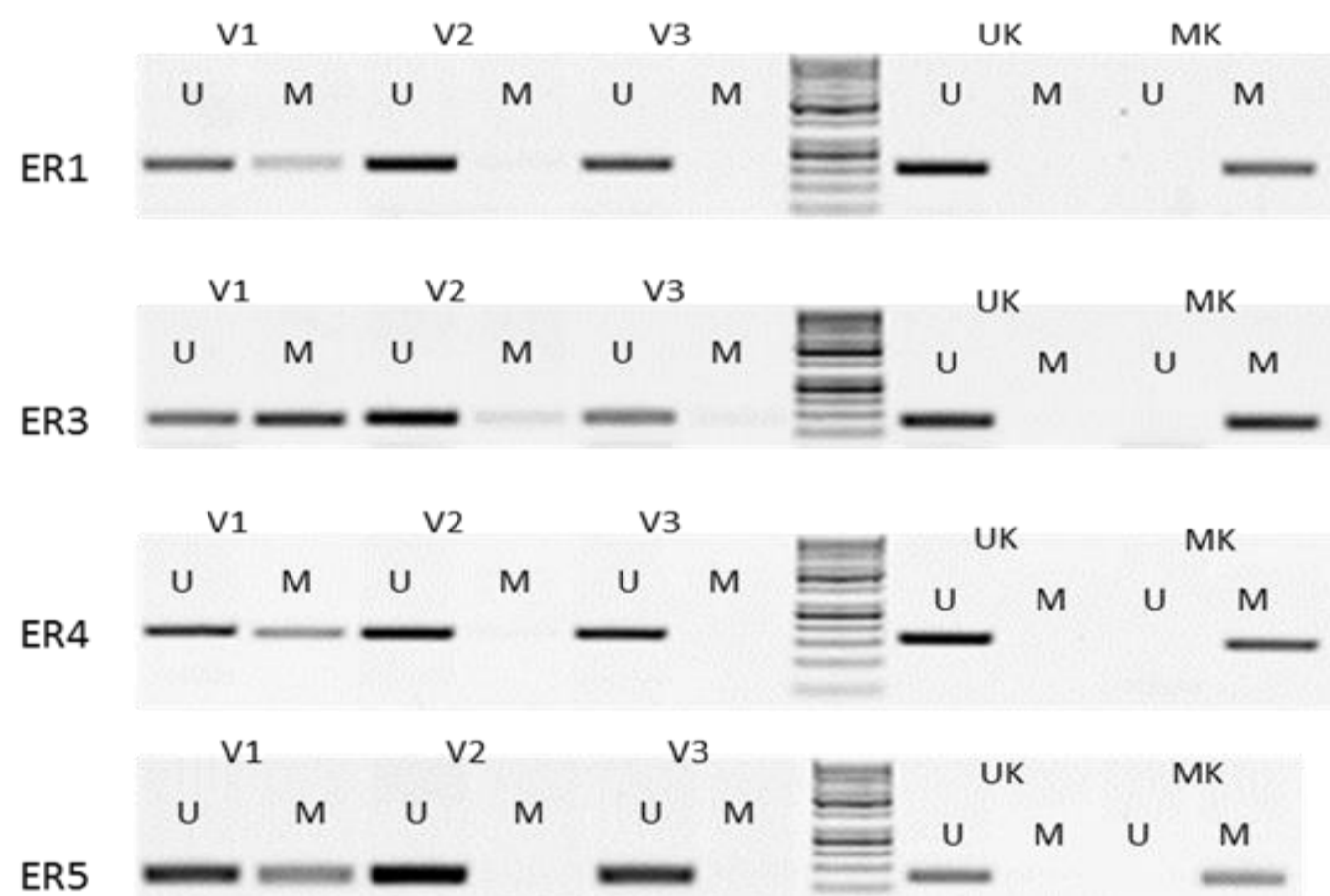
Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, <sup>1</sup>Ústav lekárskej biochémie, Martin, Slovensko, <sup>2</sup>Klinika nukleárnej medicíny, Martin, Slovensko, <sup>3</sup>Urologická klinika, Martin, Slovensko

## Úvod

Pohlavné hormóny majú dôležitý význam pre normálny rast a funkciu prostaty, ale môžu pôsobiť aj ako iniciačné a promočné faktory karcinogenézy prostaty. U karcinómu prostaty je často pozorovaná znížená expresia génu pre estrogénový receptor alfa (ER $\alpha$ ). Zistila sa tiež negatívna korelácia medzi expresiou ER $\alpha$  a histologickým gradom alebo patologickým štádiom karcinómu prostaty. Metylácia CpG ostrovčiek v promótorových oblastiach ER $\alpha$  génu predstavuje jeden z mechanizmov prispievajúcich k zníženiu expresie génu. V normálnych bunkách sú CpG ostrovčeky zvyčajne nemetylované. Naopak v nádorových bunkách sú často zistené zmenené profily metylácie DNA a hypermetylácia predstavuje jednu z prvých zmien v mnohých typoch nádorov. Cieľom práce bolo sledovať možnú asociáciu medzi metyláciou promótoru ER $\alpha$  génu a rizikom vzniku a progresie karcinómu prostaty.

## Pacienti a metódy

Do štúdie bolo začlenených 34 pacientov s karcinómom prostaty a 33 pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty (BHP). Počas rutinného operačného zákroku bola všetkým pacientom odobratá vzorka tkaniva, z ktorej bola izolovaná DNA. Po bisulfitovej konverzii všetkých vzoriek DNA bol pomocou metylačne-špecifickej PCR analýzy s využitím štyroch sád primerov (ER1, ER3, ER4 a ER5) analyzovaný metylačný status najvýznamnejších oblastí CpG ostrovčiek ER $\alpha$  génu.



**Obrázok 1:** Reprezentatívny obrázok analýzy metylácie promótorových oblastí *ESR1* génu.

V1, V2, V3 – DNA vzorky z tkanív karcinómu prostaty, UK – komerčná nemetylovaná DNA, MK - komerčná metylovaná DNA, U – reakcia s primermi špecifickými pre nemetylované sekvencie, M – reakcia s primermi špecifickými pre metylované sekvencie.

**Tabuľka 1:** Frekvencia metylácie *ESR1* v jednotlivých analyzovaných oblastiach v skupine pacientov s BHP a karcinómom prostaty.

	Metylačný status	BHP	Karcinóm prostaty	GS $\leq$ 7	GS $>$ 7
ER1	Metylovaný (M)	0 (0%)	6 (17,6%)	0 (0%)	6 (26,1%)
	Nemetylovaný (U)	33 (100%)	28 (82,4%)	11 (100%)	17 (73,9%)
ER3	Metylovaný (M)	3 (9,1%)	16 (47,1%)	4 (36,4%)	12 (52,2%)
	Nemetylovaný (U)	30 (90,1%)	18 (52,9%)	7 (63,6%)	11 (47,8%)
ER4	Metylovaný (M)	0 (0%)	9 (26,5,6%)	3 (27,3%)	6 (26,1%)
	Nemetylovaný (U)	33 (100%)	25 (73,5%)	8 (72,7%)	17 (73,9%)
ER5	Metylovaný (M)	1 (3%)	13 (38,2%)	2 (18,2%)	11 (47,8%)
	Nemetylovaný (U)	32 (97%)	21 (61,8%)	9 (81,8%)	12 (52,2%)
<b>Metylácia aspoň v 1 oblasti</b>		<b>4 (12,1%)</b>	<b>20 (58,8%)</b>	<b>5 (45,5%)</b>	<b>15 (65,2%)</b>

## Záver

- Metylácia aspoň v jednej oblasti ER $\alpha$  génu bola zistená v 20 z 34 (58,8%) vzoriek tkanív karcinómu prostaty, ale len v 4 z 33 (12,1%) BHP tkanív
- Metylácie v oblastiach ER1 a ER4 boli špecificky zistené len v tkanivách karcinómu prostaty (48,3% tkanív s metyláciou).
- Metylácia aspoň v jednej oblasti ER $\alpha$  génu bola zistená u 45,5% tkanív karcinómu prostaty s Gleasonovým skóre  $\leq$  7 and u 65,2% tkanív karcinómu prostaty s Gleasonovým skóre  $>$  7.
- Výsledky práce poukazujú na možný význam analýzy metylácie promótoru ER $\alpha$  génu ako potenciálneho diagnostického a prognostického markera karcinómu prostaty.