

# Genetické variácie regulátorov bunkového cyklu a karcinóm prostaty

Monika Kmeťová Sivoňová<sup>1</sup>, Márk Híveš<sup>1</sup>, Jana Jurečeková<sup>1</sup>, Martina Knoško Brožová<sup>1</sup>, Róbert Dušenka<sup>2</sup>, Daniel Evin<sup>1,3</sup>, Marta Vilčková<sup>1</sup>, Peter Kaplán<sup>1</sup>, Ján Kliment<sup>2</sup>

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

## Úvod

Zmeny v regulácii bunkového cyklu a v regulačných proteínoch bunkového cyklu vedú k nekontrolovanej bunkovej proliferácii u mnohých solídnych tumorov, vrátane karcinómu prostaty (KP). U väčšiny tumorov dochádza k defektom v kontrole G1/S-prechodu bunkového cyklu. Cieľom našej štúdie bolo objasnenie mechanizmu ako variácie (najmä SNPs) génov kódujúcich proteíny, ktoré sú nevyhnutné pre prechod z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu (CDK2, CDK4, CDK6, cyklín D, cyklín E, p27<sup>KIP1</sup>, p16<sup>INK4A</sup>, p15<sup>INKB</sup>, a pRb) môžu ovplyvniť expresiu a aktivitu týchto proteínov a tiež zhodnotiť funkčný dopad týchto zmien na riziko vzniku KP.

## Metódy

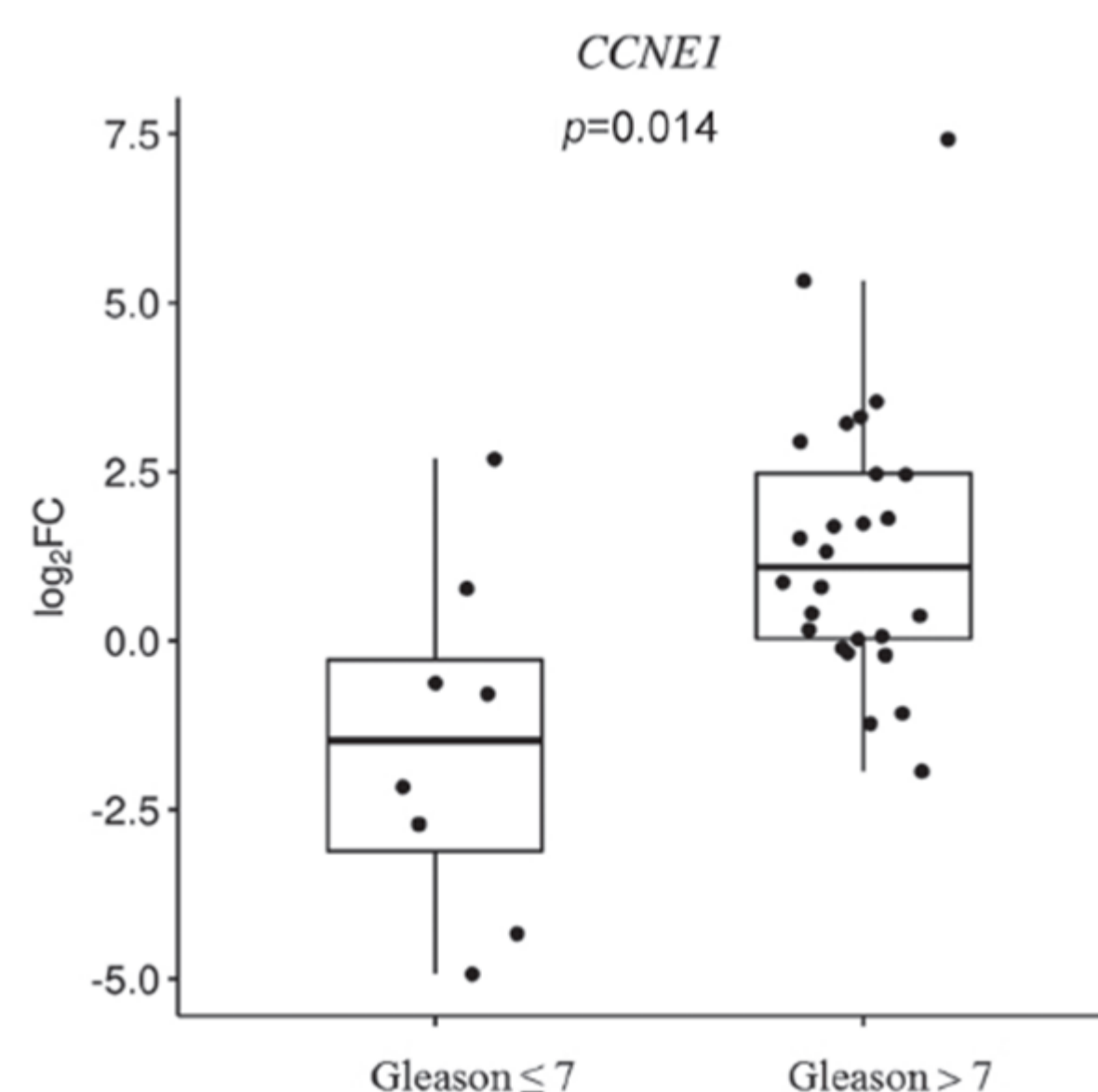
- Asociácia medzi vybranými SNPs génov (*CDK2* rs2069408, *CDK4* rs2069502, *CDK6* rs2285332, *cyklín D* rs 9344, *cyklín E* rs997669, *p27<sup>KIP1</sup>* rs2066827, *p16<sup>INK4A</sup>* rs11515, *p15<sup>INKB</sup>* rs3217986, a *pRb* rs3092904) potrebných na G1/S-prechod bunkového cyklu a rizikom vzniku KP sa študovala u 530 pacientov a 562 zdravých jedincov pomocou PCR-RFLP a TaqMan genotyping assay.
- Expresiu uvedených génov sme sledovali pomocou real-time PCR a Western blot analýzy v 44 nádorových tkanivách a v 31 tkanivách pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty.
- Komplexná analýza SNPs so zodpovedajúcimi hladinami mRNA a proteínov a s klinicko-patologickými charakteristikami.

## Výsledky

Tabuľka 1 Vzťah medzi vybranými polymorfizmami a rizikom vzniku KP.

Genotyp	OR (95% CI)	p	Genotyp	OR (95% CI)	p
<b>CDK2 (rs2069408)</b>			<b>p27<sup>KIP1</sup> (rs2066827)</b>		
AA	1.00 (ref.)		TT	1.00 (ref.)	
AG	1.18 (0.91-1.54)	0.23	TG	0.88 (0.68-1.14)	0.35
GG	1.06 (0.75-1.51)	0.78	GG	0.99 (0.51-1.90)	>0.99
<b>CDK4 (rs2069502)</b>			<b>p15<sup>INKB</sup> (rs3217986)</b>		
CC	1.00 (ref.)		TT	1.00 (ref.)	
CT	0.79 (0.52 – 1.22)	0.28	TG	0,59 (0,44-0,79)	0,0004
TT	1.39 (0.76 – 2.57)	0.29	GG	0,46 (0,25-0,81)	0,008
<b>CDK6 (rs2285332)</b>			<b>p16<sup>INK4A</sup> (rs11515)</b>		
GG	1.00 (ref.)		CC	1.00 (ref.)	
GC	0.90 (0.59 – 1.37)	0.63	CG	0,54 (0,24-1,23)	0,15
CC	1.48 (0.81 – 2.71)	0.20	GG	0,54 (0,24-1,20)	0,13
<b>CCNE1 (rs997669)</b>			<b>CCND1 (rs9344)</b>		
TT	1.00 (ref.)		GG	1.00 (ref.)	
TC	0.85 (0.55-1.09)	0.23	GA	1.66 (1.24 – 2.21)	0,0006
CC	0.82 (0.56-1.17)	0.31	AA	1.01 (0.71 – 1.44)	0,96

Obrázok 1 Zmeny relatívnej expresie *CCNE1* mRNA s Gleasonovým skóre u KP.



## Záver

- Signifikantná asociácia *p15<sup>INKB</sup>* a *CCND1 (rs9344)* rizikových genotypov so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prostaty ( $p < 0.05$ ).
- U pacientov s GS vyšším ako 7 signifikantne zvýšená expresia *CCNE1* mRNA v porovnaní s pacientami s GS menším ako 7 ( $p < 0,05$ ).
- Stanovenia *p15<sup>INKB</sup> rs3217986* a *CCND1 rs9344* SNPs by mohlo byť jedným z genetických markerov karcinómu prostaty.