

Genetische

Polymorphismen beim

Prostatakarzinom

Schatzl G

Blickpunkt der Mann 2006; 4

(Sonderheft 1), 23

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

GENETISCHE POLYMORPHISMEN BEIM PROSTATAKARZINOM

Das Prostatakarzinom ist in Österreich der häufigste Tumor des alternen Mannes. Diese Tendenz ist nicht nur in Österreich, sondern in der gesamten westlichen Welt zu entdecken, jedoch ist über die Risikofaktoren wenig bekannt. Etablierte Risikofaktoren sind noch immer steigendes Lebensalter, ethnische Zugehörigkeit und eine positive Familienanamnese. Über die Rolle der Hormone in der Pathogenese des Prostatakarzinoms oder der benignen Prostatahyperplasie ist wenig bekannt. Etabliert ist, daß Androgene für das Wachstum und für die Entwicklung der Prostatadrüse notwendig sind. So ist bekannt, daß Eunuchen keine benigne Prostatahyperplasie oder Prostatakarzinom entwickeln, und von einer Gruppe in der Dominikanischen Republik, daß sie aufgrund eines angeborenen 5 α -Reduktase-Defektes eine unterentwickelte Prostata haben und kein Prostatakarzinom entwickeln.

Ziel unserer Studie war es, genetische Polymorphismen von Enzymen, die in den Testosteron-Metabolismus involviert sind oder von denen bekannt ist, daß eine mögliche Korrelation zum Prostatakarzinom besteht, hinsichtlich der Prävalenz bzw. deren Auswirkungen auf klinische Parameter wie Aggressivitätsgrad, Differenzierungsgrad oder Progression bei Männern mit einem virginell diagnostizierten Prostatakarzinom zu untersuchen.

Folgende Polymorphismen wurden untersucht:

- Cytochrom-P450 (CYP17)
- Gluthation-S-Transferase
- Vitamin D
- 5 α -Reduktase
- Androgenrezeptorpolymorphismus (CAG-repeats)
- PSA-Polymorphismus

CYP17 ist ein Gen, das zahlreiche Enzyme kodiert, welche in den Testosteron-Metabolismus involviert sind. In unserer Studie fanden wir, daß einerseits in der Karzinomgruppe die Prävalenz im A2/A2-Genotyp signifikant höher als in einer Kontrollgruppe mit benigner Prostatahyperplasie ist und daß Männer mit einem CYP17-A2/A2-Polymorphismus ein signifikant erhöhtes Risiko

(OR 2,8) hatten, ein Karzinom zu bekommen [Gsur et al, Int J Cancer 2001]. Diese Daten sind durchaus mit anderen Daten in der Literatur vergleichbar [Forrest et al, Prostate Cancer in Prostatic Disease 2005].

Gluthation-S-Transferase ist in zahlreiche Metabolismen der Enzymsynthese involviert, es werden darüber hinaus antioxidative Enzyme sowie der intrazelluläre Transport von Steroidhormonen geregelt. Zudem ist bekannt, daß das Gluthation-S-Transferase-GSTP1 in zahlreichen menschlichen Karzinomen wie Lunge, Kolon oder Gehirntumoren überexprimiert werden. Es wurden 3 Familien von Polymorphismen untersucht: GSTT, GSTM, GSTP. Wir fanden hinsichtlich des GSTM1- und GSTT1-Genotyps keinen Effekt auf das Prostatakarzinom-Risiko, jedoch ein signifikant erniedrigtes Risiko (76 % mit Männern mit einem GSTP1-G/G-Genotyp [Gsur et al. Int J Cancer 2001]).

In der Literatur ist ein erhöhter Serum-Vitamin D-Spiegel (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) mit einem erniedrigten Risiko, eine Prostatakarzinom zu erleiden, assoziiert. In unseren Studien fanden wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen den Vitamin D-Polymorphismen und dem Prostatakarzinomrisiko [Gsur et al. Int J Cancer 2002].

Der 5 α -Reduktase-Polymorphismus (SRD5A2-Genpolymorphismus – V89L, A49T) wurde ebenfalls hinsichtlich der Prävalenz des Prostatakarzinoms mit einer Kontrollgruppe verglichen, jedoch fand sich kein Unterschied in der Verteilung zwischen BPH und Prostatakarzinompatienten.

Giovannucci et al. teilte den Androgenrezeptorpolymorphismus (CAG-repeats) in Tertilen auf und beschrieb, daß Männer mit CAG-Repeats größer 25 signifikant höhere PSA-Spiegel als Männer mit CAG-Spiegel kleiner 19 haben [Giovannucci et al. Proc Natl Acad Sci 1997]. So teilten wir unsere Patienten ebenfalls in Tertilen auf (CAG 6–20, 21–22, 23–32), einerseits die Unterschiede in der Verteilung in der Karzinomgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und evaluierten Unterschiede bei

High grade- und Low grade-Tumoren. Es wurde der Androgenrezeptorpolymorphismus und der PSA-G-Polymorphismus untersucht. In der Verteilung fanden wir keinen Unterschied zwischen Karzinomgruppen und Kontrollgruppe [Gsur et al. Carcinogenesis 2002], auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, daß der PSA-GG-Polymorphismus mit High grade-Karzinomen vergesellschaftet ist (Gleason-Score \geq 7).

Als nächsten Schritt korrelierten wir die genetischen Polymorphismen mit endokrinologischen und histologischen Parametern. Es konnte keine Korrelation des 5 α -Reduktase-Polymorphismus, des CYP17-Polymorphismus oder des Vitamin D-Polymorphismus zu Serum-Testosteronspiegel (T) oder Gleason-Score gefunden werden. Es zeigte sich aber sehr wohl eine signifikante Korrelation eines erniedrigten T-Spiegels zur CAG-repeat-Verteilung und zum PSA-G/G-Polymorphismus, was multivariat bestätigt werden konnte. Als vorläufig letzten Schritt evaluierten wir die Korrelation von genetischen Polymorphismen zur Progression der Erkrankung nach kurativer Therapie. Es fand sich hier eine signifikante Korrelation von erniedrigten Serum-T-Spiegel und des PSA-G/G-Polymorphismus zur Progression.

Zusammenfassend kann man sagen, daß genetische Polymorphismen, hier vor allem der PSA-G/G-Polymorphismus, doch eine signifikante Korrelation zu Differenzierungsgrad und Progression zeigt. Weitere Untersuchungen hinsichtlich des genauen Pathomechanismus sind vonnöten, um diesen Polymorphismus als möglichen Risikofaktor etablieren zu können.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Georg Schatzl
Urologische Abteilung der
Medizinischen Universität Wien
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
E-mail:
georg.schatzl@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)