

# Molekulová patológia karcinómu prostaty (2. časť)

doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Katarína Macháleková<sup>1</sup>, Mgr. Petra Tilandyová<sup>2</sup>,  
RNDr. Zora Lasabová, PhD.<sup>2</sup>, MUDr. Roman Tomaškin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine

<sup>2</sup> Ústav molekulárnej biológie JLF UK a MFN v Martine

<sup>3</sup> Urologická klinika JLF UK a FN v Martine

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 229–232

## Somatické genetické alterácie

### Faktory a mechanizmy iniciácie karcinogenézy

Zatiaľ čo včasné štádiá KP často ostávajú euploidné, početné numerické a štrukturálne chromozómové alterácie sa akumulujú v ďalších štádiách tumorigenézy, a tak chromozómová nestabilita je dôležitým molekulovým mechanizmom v patogenéze malígnej transformácie v epiteliálnych tkanivách. Jednou z ciest chromozómovej nestability je už spomínané narušenie teloméru, ktorej skrútenie môže viesť k znovuosporiadaniu a fúziám chromozómov. Skrútenie teloméru bolo dokázané vo väčšine lézií typu *high-grade* PIN, a preto je jedným z mechanizmov včasného štádia karcinogenézy v prostate (13).

Najčastejšou somatickou génomou abnormalitou, ktorá sa považuje za jeden z najvčasnejších krokov v karcinogenéze KP, je už spomínané chýbanie expresie GSTP-1. Bunky, ktoré majú alterácie génu GSTP-1 akumulujú oxidované bázy DNA. Za alterácie tohto génu je najčastejšie zodpovedná hypermetylácia jeho promotora, ktorá bola dokázaná vo viac ako 90 – 95 % prípadov KP a 70 % *high-grade* PIN (14, 16).

V léziách typu PIN, ako aj vo včasných štádiách KP, sa v prevažnej časti nádorov (až v 80 %) dokázala strata špecifických oblastí na 8p chromozóme, a to 8p12-21 a 8p22 (5). Tieto chromozómové abnormality boli detekované pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie, komparatívnej genómovej hybridizácie alebo alelickej imbalančnej analýzy (8). Práve v spomínaných oblastiach sa nachádzajú niektoré nádorové supresorové gény ako TEM5, RBP-MS, FEZ1/LZTS1 a NKX3.1 (5). Z nich najdôležitejší je NKX3.1, ktorý zohráva úlohu vo vývoji a diferenciácii normálneho tkaniva prostaty. K strate funkcie NKX3.1 dochádza buď cestou mutácií alebo epigenetickými alteráciami (napr. hypermetyláciami). Napríklad, LOH v sekvencii 8p21

bola dokázaná vo viac ako 63 % lézií typu PIN a v 90 % KP a tiež bol zaznamenaný nárast týchto alterácií v procese progresie KP. Treba si uvedomiť, že ak NKX3.1 je kľúčovým génom vo vývoji prostaty, potom jeho chýbanie alebo zmenená aktivita by mohla viesť k abnormálnej regenerácii po poškodení tkaniva pri chronickom zápale (14). Keďže NKX3.1 zároveň chráni bunky pred oxidačným stresom, jeho nízke hladiny uľahčujú proliferáciu a poškodenie DNA v epiteliálnych bunkách PIA a PIN, a tým sa zvyšuje riziko karcinogenézy. Redukovaná aktivita NKX3.1 vo vyvinutom karcinóme ďalej uľahčuje progresiu ochorenia (17).

Nedávno bola dokázaná synergia NKX3.1 s PTEN a p27<sup>KIP1</sup> pri progresii KP. Pokiaľ NKX3.1 je kľúčovým génom v iniciácii KP, alterácie PTEN a p27<sup>KIP1</sup> sú zodpovedné za progresiu ochorenia cestou aktivácie Akt signálnej cesty (18).

### Faktory a mechanizmy progresie karcinómu prostaty

#### Chromozómové alterácie

V štádiách progresie KP boli dokázané viaceré chromozómové zmeny, pričom prevažujú delécie nad amplifikáciami. Tiež LOH spôsobujúca zmeny v expresii a regulácii onkogénov a nádorových supresorových génov v sporadických KP bola zaznamenaná na rozličných ramienkach chromozómov, napr. 5q, 6q, 7q, 8p, 8q, 10p, 10q, 12q, 12p, 13q, 16q, 17p a 18q. Naproti tomu na 8q a 7. chromozóme boli dokázané inzercie úsekov DNA (5; 19). Inzercie úsekov DNA a amplifikácie génov boli dokázané aj na chromozómoch X a Y (20).

V 50 – 80 % prípadov KP bola prítomná strata 10q, pričom v oblasti 10q23 sa nachádzajú gény PTEN/MMAC1. Práve PTEN je zahrnutý v regulácii apoptózy cestou inhibície fosfatidylinozitol 3-kináza/Akt (PI3K-Akt) signálnej cesty a jeho inaktivácia vedie k zníženej senzitivite k bunkovej smrti a koreluje s vysokým Gleasonovým skóre

a pokročilým štádiom ochorenia (5). Navyše je strata funkcie PTEN spojená s aberantnou bunkovou proliferáciou (8) a predstavuje neskoršiu úroveň v progresii KP ako strata 8p, pretože sa vyskytuje častejšie v KP ako v PIN (5, 8).

Čím pokročilejšie je štádium ochorenia a nižší stupeň diferenciácie, tým častejšie sú LOH v oblastiach 17p13.1 a 17q21, ktoré korešpondujú s lokalitami génov p53 a BRCA1 (5). Nadmerná expresia p53 je považovaná za prediktívny faktor zlej prognózy a rekurencie ochorenia najmä v kombinácii s BCL-2 (8). Strata časti chromozómu 13q zahŕňa oblasť obsahujúcu gén retinoblastómu (Rb) a vyskytuje sa v približne 50 % nádorov prostaty (20).

LOH na dlhom ramienku 16. chromozómu je pravdepodobne spojená s inaktiváciou jedného alebo viacerých ďalších nádorových supresorových génov, ktoré by sa mohli nachádzať v týchto oblastiach a ich alterované formy sú zahrnuté vo vývoji KP a metastázovaní.

### Alterované gény regulujúce bunkový cyklus

V normálnom tkanive prostaty je nízka proliferatívna aktivita, ktorá je vyrovnaná apoptózou. Kým zmenená kontrola bunkového cyklu je prevažne v klinicky lokalizovaných nádoroch, tak deregulácia apoptózy je významnejšia v pokročilých KP. V léziách typu PIN a vo včasných KP narastá proliferácia 7- až 10-násobne, pričom v pokročilých a metastatických formách KP je navyše oslabený mechanizmus apoptózy približne o 60 % (5). Najvýznamnejším génom regulujúcim bunkový cyklus je inhibitor cyklín-dependentných kináz (CDK) p27<sup>KIP1</sup>, ktorého strata funkcie sa vyskytuje v PIA, PIN a KP a poskytuje tak významnú informáciu o prognóze pacienta (8).

Ďalšími regulátormi bunkového cyklu sú p16 (CDKN2), cyklín D1 a p21. Mutácie p16 inverzne korelujú s aktivitou Rb a sú častejšie v pokročilých metastatických štádiách. Tiež nadmerná

expresia cyklínu D1 je v primárnom KP veľmi zriedkavá, avšak častá v metastázach. V ľudských KP boli dokázané somatické mutácie p21, pričom zvýšená expresia tohto génu predpovedá rekurenciu nádoru (8).

### Nádorové supresorové gény

V progresii KP sú najvýznamnejšími nádorovými supresorovými génmi PTEN, p53 a Rb, ktoré boli spomenuté aj medzi chromozómovými alteráciami. Pri p53 ide najčastejšie o stratu jednej alely, naproti tomu pre PTEN sú charakteristické bodové mutácie. PTEN je za normálnych okolností zahrnutý v inhibícii signálnej cesty cez PI3K-Akt, ktorá je dôležitá pre progresiu G1 fázy bunkového cyklu a bunkové prežívanie (15).

### Onkogény

Najzaujímavejšími onkogénmi pri patogeneze KP sú EGFR a HER-2/*neu*. Ich nadmerná expresia je spojená s nádorovým rastom nezávislým na androgénoch (pozri ďalej stať o androgénovej independencii). Pochopenie úlohy týchto onkogénov by mohlo poslúžiť pri tvorbe nových cieľových liečebných modalít, tak ako to bolo realizované pri karcinóme prsníka. Oveľa menej sú exprimované K-ras, H-ras a N-ras, ktorých mutácie boli zaznamenané v menej ako 5 % KP, a preto tieto onkogény pravdepodobne zohrávajú len malú úlohu v iniciácii a progresii KP (5) na rozdiel od nádorov hrubého čreva, pankreasu a vaječníka.

### Gény apoptózy

Antiapoptotický faktor BCL-2 proteín je exprimovaný v zdravom prostatickom tkanive v bazálnych bunkách. K jeho aberantnej nadmernej expresii v luminálnych bunkách dochádza v časti *high-grade* PIN, naproti tomu v dobre a stredne diferencovaných KP sa vyznačuje zníženou aktivitou. V KP nezávislých na androgénoch zas však dochádza k jeho nadmernej akumulácii (16). Na mechanizme apoptózy sa výrazne podieľa aj p53, ktorý v mutovanej forme nie je schopný svojej funkcie a dochádza k jeho hromadeniu v bunkách. Nadmerná expresia p53 a BCL-2 teda svedčí o pokročilom, hormonálne refraktérnom ochorení, pre ktoré je charakteristická rezistencia voči apoptóze (8).

### Starnutie a telomeráza

Vek je najvýznamnejší faktor v progresii z PIN do včasného invazívneho KP, pričom v oboch léziách bola dokázaná skrátaná dĺžka teloméru so súčasne zvýšenou aktivitou telomerázy (5, 15), ktoré boli zaznamenané až v 90 % KP (1).

Skrátenie teloméru sa začína vyskytovať už v léziách typu *high-grade* PIN (16).

### Rastové faktory

V priebehu vývoja prostaty produkujú stromálne bunky parakrinné faktory, ktoré napomáhajú rastu a bunkovej diferenciacii. Patria sem EGF, TGF $\alpha$  a  $\beta$ , IGF, interleukin-6 (IL-6) a mechanizmy ich aktivácie sú predmetom viacerých štúdií zaoberajúcich sa karcinogenezou. Predstavujú mediátory v komunikácii medzi stromálnou a epitelovou zložkou a zohrávajú dôležitú úlohu pri získavaní hormónovej nezávislosti KP (pozri ďalej stať o androgénovej nezávislosti) (5). Napríklad IL-6 ovplyvňuje rast a apoptózu a pôsobí ako multifunkčný cytokín, ktorý aktivuje signálne cesty prostredníctvom STAT a/alebo kináz mitogénov aktivovaných proteínov – MAPK (15).

### Gény stresovej odpovede

Ukázalo sa, že v tkanive KP sú vysoké hladiny COX-2, pričom jej hladina koreluje so štádiom a progresiou ochorenia. Bol dokázaný vyšší výskyt COX-2 najmä v oblastiach PIA v spojitosti s chronickým zápalom. Pomocou inhibítorov COX-2 je možné dosiahnuť vyššiu apoptotickú aktivitu (5, 16). Ďalšou skupinou sú tzv. „*heat shock proteins*“, ktoré inhibujú apoptózu a potláčajú antiproliferačnú aktivitu p53. Ich zvýšená hladina v KP je spojená s narastajúcim Gleasonovým skóre a skrátaným prežívaním (5).

### Detoxikácia a gény zahrnuté v metabolizme mastných kyselín

Najviac študovanými enzýmami tejto skupiny sú syntáza mastných kyselín („*fatty acid synthase*“ – FAS) a alfa-metylacyl-CoA racemáza

(AMACR). FAS katalyzuje syntézu membránových fosfolipidov v nádorových bunkách. Jej nadmerná expresia je navodená nepretržitou expresiou PI3K a je obvykle včasným krokom v karcinogeneze. Napriek tomu je zvýšená expresia FAS spojená s vyšším Gleasonovým skóre a s horšou prognózou. (5). AMACR je mitochondriálny a peroxyzomálny enzým, ktorý napomáha v metabolizme mastných kyselín. Tento enzým je nadmerne exprimovaný len v neoplasticky transformovaných bunkách, a preto sa dôkaz tohto enzýmu pomocou imunohistochemie využíva v oddiferencovaní maloacinárnych lézií prostaty (5, 16).

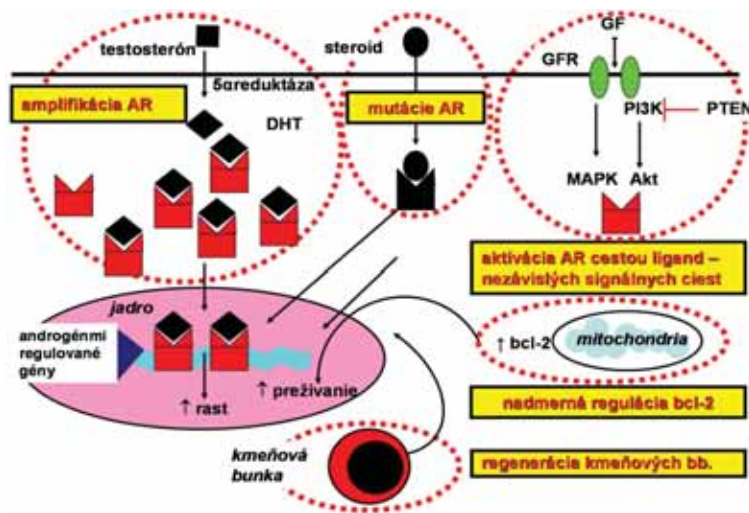
### Mechanizmy progresie do pokročilého a metastatického ochorenia

#### Nezávislosť od androgénov

Rast väčšiny KP je na začiatku závislý od androgénov a postupne sa stáva nezávislý od týchto hormónov a zároveň je refraktérny na hormónovú liečbu. Nie je jasné, či nádory nezávislé od androgénov sa odvodja z preexistujúcich buniek nezávislých od androgénov, alebo či karcinómové bunky časom získajú schopnosť proliferovať aj pri chýbaní androgénov. Druhá možnosť sa zdá byť pravdepodobnejšia (21).

Pôvodne sa myslelo, že rast nádorov nezávislých od androgénov je spôsobený stratou expresie AR mRNA a vlastného proteínu, pretože AR nebol dokázaný vo vysoko agresívnych a/alebo metastatických potkaních a ľudských bunkových líniiach. Ukázalo sa však, že proteín AR je homogénne exprimovaný tak v primárnych nádoroch, ako aj rekurentných lokálnych nádoroch a dokonca v metastázach (8). V súčasnosti je

**Obrázok 4.** Mechanizmy vývoja nezávislosti na androgénoch.



známych niekoľko možných mechanizmov pre získanie nezávislosti od androgénov zahŕňajúcich alterácie aktivity AR, ich funkcie a/alebo špecificity (obrázok 3) (3, 7, 8, 16).

1. Funkcia AR sa stáva vysoko senzitívna aj na nízke hladiny androgénov, pretože dochádza k zvýšenej expresii AR proteínu cestou amplifikácie AR génu. Tento mechanizmus môže byť navodený aj vplyvom nadmernej expresie koaktivátorov AR, či zníženej expresie ko-represorov AR.
2. AR gén môže byť mutovaný v doméne viažucej hormóny, avšak tieto zmeny dovoľujú naviazanie ostatných steroidných hormónov mimo androgénov, napríklad estrogénov, či dokonca antiandrogénov. Okrem toho sú známe aj mutácie v kódujúcich oblastiach AR.
3. Aktivácia AR nezávislá od androgénov je často spôsobená rastovými faktormi, ako sú EGF, IGF-1 a IL6, a táto vedie k progresii ochorenia. Dochádza pri nej k aktivácii signálnych ciest prostredníctvom MAPK a PI3K. Po hormonovej liečbe zvyčajne dochádza k nadmernej expresii niektorých ďalších tyrozínových kináz (napr. SRC, EGFR, HER2 a pod.), ako aj H-RAS, Raf1, c-Myc, Myb a Myb13. Pri amplifikácii alebo nadmernej expresii EGFR dochádza k aktivácii MAPK a tiež transaktivácii AR, čo potvrdzuje skutočnosť, že existuje autokrinné AR - EGFR prepojenie.
4. Zvýšenú schopnosť prežívania si nádorové bunky dokážu vypracovať aj cestou nadmernej regulácie BCL-2, ktorá ich chráni pred apoptózou.
5. Pri získavaní hormonovej nezávislosti je zaujímavou aj cesta regenerácie kmeňových

buniek, ktoré nie sú závislé od AR, a ktoré postupne nahrádzajú nádorovú populáciu.

6. Hypermetylácia promotéra AR môže viesť k expresii nedetekovateľných hladín AR v určitých KP bunkách. Preto sa zdá, že funkcia AR nie je absolútne esenciálna pre rast a prežívanie určitých vysoko metastatických a od androgénov nezávislých KP buniek (3).

Nedávno bol študovaný Caveolin-1 (Cav-1), ktorého gén sa nachádza na 7q31-33 a je nadmerne regulovaný v KP. Pokusy na zvieratách preukázali, že potlačenie jeho expresie indukuje androgénovú vnímavosť v hormónovo - insenzitívnych nádoroch. Gén pre caveolin-1 môže byť preto kandidátskym génom pri vzniku hormonálnej rezistencie. Satoh a spol. (2003) vo svojich štúdiách potvrdili, že stupeň imunohistochemickej expresie caveolínu-1 je významný prediktor rekurencie ochorenia, a preto je Cav-1 nielen diagnostický, ale aj prognostický marker (22).

KP môže invadovať do okolitých periprostatických tkanív, do panvových lymfatických uzlín a propagovať sa ďalej do vzdialených orgánov ako sú mozog, pečeň a pľúca. Okrem aktivácie niekoľkých onkogénnych signálnych ciest pri progresii KP zohrávajú úlohu aj genetické zmeny na stromálo-epitelovej úrovni, ktoré vedú k určitým interakciám medzi mezenchymálnou a epitelovou zložkou prostaty. Obvykle dochádza k zmenám diferenciácie hladkej svaloviny a zvýšenej proliferácii vaskulárnych endotelových a epitelových buniek v priebehu prechodu medzi jednotlivými etapami karcinogenézy KP. Zvýšená expresia niektorých rastových faktorov (EGF, TGF- $\alpha$ , FGF, HGF, NGF, IGF-1, vaskulárneho endotelového faktoru, VEGF) spolu s ich receptormi zohrávajú dôležitú úlohu v priebehu KP vývoja (3).

## Gény potláčajúce metastázy

Metastatické ochorenie je charakterizované schopnosťou buniek lokálne invadovať do okolia, prenikať do a z krvných ciev, prežívať v krvnom riečisku a v mikroprostredí rôznych vzdialených orgánov. Gény potláčajúce metastázy (*metastasis suppressor genes*) neovplyvňujú na delenie primárnych nádorových buniek, ale môžu potláčať vznik a vývoj vzdialených metastáz. Hlavnými kandidátnymi génomi potláčajúcimi metastázy sú CD44, KAI1, NME23, maspin, BRMS1, KISS1 a MAP2K4. Jedným z prvých génov potláčajúcimi metastázy bol opísaný KAI1, ktorý je lokalizovaný na 11p11.2 a je členom molekúl na povrchu leukocytov. Pokiaľ v zdravom tkanive prostaty je KAI1 exprimovaný vo vysokých hladinách, v bunkových líniách z metastatických nádorov je jeho hladina nízka, čo svedčí pre fakt, že KAI1 sa stráca v procese progresie KP do metastatického ochorenia (5). Podobným mechanizmom je zmena expresie E-cadherínu. Ide o produkt génu lokalizovaného na 16q22.1. Tento proteín je zahrnutý v normálnej morfogénéze a predstavuje jedného z členov skupiny adhezívnych molekúl. Zohráva teda dôležitú úlohu pri zachovávaní architektúry tkaniva a kohézie buniek. Jedným z transmembránových proteínov je CD44, ktorý je tiež zahrnutý v bunkovej adhézii. Metylácia promotóra CD44 bola zaznamenaná až v 72 % KP, jeho strata je tiež vo väčšine metastáz a jeho chýbanie predpovedá zlú prognózu (5).

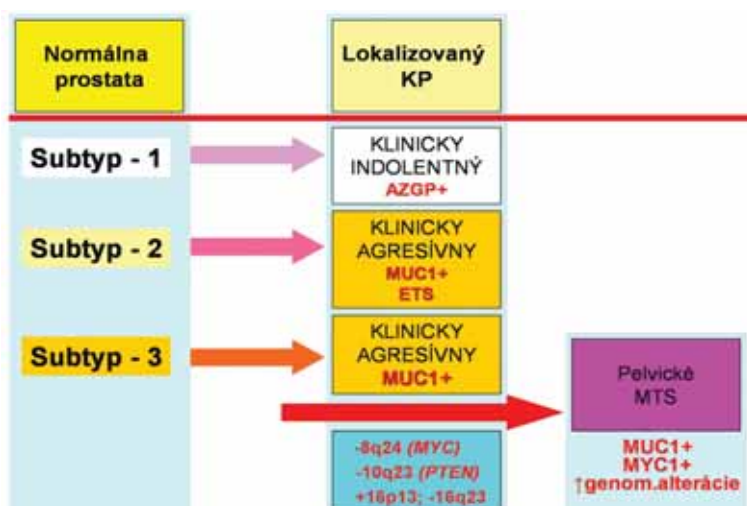
## Metastázovanie do kostí

Model vysvetľujúci vysokú frekvenciu metastázovania KP do skeletu je založený na skutočnosti, že bunky KP vykazujú vysokú expresiu VEGF a jeho receptora-2 (VEGFR-2), čo vedie k autokrinnnej slučke s aktiváciou  $\alpha_v \beta_3$ - a  $\alpha_v \beta_5$ -integrínov na povrchu KP buniek. Tieto zmeny vedú k migrácii nádorových buniek a ich adhézii na osteonektín (tzv. SPARC proteín), ktorý je zložkou kostnej matrix. Pri spojení integrínov karcinómových buniek a SPARC dochádza k indukcii produkcie VEGF, čím sa uľahčuje remodelácia kostí a neovaskularizácia zabezpečujúca výživu pre metastatický nádor (16, 23).

## Molekulová subtypizácia karcinómu prostaty

Ukazuje sa, že tumorigenéza v prostate neprebieha v jednej línii, ale že ide o niekoľko ciest vzniku a progresie nádorov v tomto orgáne. Na základe analýzy génovej expresie sú zreteľné minimálne tri línie (obrázok 4). Pri prvej z nich vzniká KP s indolentným priebehom (subtyp I), ktorý

**Obrázok 4.** Molekulová subtypizácia KP.





sa častejšie vyznačuje deléciou 5q21 a 6q15. Imunohistochemicky tento podtyp má fenotyp AZGP1+ a MUC1-. Druhý a tretí podtyp sa vyznačujú agresívnejším priebehom, v druhom subtype sú častejšie delécie 8p21 (v tejto oblasti je spomínaný NKX3.1) a 21p22, kde dochádza k fúzii génov TMPRSS2 a ERG. Tretí podtyp sa vyznačuje viacerými genetickými alteráciami, častejšie sú získania v oblastiach 8q24 (locus MYC) a 16q13, ako aj straty v 10q23 (locus PTEN), 16q23 a 17p13. Zároveň sa imunohistochemicky vyznačuje negatívnou AZGP1 a pozitívnou MUC1 (19, 24, 25).

## Záver

KP je z prognostického a prediktívneho hľadiska značne nevyspytateľné ochorenie, ktorého priebeh je v rozsahu spektra od indolentných nádorov až po vysoko agresívne metastatické formy, ktoré sú v súčasnosti nevyliciteľné. Preto identifikácia a poznanie faktorov, ktoré sa podieľajú na jeho vzniku a regulácii rastu, ako aj progresii a metastázovaní, by mohli napomôcť v stanovení nových diagnostických, prognostických a terapeutických cieľov. Je jasné, že liečba tohto ochorenia v budúcnosti nebude možná bez pochopenia jeho molekulovej podstaty.

**Práca bola podporená grantmi VEGA  
1/3373/06 a 1/0062/09.**

## Literatúra

- Gimba ERP, Barcinski MA. Molecular aspects of prostate cancer: implications for future directions. *International Braz J Urol* 2003; 29: 401–411.
- Rubin MA, De Marzo AM. Molecular genetics of human prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 14: 380–388.
- Mimeault M, Batra SK. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1–22.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature*, 2007; 7: 256–269.
- Vecchione A, Gottardo F, Gomella LG, Wildemore B, Fasan M, Bragantini E, Pagano F, Baffa R. Molecular genetics of prostate cancer: clinical translational opportunities. *J Exp Clin Cancer Res* 2007; 26: 25–37.
- Ondrušová M, Pleško, I, Safaei-Diba Ch, Obšitníkova A, Štefaňáková D, Ondruš D. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI 2007. <http://www.nor-sk.org/>.
- Taichman RS, Loberg RD, Mehra R, Pienta KJ. The evolving biology and treatment of prostate cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 2351–2361.
- Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000; 14: 2410–2434.
- Tran CP, Lin C, Yamashiro J, Reiter RE. Prostate stem cell antigen is a marker of late intermediate prostate epithelial cells. *Mol Cancer Res* 2002; 1: 113–121.
- Kajo K, Bartoš V, Plank L. Karcinóm prostaty a neuroendokrinná diferenciácia. *Klin urol* 2007; 3: 139–143.
- Singh P, Uzgaré A, Litvinov I, Denmeade SR, Isaacs. Combinational androgen receptor targeted therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 653–666.
- Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 321–332.
- Rubin MA, De Marzo AM. Molecular genetics of human prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 380–388.
- Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, Nelson WG. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2004; 26: 1170–1181.
- Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58: 673–684.
- De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *The Lancet* 2003; 361: 955–964.
- Bethel CR, Faith D, Li X, Guan B, Hicks JL, Lan F, Jenkins RB, Bieberich CJ, De Marzo AM. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: association with Gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Res* 2006; 66: 10683–10690.
- Kim MJ, Cardiff RD, Desai N, Banach-Petrosky WA, Parsons R, Shen MM, Abate-Shen C. Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99: 2884–2889.
- Lapointe J, Li C, Giacomini CP, Salari K, Huang S, Wang P, Ferrari M, Hernandez-Boussard T, Brooks JD, Pollack JR. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007; 67: 8504–8510.
- Schultz WA, Burchardt M, Cronauer MV. Molecular biology of prostate cancer. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 437–448.
- Foley R, Hollywood D, Lawler M. Molecular pathology of prostate cancer: the key to identifying new biomarkers of disease. *Endocrine-Relat Cancer* 2004; 11: 477–488.
- Satoh T, Yang G, Egwa S, Addai J, Frolov A, Kuwao S, Timme TL, Baba S, Thompson TC. Caveolin-1 expression is a predictor of recurrence-free survival in pT2N0 prostate carcinoma diagnosed in Japanese patients. *Cancer* 2003; 97: 1225–1233.
- De S, Chen J, Narizhneva NV, Heston W, Brainard J, Sage EH, Byzova TV. Molecular pathway for cancer metastasis to bone. *J Biol Chemistry* 2003; 278: 39044–39050.
- Lapointe J, Li C, Higgins JP, van de Rijn M, Montgomery K, Ferrari M, Egevad L, Rayford W, Bergerheim U, Ekman P, De Marzo AM, Tibshirani R, Botstein D, Brown PO, Brooks JD, Pollack JR. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *PNAS* 2004; 101: 811–816.
- Pollack JR. A perspective on DNA Microarrays in pathology research and practice. *Am J Pathol* 2007; 171: 375–385.

**doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.**

Ústav patologickéj anatómie JLF UK a MFN  
Kollárova 2, 036 01 Martin  
[karol.kajo@post.sk](mailto:karol.kajo@post.sk)



## MANUÁL- Lieky registrované v Slovenskej republike 2009

### Objednávací kupón

Meno.....  
 Priezvisko.....  
 Spoločnosť.....  
 IČO.....  
 IČ DPH.....  
 Adresa.....  
 .....  
 Tel.....  
 Fax.....  
 Email.....  
 Podpis.....  
 počet.....ks

MC: 11.95 Eur/ks + poštovné

### Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.  
 Röntgenova 14  
 851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na  
**www.slais.sk** vyplnením  
 formulára



## Spoznali, zachceli, majú. Manuál teraz prezerajú.

### Z obsahu:

- nedávno schválené lieky
- receptúrne skratky a ich význam
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- zákon č. 528/2008 Z. z. o podpore poskytovanej z fondov ES
- zoznam a kódy ZP
- zoznam skratiek odborností lekárov
- nežiaduce účinky liekov – poliekové poškodenie
- významné interakcie s antihypertenzívmi
- humánne HVLP – registre liekov
- homeopatické lieky – registre podľa IS a podľa abecedy