

# Vplyv génových polymorfizmov N-acetyl transferázy 2 (*NAT2*) na riziko vzniku karcinómu prostaty



Monika Kmeťová Sivoňová<sup>1</sup>, Marta Vilčková<sup>1</sup>, Jana Jurečeková<sup>1</sup>, Róbert Dušenka<sup>1,2</sup>,  
Dušan Dobrota<sup>1</sup>, Ján Kliment<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ústav lekárskej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin, <sup>2</sup>Urologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta a UNM, Martin

## Úvod

Predpokladá sa, že v etiológii karcinómu prostaty zohráva dôležitú úlohu interakcia medzi environmentálnymi a genetickými faktormi. Biotransformačný enzým, N-acetyl transferáza 2 (*NAT2*) sa podieľa na detoxifikácii širokého spektra prirodzene sa vyskytujúcich xenobiôtik zahŕňajúc karcinogény a lieky. Variácie v *NAT2* géne spájajúce sa s acetylačnou kapacitou „pomalí“ alebo „rýchli“ metabolizéri modifikujú náchylnosť na vznik nádorových ochorení a škodlivé reakcie liekov.

Cieľom našej štúdie bolo sledovanie asociácie medzi *NAT2* genotypmi/fenotypmi a zvýšeným rizikom vzniku karcinómu prostaty u slovenskej populácie, ako aj štúdium klinicko-patologických korelácií a prognostického významu *NAT2*.

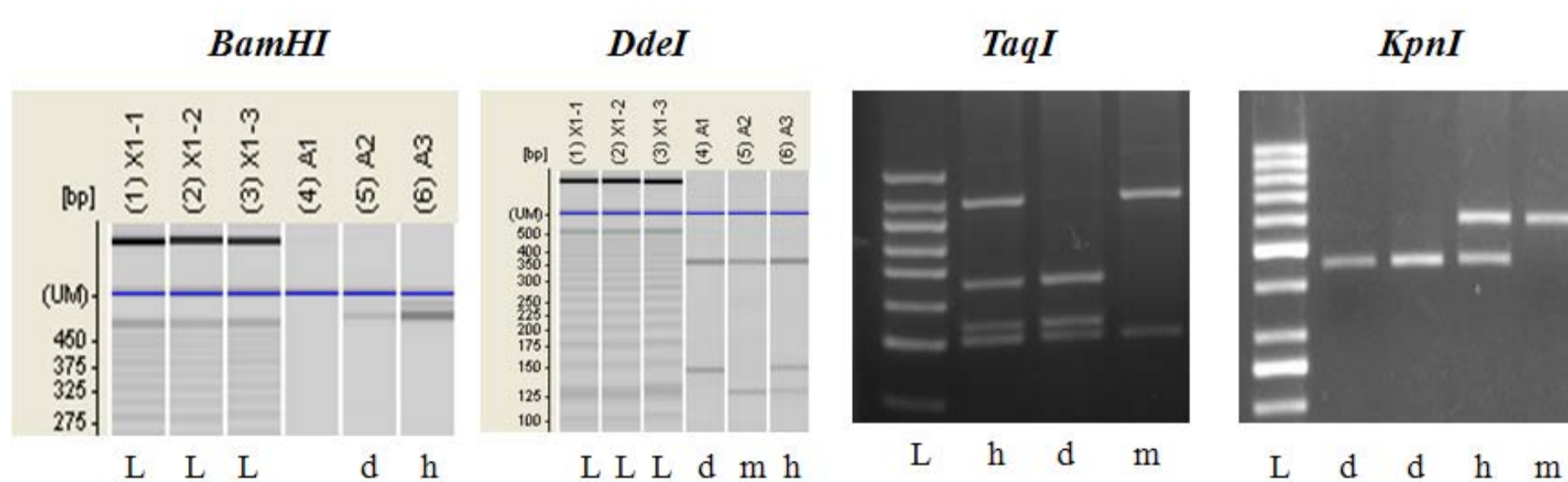
## Pacienti a Metódy

**Tabuľka 1** Základná charakteristika kontrolnej skupiny a pacientov s karcinómom prostaty. Hodnoty sú uvedené ako medián a medzikvartilové rozpätie

	Kontroly	Pacienti	p
Počet	269	179	
Vek (roky)	57 (53 – 64)	68 (61 – 73)	< 0.0001
PSA (ng/ml)	0.80 (0.45 – 1.60)	7.14 (1.69 – 16.93)	< 0.0001
Gleasonovo sk.		7 (6 – 8)	



Genotypizácia štyroch jednonukleotidových polymorfizmov *NAT2* s využitím polymerázovej reťazovej reakcie s následnou restriktčnou analýzou (PCR-RFLP). Chí-kvadrát test sa použil na odhad relatívneho rizika karcinómu prostaty s *NAT2* genotypmi/ *NAT2* acetylačnými fenotypmi.



**Obrázok 1** Restriktčná analýza PCR produktu *NAT2* génu (L – marker označujúci pozíciu fragmentov; d – nemutovaná alela; m – mutovaná alela; h – heterozygot).

## Výsledky a Závěry

**Tabuľka 2** Frekvencie *NAT2* genotypov/fenotypov u pacientov s karcinómom prostaty a u kontrolnej skupiny.

	Kontroly		Pacienti		OR	95% CI	p
	No.	%	No.	%			
<b>Rýchli acetylátori</b>							
<i>Homozygoti</i>							
NAT2*4/NAT2*4	16	5,95	11	6,15			
<i>Heterozygoti</i>							
NAT2*4/NAT2*5A	4	1,49	3	1,68			
NAT2*4/NAT2*5B	45	16,73	26	14,53			
NAT2*4/NAT2*5C	6	2,23	4	2,23			
NAT2*4/NAT2*6A	59	21,93	33	18,44			
NAT2*4/NAT2*7B	7	2,60	2	1,12			
Celkový počet	137	50,93	79	44,13	1,00		
<b>Pomalí acetylátori</b>							
NAT2*5A/NAT2*5A	0	0,00	1	0,56			
NAT2*5A/NAT2*5B	5	1,86	5	2,79	1,73	0,48-6,17	0,66
NAT2*5A/NAT2*6A	4	1,49	4	2,23	1,73	0,42-7,13	0,68
NAT2*5B/NAT2*5B	46	17,10	32	17,88	1,21	0,71-2,05	0,58
NAT2*5B/NAT2*5C	6	2,23	4	2,23	1,16	0,32-4,22	0,91
NAT2*5B/NAT2*6A	52	19,33	27	15,08	0,90	0,53-1,55	0,81
NAT2*5B/NAT2*7B	13	4,83	9	5,03	1,20	0,49-2,93	0,86
NAT2*5C/NAT2*5C	1	0,37	3	1,68	5,20	0,53-50,87	0,29
NAT2*5C/NAT2*6A	5	1,86	4	2,23	1,39	0,36-5,32	0,89
NAT2*6A/NAT2*6A	27	10,04	11	6,15	0,71	0,33-1,5	0,47
Celkový počet	159	59,11	100	55,87	1,09	0,75-1,58	0,72



- ✓ Frekvencia výskytu genotypu *NAT2* pomalí acetylátori je približne rovnaká u pacientov s karcinómom prostaty (56 %) ako aj u zdravých jedincov (59 %) riziko vzniku karcinómu prostaty sa nemení,
- ✓ u jedincov s raritným genotypom NAT2\*5C/NAT2\*5C sme zistili až päťnásobne vyššie riziko vzniku karcinómu prostaty v porovnaní s referenčnou skupinou,
- ✓ u pomalých *NAT2* acetylátorov hladiny sérového PSA boli signifikantne nižšie (priemer ± SEM: 11,95 ± 0,6 ng/ml; p < 0,05), v porovnaní s genotypmi *NAT2* rýchly acetylátor (priemer ± SEM: 32,23 ± 11,16 ng/ml),
- ✓ výsledky našej štúdie naznačujú možný mechanizmus nižšej vnútrobunkovej tvorby karcinogénov a tým aj moduláciu tumorigenézy cez acetyláciu u jedincov s fenotypom pomalí acetylátori.