

Analýza DNA poškození a markerů senzitivity a rezistence k PARP inhibitorům u karcinomu prostaty

¹Král M, ²Kurfürstova D, ³Bártková J, ^{4,5}Vrtěl R, ²Micková A, ²Burdová A, ⁶Mistřík M, ⁷Santer FR, ⁴Majera D, ²Bouchal J, ¹Student V, ³Bartek J

¹Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc

³Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark

⁴Science for Life Laboratory, Division of Translational Medicine and Chemical Biology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

⁵Klinika molekulární genetiky LF UP a FN Olomouc

⁶Laboratoř integrity genomu, Institut molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

⁷Division of Experimental Urology, Department of Urology, Medical University of Innsbruck, Austria

Úvod

- **PARP** - poly ADP-ribose-polymeraza – **enzym zapojený do opravy poškozené DNA**
- výrazně vyšší aktivita PARP u nádorových bb., může se podílet na progresi
- **inhibitory PARP** – mohou zvyšovat účinnost chemoterapie a radioterapie u karcinomů ovaria, prsu a **nadějně výsledky u metastatického CRPCa** při minimálních ovlivněních reparace normální DNA

Cíle

- zhodnotit míru DNA poškození během vzniku a progresu karcinomu prostaty
- zhodnotit potencionální prediktivní znaky pro terapii pomocí PARP inhibitorů

Metody

- období 2003-2011, **103 vzorků** prostat po radikální prostatektomii
- stratifikace dle D'Amico (PSA, TNM, Gleason): low- (24 pacientů), intermediate- (41 pacientů) a high risk (38 pacientů)
- ve tkáni prostaty u každého pacienta detekovány oblasti tkáně benigní (BPH), prostatické intraepiteliální neoplázie (PIN) a maligní (CaP)
- analýza pomocí imunohistochemie, FISH a PCR.

Výsledky

- průkaz **zvyšujícího se DNA poškození** (γH2AX, pATM, p53 a oxidativní stres) od BPH přes PIN k **CaP**
- **vyšší výskyt TMPRSS2-ERG** a ztráta nádorového supresoru PTEN u CaP (souvisí s citlivostí k PARP inhibitorům)
- **průkaz ztráty proteinů důležitých pro reparaci DNA poškození** (53BP1, JMJD1C a Rev7) - **může vést k rezistenci vůči inhibitorům PARP**
- signifikantně **vyšší exprese p53 a Ki67 v nádorech s vyšším Gleasonovým skóre** ($p=0,004$ a $p=0,005$).
- signifikantně **vyšší exprese p53 v pokročilejších stádiích stádiích** (pT2 vs pT3-4; $p=0,01$), kdežto Rev7 byl signifikantně snížen ($p=0,22$).

Závěr

Podobně jako u jiných solidních nádorů aktivace odpovědi na DNA poškození slouží jako protinádorová bariéra i u karcinomu prostaty. Detailní charakteristika nádorové tkáně může pomoci při hodnocení prognózy (p53, Ki67 a Rev7) a rovněž při predikci odpovědi (TMPRSS2-ERG, PTEN, 53BP1, JMJD1C a Rev7) na budoucí terapii pomocí inhibitorů PARP.

