

Prostat Kanseri Genetiği

Dr. Sezgin GÜNEŞ¹, Dr. Hasan BAĞCI¹, Dr. Şaban SARIKAYA²,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji¹ ve Üroloji² Anabilim Dalları,
SAMSUN

- ✓ Prostat kanseri gelişmiş batı ülkelerinde erkeklerde en sık görülen kanser çeşitlerinden biridir. Prostat kanserinin yüksek insidansına rağmen oluşumundaki moleküler ve genetik olaylar tam olarak aydınlatılmamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar bütün prostat kanserlerinin %5-10'nun ailesel olduğunu ve çok sayıda kromozomal lokus ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu makalede prostat kanserindeki genetik değişiklikler anlatılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, genetik, herediter prostat kanseri

✓ **Genetics of Prostate Cancer**

Prostate cancer is the most common malignancy among men in Weastern industrialized countries. Despite its high incidence, the molecular and genetic events involved in progression of prostate cancer remain poorly understood. Epidemiological studies have suggested that 5-10% of all prostate cancers are familial, and numerous chromosomal loci have been associated with prostate cancer. This paper describes the genetic alterations in prostate tumorigenesis.

Key word: Prostate cancer, genetics, hereditary prostate cancer

Prostat kanseri, Amerika'da erkekler arasında en yaygın görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır^(1,2). Amerikan Kanser Derneği, 2002 yılında 30,200 kişinin prostat kanseri nedeniyle öleceğini hesaplamıştır⁽³⁾. Bu yüksek insidansa rağmen prostat kanserinin etiyolojisi ve risk faktörleri konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır.

Prostat kanseri epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, prostat kanseri patogeneğinde çevresel faktörlerin rolü olduğunu göstermektedir. Prostat kanseri insidansı ve mortalitesi coğrafi bölgeler ve populasyonlar arasında farklılıklar gösterir⁽⁴⁾. Düşük insidansın görüldüğü bölgelerden, yüksek insidansın görüldüğü bölgelere göç edenlerde prostat kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Prostat kanseri mortalitesi düşük olan bölgelerde prostatik intra epitelyal neoplazi (PIN) ve düşük dereceli prostat kanserleri yaşlı erkeklerde daha fazla görülürken, prostat kanseri mortalitesi yüksek olan bölgelerde PIN

ve prostat kanseri lezyonları 30-40 yaşlarında görülmeye başlamaktadır. Bu bulgular çevresel faktörlerin, hem prostat kanserini tetiklemede hem de progresyonunda önemli olduklarını gösterir. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da prostat kanseri epidemiyolojisini etkileyen en önemli faktör beslenmedir.

Yakın geçmişe kadar prostat kanseri yaşlı erkeklerin kaçınılmaz bir sorunu olarak görülmüş ve üzerinde çok az araştırma yapılmıştır. Son 15 yılda prostat kanseri biyolojisi ve tedavisi üzerindeki çalışmalar artmıştır. Bunun nedeni daha iyi yaşamak isteyen yaşlı popülasyonun artmasıdır. Temel araştırmalar, ileri moleküler biyoloji tekniklerinin gelişimi ve erken tanı ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilebildiği serum prostat spesifik antijen (Prostate-Specific Antigen: PSA) testinin gelişimi ile daha da bir destek buldu⁽⁵⁾. Prostat bezi ile sınırlı tümörler, hem cerrahi hem de radyasyon tedavisine cevap verirken, ileri evre metastatik tümörlerde halen uygulanan tedavilerle arzu

edilen sonuçlar alınmamaktadır^(6,7). Prostat kanserinin morbidite ve mortalitesini önlemeye yönelik yeni stratejiler geliştirilmelidir⁽⁸⁾.

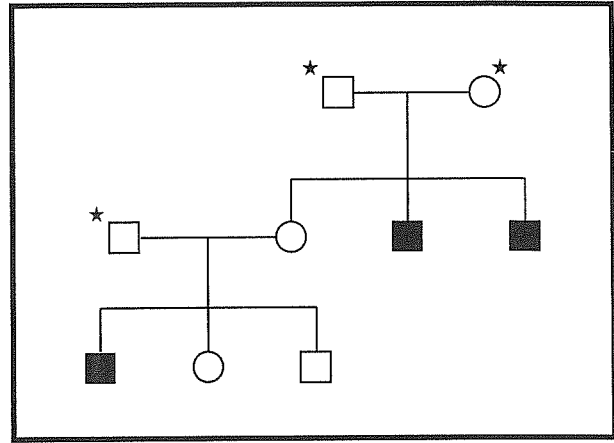
Prostat kanserlerinin yaklaşık %5-10'unun genetik faktörler tarafından belirlendiği iddia edilmiştir⁽⁹⁾. Normal prostat hücrelerinin regülasyonunun bozularak agresif, metastatik ve hormona refraktör prostat hücrelerine dönüşmesinde onkogenler, tümör baskılayıcı genler, ölüm, başkalaşım, adhezyon, anjiogenez, DNA onarımı, genetik instabilite ve ilaç direncinden sorumlu genlerin de etkisi olmuş olabilir⁽¹⁰⁾.

Prostat Kanserinde Kalıtsal Yatkınlık

Birinci derece akrabaları arasında prostat kanserli bir yakını olan bireydeki risk kontrol grubuna göre iki kat, iki yakını prostat kanserli olan bir bireydeki risk beş kat artmaktadır^(11,12) Prostat kanserine kalıtsal yatkınlığı olan kişi yalnızca risk altında kalmayıp erken yaş prostat kanserine de adaydır. Kalıtsal yatkınlık sadece %5-10 olarak bildirilmiş ve erken yaş prostat kanserlerinin %40'nun (55 yaş öncesi tanı konulanlar) kalıtsal bir bozukluktan kaynaklandığı ileri sürülmüştür⁽¹¹⁾.

Segregasyon analizleri, erken yaş prostat kanserlerine otozomal dominant kalımlı bir genin neden olabileceğini göstermiştir^(11,13). Henüz tanımlanamayan bu alelin popülasyonlardaki tahmini frekansı yaklaşık %0.36'dır. Bu alele sahip olan bir kişinin, 85 yaşlarında prostat kanserine yakalanma riski %88'dir. Prostat kanserli erkek kardeşi olan kişilerin, prostat kanserli babaları olanlara göre daha yüksek riske sahip olmasına dayanarak X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir genin prostat kanserine neden olabileceği de ileri sürülmüştür (Şekil 1) (14, <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandler/band11/b11-3.html>).

Kalıtsal prostat kanseri (hereditary prostate cancer: HPC) riski bulunan kişiler "Hopkins Kriterleri" olarak adlandırılan özelliklere sahiptir. Bu özellikler: prostat kanserinin birinci kuşak akrabalar arasında en az üç kişide görülmesi, maternal veya paternal geçişli üç kuşakta prostat kanseri görülmesi ve 55 yaşın altında en az iki yakının etkilenmesidir⁽¹³⁾.



Şekil 1. X kalıtım kalıbı gösteren ikinci kuşak üç akrabasının etkilendiği kalıtım örneği.

- : prostat kanserli,
- : etkilenmeyen erkek,
- : kadın,
- ★ : prostat kanseri öyküsü olmayan aile,

Birçok araştırma grubu, bağlantı analizleri kullanarak kalıtsal prostat kanserli ailelerdeki genetik defekti ortaya koymaya çalışmaktadır. Prostat kanseri ile ilgili genlerin klonlanması ve haritalanmasındaki zorlukların üç nedeni vardır⁽¹⁵⁾. Bunlar:

1. Populasyonda çok sayıda sporadik olgu bulunmaktadır. Her sekiz erkekten birinin prostat kanseri olabileceği tahmin edilmektedir.
2. Hastalığın görülme yaşına göre kalıtsal ve sporadik olguları ayırmak zordur.
3. Hastalığın fenotip ve progresyonu tek bir aile içerisinde bile büyük farklılıklar göstermektedir⁽¹³⁾.

Kalıtsal Prostat Kanseri Genleri

Tanımlanan kalıtsal prostat kanseri genlerinin sayısının giderek artmasına rağmen, popülasyondaki prostat kanseri olgularından yalnızca %5-10'u bu major genlerden kaynaklanmaktadır⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Bu nedenle prostat kanseriyle ilişkili diğer genlerin polimorfizmleri, kalıtsal prostat kanseri genlerinden daha önemlidir⁽²⁰⁾.

İlk kalıtsal prostat kanseri lokusu, HPC1 (hereditary prostate cancer 1), 1q24-25'te haritalanmıştır⁽¹⁷⁾. Bunu PCAP (predisposing for prostate cancer), 1q42.2-43⁽²¹⁾, HPCX, Xq27-

28⁽¹⁸⁾; CAPB (predisposing for prostate and brain), 1p36⁽²²⁾, HPC20, 20q13⁽²³⁾ ve HPC2/ELAC2 17p'deki⁽²⁴⁾ lokuslar takip etmiştir (Şekil 2)⁽²⁵⁾.

Prostat kanseri ile ilişkilendirilen, özellikle testosteron ve diğer androjenlerin metabolizmasından sorumlu çok sayıda gen polimorfizmi de bulunmaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada, androjen reseptörü geni CAG polimorfizmi prostat kanseri ile ilişkilendirilemedi (OR=0.9; %95 CI 0.4-1.8), uzun GGC allelerinin ise %60 risk oluşturduğu görüldü (OR=1.6; %95 CI 0.63-3.91). PSA geni GG genotipli kişilerde, prostat kanseri riskinin iki kat arttığı (OR=2.1; %95 CI 0.8-8.91) hesaplandı⁽²⁶⁾.

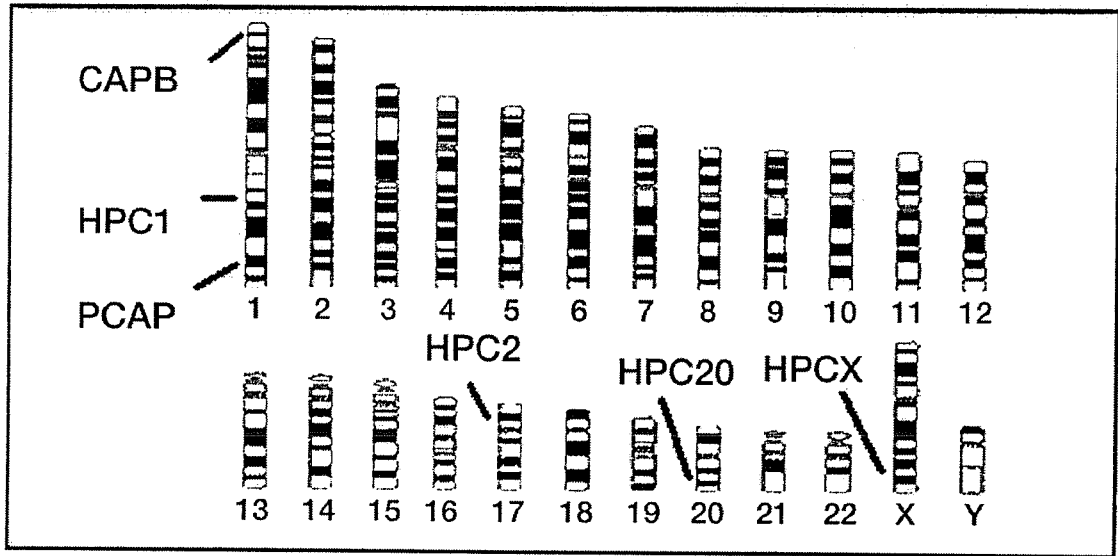
Primer Prostat Kanseri ve Prekürsör Lezyonlardaki Genler ve Genetik Değişiklikler

Sitogenetik çalışmalar, prostat kanserlerinin yaklaşık %25'inde (%16-50) kromozomal anomaliler olduğunu göstermiştir⁽²⁷⁾. Klasik sitogenetik analizler, prostat kanseri hücrelerinin düşük mitotik hızı, zayıf büyüme ve karmaşık metafaz morfolojisi nedeniyle başarılı sonuçlar vermemektedir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile tümörlerdeki kromozomal bozuklukların yukarıda verilen ortalamalardan daha fazla olduğu (%70) gösterilmiştir⁽²⁸⁾(Tablo).

Telomeraz ve Telomer Kısalması

Bir kromozomun uçtaki kromomere telomer denir. Telomerler, yüzlerce ardışık tekrar dizisi (insanlarda TTAGGG) içermekte olup telomer boyu her mitozda 50-200 nükleotid kısalmaktadır. İnsanda, 50-100 hücre bölünmesi sonrasında kritik düzeyde dizi kaybolmakta (1.5-4 kb) ve hücre yaşlanmaktadır. Ölümsüz kanser hücrelerinde bölünme sırasında telomer uzunluğunda bir kayıp görülmemektedir. Bu durum telomerik dizilerin uzamasını sağlayan telomeraz aktivitesinin artmasından kaynaklanabilir. Artan telomeraz aktivitesi, kromozomların uç bölgelerinin yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kısalmalarını engellemekte ve hücreyi ölümsüz hale getirmektedir. Normal somatik hücrelerde telomeraz aktivitesi ölçülebilecek sınırların altında iken, prostat kanseri de dahil olmak üzere malign tümörlerde telomeraz aktivitesi artmaktadır. Telomerik tekrar amplifikasyon protokolü (TRAP) ile prostat kanserli olguların %80'inden fazlasında telomeraz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir⁽²⁹⁻³¹⁾. Bazı BPH ve PIN olgularında da telomeraz aktivitesi gözlenmiştir⁽³²⁾.

Mitotik instabilite ve DNA onarım mekanizması bozuklukları gibi genomik kararsızlıklar da prostat kanseri progresyonu için zemin hazırlayabilir⁽²⁸⁾.



Şekil 2. Kalıtsal prostat kanseri yatkınlık genleri⁽²⁵⁾.

Tablo. Prostat Kanserinde Görülen Kromozomal Düzensizlikler ve İlgili Genler⁽²⁸⁾.

Kromozom kolu	İlgili genler	Metodlar	Açıklama
Kayıp/aktivite azalması			
5q	APC, α -catenin	LOH, CGH, ekspresyonun azalması	Genellikle nükseden, tümörlerde
6q	–	CGH	
7 (q31.1)	–	Sitogenetik, LOH	
8p (p11-p12/p22)	–	Sitogenetik, LOH CGH, FISH	Erken lezyonlarda bulunur (PIN)
9p	MTS1	CGH, mutasyonlar	Sadece hücre hattı mutasyonları
10p	mxil1	Sitogenetik, LOH, CGH, mutasyonlar	Erken lezyonlarda bulunur (PIN)
10q21	ANX7	LOH	Tümör supressör (16)
11p (p11.2)	KAI1	Kromozom ve gen transferi, azalmış ekspresyon	Metastaz supresor aktivitesi
12 (pter-q13)	–	Kromozom transferi	Tümör supresör aktivitesi
13q	RB1	LOH, CGH, mutasyonlar	
16q(q23-qter)	E-cadherin	LOH, CGH, FISH, azalmış ekspresyon	Zayıf prognoz ve azalmış E-cadherin ekspresyonu
17p	p53	LOH, CGH, mutasyonlar artmış ekspresyon, hipermetilasyon	İleri dönem ve zayıf prognoz ile ilişkili
17q	BRCA1	LOH	
19q	C-CAM	Azalmış ekspresyon	BPH ve PIN'de bulunur
11q	GSTP1	Hipermetilasyon, azalmış ekspresyon	
8q (q24)	myc	LOH, CGH, FISH ve artmış ekspresyon	Nükseden ve ileri dönem primer tümörlerle ilişkili
Artma/aktivasyon			
18q	bcl-2	Artmış ekspresyon	Nükseden tümörlerde bulunur
X (p11-q13)	AR	CGH, FISH, mutasyonlar	Nükseden tümörlerde bulunur
Birkaç lokusta	ras Gen ailesi	Mutasyonlar	Batı ülkelerinde görülmez

NOT: LOH, heterozigotluk kaybı; CGH, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon; PIN, prostatik intraepitelyal neoplazi; BPH, benign prostatik hiperplazi.

Metastaz Yapan Prostat Kanserlerindeki Genetik Değişiklikler
p53 mutasyonları, prostat bezi ile sınır-

lı tümörlerden çok özellikle kemik metastazı olan prostat kanserlerinde görülmektedir.

E-cadherin geninin azalmış ekspresyonu da metastatik potansiyel ile bağlantılıdır.

Prostat kanserine özgü metastaz supresör genleri, 11p(11.2-p13) ve 17pter-q23'te yer alır⁽²⁸⁾.

Hormona Refrakter Prostat

Kanserlerindeki Genetik

Değişiklikler

Prostat kanseri tedavisindeki en önemli sorunlardan biri endokrin tedavisindeki başarısızlıktır⁽³³⁾. Nükseden tümör moleküler mekanizmaları ile ilgili birkaç hipotez bulunmaktadır:

1. Hormon refraktör (dirençli) kanserlerde, apoptozu baskılayan bcl-2 onkogeninin aşırı ekspresyonu^(34,35).

2. Androjenden bağımsız büyüme mekanizmalarının aktivasyonu

3. Mutant androjen reseptörlü hücre popülasyonlarının oluşumu.

Hormona refrakter prostat kanserleri, 1p, 10q, 19p, 19q, 20p ve 20q kayıpları ve 8q, 18q ve Xq kazanımlarıyla primer prostat kanserlerinden farklıdır⁽³⁶⁾.

Hormonal Tedavi Sırasında Görülen

Genetik Değişiklikler

CGH sonuçlarına göre nükseden prostat tümörlerinde, primer tümörlere nazaran genetik bozuklukların sıklığı 3 kat, amplifikasyonlar ise 5 kat fazladır. Sonuç olarak, nükseden ve hormona refrakter tümör karmaşık bir genetik yapıya sahip olup büyük olasılıkla kararlı değildir⁽²⁸⁾.

CGH sonuçlarına göre nükseden prostat kanserlerinde, en sık görülen genetik değişiklikler 5q delesyonu, 7p, 8q ve Xq insersiyonlarıdır⁽²⁷⁾.

Prostat Kanserinde Androjen Reseptörü (AR) Geni Mutasyonları ve Tedavi

Başarısızlığı

Yapılan araştırmalar, prostat kanserinin tekrarlama nedeninin AR genini etkileyen bazı mekanizmalardan kaynaklanabileceğini göstermektedir. Androjen reseptörü geni, steroid

bağımlılığında anahtar role sahiptir. Primer tümörlerde az sayıda AR gen mutasyonu olduğu görülürken, metastaz yapan tümörlerde genellikle çok sayıda AR gen mutasyonları bulunmaktadır⁽³⁷⁾ AR amplifikasyonu, tümör hücrelerinde aşırı duyarlılığa neden olmakta ve androjenin azalmasına rağmen hücre bölünmesi devam etmektedir. AR geni amplifikasyonu, gen amplifikasyonunun ilaç direnci ve tedavi başarısızlığına neden olan ilk *in vivo* örneği olabilir⁽³⁸⁾.

AR'nün hormon bağlanma bölgesindeki mutasyonlar ise, reseptörün özgüllüğünü değiştirerek hücreyi androjenden-bağımsız bir mekanizma ile proliferasyona itmektedir. Androjen blokajı, ileri prostat kanseri tedavisi için en çok kullanılan yöntemdir⁽³⁸⁻⁴²⁾.

Sonuç

Prostat kanserinin, çok sayıda karmaşık genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı görülmektedir. Genetik predispozisyonu olan erkeklerde, ömür boyu maruz kalınan androjenler, androjen metabolitleri, fizyolojik ve çevresel faktörler prostat kanseri gelişiminde önemli yer tutmaktadır⁽⁴³⁾.

Erken yaş prostat kanserlerinin büyük çoğunluğunda karsinogenez başlangıcını hızlandıran germ-line mutasyonları bulunabilir. Olguların büyük bir bölümünde bu tarz kalıtsal bozukluklar yerine birkaç kromozom üzerinde, bir çok gende somatik değişiklikler görülmektedir⁽⁴⁴⁾.

Prostat kanserinde, genetik instabilite ve metastaza yol açan genler tanımlandığında, primer tümörler ve metastaz yapan tümörler için daha özgül ve etkili tedavi yöntemleri geliştirilme şansı ortaya çıkacaktır.

Geliş Tarihi : 17.03.2003

Yayına kabul tarihi : 04.07.2003

Yazışma adresi:

Dr. Sezgin GÜNEŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Greenlee, R., Murray, T., Bolden, S., et al. Cancer Statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
2. Ries L, Kosary CL, Miller B, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1999.
3. Vastag B. Medical News and perspectives. *JAMA* 2002; 287: 969-970.
4. Dearnaley DP. Cancer of prostate. *BMJ*, 1994; 308: 780-784.
5. Taplin ME, Ho S. The endocrinology of prostate cancer. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86: 3467-3477.
6. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results 10 years. *J Urol* 1994; 152: 1831-1836.
7. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, et al. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 39-45.
8. Nelson WG, Marzo, AD, DeWeese TL. The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention. *Urology* 2001; 57 (Suppl. 4A): 39-45.
9. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: Evolution, diet, and estrogens. *Urology* 2001; 57 (suppl 4A): 31-38.
10. Kallioniemi OP, Visakorpi T. Genetic basis and clonal evolution of human prostate cancer. *Advances in Cancer Research* 1996; 68: 225-255.
11. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-3371.
12. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-347.
13. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802.
14. Narod S, Dupond A, Cusan L, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med* 1995; 1: 99-101.
15. Ostrander E, and Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 367-1375.
16. Srivastava M, Bubendorf L, Srikantan V. ANX7, a candidate tumor suppressor gene for prostate cancer. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4575-4580.
17. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-1374.
18. Xu J, Mayers D, Freije D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-179.
19. Berry R. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 82-91.
20. Coughlin SS, Hall IJ. A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 182-196.
21. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-1424.
22. Gibbs M, Stanford JL, McIndole RA, et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 776-787.
23. Tatvigian SV, Simard J, Teng DHF, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001; 27: 172-180.
24. Babu V R, Miles B J, Cerny JC et al. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 66: 93-99.
25. Coonay, K. Prostate cancer genes 2001, <http://www.cancer.med.umich.edu./prostcan/genes01.htm>.
26. Güneş, S. Prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili olgularda androjen reseptörü ve prostata özgü antijen genleri polimorfizmleri. Doktora Tezi 2002. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
27. Lundgren R, Kristoffersson U, Heim S, et al. *Genes Chrom Cancer* 1992; 10: 16-24.
28. Visakorpi T, Hyytinen E, Kallioniemi A. et al. Sensitive detection of chromosome copy number aberrations in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 1994; 145: 624-639.
29. Koeneman KS, Pan C-H, Jin J-K, et al. Telomerase activity, telomer length, and DNA ploidy in prostatic intra epithelial neoplasia (PIN). *J Urol*. 1999; 160: 1533-1539.
30. Wullich B, Rohde V, Oehlenschläger B. Focal intratumoral heterogeneity for telomerase activity in

- human prostate cancer. *J Urol.* 1999; 161: 1997-2001.
31. Wymenga LF, Wisman GB, Veenstra R, et al. Telomerase activity in needle biopsies from prostate cancer and benign prostates. *Eur J Invest* 2000; 30: 330-335.
32. Kim NW, and Hruszkewycz AM. Telomerase activity modulation in the prevention of prostate cancer. *Urology* 2001; 57 (Suppl 4A): 148-153.
33. Gittes RF. *N Engl J Med* 1991; 324: 236-245.
34. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6940-6944.
35. Colombel M, Symmans F, Gil S, et al. Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. *Am. J. Pathol* 1993; 143: 390-400.
36. Eder IE, Culig Z, Putz T, et al. Molecular biology of the androgen receptor: From molecular understanding to clinic. *Eur Urol* 2001; 40: 241-251.
37. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster T D. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393-1398.
38. Visakorpi T, Hytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401-406.
39. Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper G, et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 534-540.
40. Newmark JR, Hardy DO, Tonb DC, et al. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6319-6323.
41. Culig Z, Hobisch A, Cronauer M, et al. Mutant androgen receptor detected in an advanced stage of prostatic carcinoma is activated by adrenal androgens and progesterone. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1541-1550.
42. Suzuki H, Sato N, Watabe Y, et al. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 46: 759-765.
43. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J of Internal Med* 2001; 12: 11-16.
44. Visakorpi T, Hytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401-406.