Benign Prostat Hiperplazisinin Genetik Etiyolojik Temelleri

Genetic Basis of Benign Prostatic Hyperplasia Etiology

Dr. Cüneyt Özden, Dr. Cevdet Serkan Gökkaya

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Benign prostat hiperplazisi (BPH), orta ve ileri yaşlarda ki erkeklerde görülen en sık hastalıklardan biridir. Bu nedenle BPH'nin etiopatogenezi ve ilişkili risk faktörlerinin ortaya çıkarılması tanı ve tedavi için önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda etiyojik faktörler olarak heredite ve genetik faktörlerin önemi vurgulanmaktadır. Herediter BPH'nin tespiti hastalık patogenezinde sorumlu bir genin varlığını düşündürmüştür. Bu amaçla birçok çalışmada BPH ile androjen reseptör gen, vitamin D reseptör gen, α 1a-adrenoreseptör gen polimorfizmi ve androjen metabolizmasındaki genlerin polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bilgilerin netleşmesi için farklı popülasyonlarda daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, heredite, polimorfizm, patogeneze

Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases in men of middle and advanced ages. For this reason, the discovery of etiopathogenesis and associated risk factors is important for diagnosis and treatment of BPH. Recent studies have emphasized the importance of hereditary and genetic factors as etiological factors. The detection of hereditary BPH suggested an existence of a gene in the pathogenesis of the disease. For this purpose, the relationship between BPH and the polymorphisms of androgen receptor gene, vitamin D receptor gene, α 1a-adrenoreceptor gene and the polymorphisms of the genes which are responsible in androgen metabolism has been investigated by many studies and contradictory results have been obtained. More studies are needed in different populations to clarify the information.

Keywords: Benign prostate hyperplasia, heredity, polymorphism, pathogenesis

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatik glandüler ve stromal hücrelerin progresif hiperplazisi ile ilişkili histolojik bir tanımdır. BPH klinik olarak yaşlı erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile kendini gösterir. BPH ile ilişkili AÜSS'nin (AÜSS/BPH) mesane çıkım tıkanıklığına bağlı olduğu düşünülmektedir. AÜSS/BPH hastayı ciddi oranda rahatsız etmekte, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. BPH prevalansı yaş ile birlikte belirgin derecede artar. Altmış yaş ve üzeri erkeklerin neredeyse %50'sinde, 80 yaş ve üzerindekiilerin ise neredeyse tamamında histolojik BPH tespit edilir (1). Bugüne kadar birçok etken suçlanmış olmakla birlikte, BPH'nin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugünkü bilgilerimize göre BPH multifaktöryel bir olaydır. BPH gelişmesinde rolü kesinleşmiş iki risk faktörü yaşlanma ve fonksiyonel testislerin varlığıdır. Etiyolojik faktörler olarak yaşlanma, androjenler, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, sigara içimi ve yaşam tarzı yanında heredite ve genetik faktörlerin son yıllarda önemi vurgulanmaktadır (2,3,4). BPH'nin etiyojisini bilmek tanı ve tedavisinde önemli bir adım

olacaktır. Bu derlemede BPH'nın genetik etiyojik temelleri güncel literatür bilgileri ışığında değerlendirildi.

Benign Prostat Hiperplazisi ve Heredite

BPH'nın kalıtsal bir genetik komponenti olduğu ile ilgili önemli kanıtlar vardır. Bu kanıtlardan biri Sanda ve ark. (5) yaptıkları retrospektif olgu-kontrol çalışmasının segregasyon analizinden elde edildi. Çalışmanın olgu grubunu, herediter hastalığın erken yaşta başladığı kabul edilerek, BPH sebebiyle transüretal prostatektomi yapılan, yaşları 64'den küçük ve 37 gramdan büyük prostatı olan hastalar oluşturmuştu. Kontrol grubu olarak aynı yaş grubunda radikal prostatektomi yapılan hastaların akrabaları çalışmaya alınmıştı. Kontrol grubunda ailesinde BPH için cerrahi gerekenler için kümülatif risk %17 iken, çalışma grubunda %66 olarak tespit edildi. Bu oran kontrol grubuna göre 4 kat yüksektir. Hasta dışında en az 1 ya da daha fazla bireyde BPH tanısı varsa aile öyküsü pozitif kabul edilmektedir. Bu çalışmada cerrahi girişim gerektiren tüm BPH'lıların %9'unun, 60 yaş altında BPH için cerrahi gerekenlerin ise %50'den fazlasının herediter BPH olduğu ve herediter BPH'nın otozomal dominant geçişli olduğu

rapor edildi. Diğer bir çalışma da herediter BPH'sı olan hastaların ortalama 82,7 ml ile büyük prostatları olduğu, sporadik BPH'lı hastaların ise ortalama 55,5 ml ile daha küçük prostata sahip oldukları saptandı (6). Oztekin ve ark. (7) benzer olarak aile öyküsü olan BPH'lı hastalarda sporadiklere göre ortalama yaşı anlamlı derecede düşük, ortalama prostat volümünü anlamlı derecede daha yüksek olarak rapor ettiler (7). Herediter BPH'nın histopatolojik özellikleri ile ilgili yapılan çalışmada, herediter BPH'nın sporadiklere göre daha yüksek stromal/epitelyum oranı ile stromal ağırlıklı oldukları tespit edildi (8). Partin ve ark. (9) ikizlerin dahil edildiği çalışmalarında, ikizlerin birinde BPH olduğu zaman diğerinde BPH olma riskini monozygotlar için %25,7, dizigotlar için %8,5 olarak tespit ettiler.

Benign Prostat Hiperplazisi ve Genetik Polimorfizm

Yapılan çalışmalarda herediter BPH'nın tespiti hastalık patogenezinde etkili bir genin varlığını düşündürmüştür. Başlangıç çalışmaları insan BPH'sında DNA mutasyonlarını, DNA hipometilasyonunu ve nükleer matriks protein ekspresyon anormalliklerini göstermiştir. Son yıllarda ise AÜSS/BPH'lı hastalarda aday gen ve genetik polimorfizm ile ilgili çalışmalar ağırlık kazanmıştır. Bir türün üyeleri arasındaki farklılıklardan genetik çeşitlilik sorumludur. Genlerde genetik çeşitliliğe yol açan değişikliklerden biri polimorfizmdir. Çoğunluğu tek nükleotit düzeyinde genetik polimorfizmdir. Bununla birlikte ikili veya üçlü nükleotit tekrar sayısında değişiklikler şeklinde genetik polimorfizmlerde vardır. Genetik polimorfizmler bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar (10).

Androjen Reseptör Gen Polimorfizmi

Prostat glandının büyümesi dolaşımdaki androjenlere bağlıdır. Androjen hücre içine girince önce androjen reseptöre (AR) bağlanır. AR'nin N-terminal kısmı DNA'ya bağlanmasında ve transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu kısımdır. İnsan AR geni X kromozomunda, q11-q12 bölgesinde, yaklaşık 90 kb büyüklüğünde ve 8 ekson içerir. AR'nin N-terminal kısmının transkripsiyon aktivasyonundan sorumlu bölgesi ekson 1'de bulunmaktadır. Ekson 1 iki polimorfik satelit içerir. Bu mikrosatellit yüksek oranda CAG tekrarı ve düşük oranda GGC tekrarı içerir. CAG tekrarı sayısı glutamin zincirini kodlar. Gen üzerinde normal popülasyonda 8-35 arasında değişen tekrar sayısı vardır. Polimorfik CAG tekrarının uzunluğu, AR'nin transaktivasyon fonksiyonu ile ters ilişkilidir (11). CAG tekrarının kısa olması yani daha az CAG tekrarı içermesi erkeklerde prostat kanseri riskini artıran bir etkidir. Farklı popülasyonlarda AR'de bulunan poliglutamin dizelerindeki sayı da farklılık gösterir. Farklı etnik gruplar arasındaki prostat kanseri sıklığındaki değişkenliğinde buna bağlı olduğu düşünülür (12). Birkaç çalışmada AR gen polimorfizmi ile BPH arasında ilişki değerlendirildi. Prostat kanserine benzer olarak farklı popülasyonlarda farklı sonuçlar elde edildi. Japonya ve ABD'de yapılan çalışmalarda AR genin kısa CAG tekrar uzunluğu ile prostat büyüklüğü arasında anlamlı ilişki tespit edilirken (13,14), Hindistan ve Brezilya'da yapılan çalışmalarda ise bu anlamlı ilişki tespit edilemedi (15,16).

Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Vitamin D primer olarak kalsiyum hemostazından sorumlu olsa da vitamin D reseptör (VDR) ile farklı tip hücrelerinin

büyüme ve diferansiasyonunu düzenler. Kalsitriol (1,25 dihidroksi D vitamini 3), D vitamininin aktif metabolitidir. Yetmiş beş kb uzunluğunda, 9 ekson içeren VDR geni 12q13-14 bölgesinde lokalizedir. VDR geni içinde 11'den fazla tek nükleotit polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlardan önemlileri ekson 2'de lokalize FokI polimorfizmi, intron 8'de BsmI ve Apal polimorfizmi ve ekson 9'da 3' transkripsiyon olmayan bölge yakınında lokalize TaqI polimorfizmidir (17).

Son moleküler epidemiyolojik çalışmalar BsmI, Apal ve TaqI polimorfizmlerin prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini gösterdi (18,19). VDR aktivasyonu BPH gelişimine yol açan AR aktivasyonunu etkileyebilir. Bu nedenle birkaç çalışmada BPH ile VDR gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Manchanda ve ark. (20) Hint popülasyonunda BsmI ve TaqI VDR polimorfizmleri ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit ettiler. Ayrıca BPH'lı hastaların medikal tedaviye cevabının TaqI VDR polimorfizmi ile ilişkili olduğunu rapor ettiler. Benzer bulgular Japon popülasyonunda da tespit edildi (21). Bununla birlikte Bangkok ve Hollanda popülasyonlarında BPH ile VDR gen polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (22,23). Bu bulgular VDR gen polimorfizmlerin dağılımında etnik varyasyonlar olabileceğini göstermektedir.

Androjen Metabolizmasındaki Genlerin Polimorfizmi

CYP19A1 Gen Polimorfizmi

CYP19A1 geni 15. kromozomda (15q21.1) lokalizedir. Androstedionun östrona ve testosteronun östradiol dönüşümünde görevli aromataz enzimini kodlar. Aromataz enzimi gonadlar ile prostat ve adipoz dokuyu içeren ekstraponadal dokularda mevcuttur. CYP19A1 gen polimorfizmi ile prostat kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (24). Bununla birlikte Berges ve ark. (25) androjen metabolizmasında yer alan CYP19A1 ve CYP3A4 genlerin polimorfizmleri ile klinik BPH parametreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı rapor ettiler.

CYP3A4 Gen Polimorfizmi

CYP3A4 geni 7. kromozomda lokalizedir. Testosteronun biyolojik olarak daha az aktif formu 2 β , 6 β veya 15 β hidroksitestosterona oksidasyonunda görevlidir. CYP3A4 varyant alel tanımlanmış BPH'lı hastalarda prostat kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (26). Bununla birlikte CYP3A4 polimorfizmi ile klinik ve laboratuvar BPH parametreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı rapor edilmiştir (25).

Steroid 5 α -redüktaz Enzimi ile İlişkili Genlerin Polimorfizmi

Erkeklerde primer androjen olan testosteron prostatta 5 α -redüktaz tip 2 enzimi ile en aktif formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşür. DHT'nin androjen reseptörüne afinitesi testosterondan 5 kat daha fazladır. DHT erkek eksternal genital ve prostat gelişimi için gereklidir. 5 α -redüktaz enziminin 2 isoformu (tip 1 ve 2) vardır. Tip 1 enzimi genel olarak, karaciğer, genital olmayan deri dokusunda, prostatta ve beyin dokusunda sentezlenmektedir. Bu enzimden sorumlu olan gen SRD5A1 olarak isimlendirilmekte olup, 5. kromozomun kısa kolunun 15.

bölgesinde (5p15) yer almaktadır (27). SRD5A1 geni 5 ekson ve 4 introndan oluşmaktadır. Steroid 5 α -redüktaz eksikliği görülen bireylerde bu enzimde herhangi bir mutasyon olmadığı gözlenmiştir. Tip 2 enziminin sentezlendiği dokular; prostat, epididim, seminal vezikül, genital deri, uterus, karaciğer, göğüs, saç folikülleri, plasenta ve beyindir. Sorumlu olan gen ise SRD5A2 olarak isimlendirilmekte olup 5 ekson ve 4 introndan meydana gelmektedir. Bu genin lokalize olduğu kromozom bölgesi 2. kromozomun kısa koludur (2p22-23). SRD5A2 polimorfizmi 5 α -redüktaz varyantlarının farklı enzim aktivitelerinde olmasına neden olur (28). Yapılan bir çalışmada SRD5A2 genin V89L polimorfizminin LL genotipi ile BPH'lı hastaların prostat volümü arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (29). Bununla birlikte Kaliforniya'da 4 farklı etnik gruptan oluşan 606 erkek hastayı içeren çalışmada BPH ile A49T, V89L ve (TA)_n polimorfizimleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (30).

CYP17 Gen Polimorfizmi

CYP17 geni 10. kromozomda lokalizedir ve 8 eksondan oluşur. Sitokrom P450c17a enzimini kodlar. Bu enzim insan seks steroidlerinin oluşumunda anahtar rol oynayan 17 α hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimlerini katalize eder. CYP17 polimorfizmi prostat ve meme kanseri gibi hormon ile ilişkili kanserlerin etiolojisinde önemli rol oynayabilir (31). Yapılan çalışmalarda CYP17 polimorfizminin A2 alelinin prostat kanseri riskini artırabileceği rapor edildi (32). Japon popülasyonunda CYP17 A1 alelinin artmış BPH ve prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu rapor edildi (33). Bununla birlikte Çin ve Türk popülasyonlarında CYP17 polimorfizminin BPH ve prostat kanseri riskini artırmadığı tespit edildi (34,35).

Katekol-O-Metiltransferaz Gen Polimorfizmi

Katekol-O-Metiltransferaz 'Catechol-O-Methyltransferase' (COMT) enzimi katekolamin metabolizmasında rol oynayan bir enzimdir. İnsanda 22q11.2'de yerleşmiş olan bir gen tarafından kodlanır. COMT genindeki fonksiyonel polimorfizm COMT enzim aktivitesinin değişmesine neden olmaktadır. Katekol östrojenler prostatın malign transformasyonunda önemli rol oynayan östrojenin karsinojenik metabolitleridir. COMT enzimi bu metabolitlerin genotoksik etkilerini nötralize edilmesinden sorumludur (36). Bu enzimin varyant formunun enzim aktivitesini 4 kata kadar azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle COMT gen polimorfizminin BPH için risk faktörü olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda COMT gen polimorfizmi ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (37).

α 1a-Adrenoreseptör Gen Polimorfizmi

Son yıllarda α 1-Adrenoreseptörlerin sadece prostat düz kas tonusunu artırmakla kalmadığı prostat büyümesinde de modifiye ettiği gösterildi. Bugüne kadar α 1a, α 1b ve α 1d şeklinde 3 adet α 1-Adrenoreseptör alt tipi tespit edildi. α 1-Adrenoreseptörler ağırlıklı olarak prostat düz kasında yer alırlar ve işeme semptomları üzerine direkt etkileri vardır. Çoğunlukla mesane duvarı ve spinal kordta bulunan α 1d-Adrenoreseptörler depolama semptomları ile ilişkilidir (38). α 1-Adrenoreseptör geni 1035 (T-G), 1175 (G-A), 1475 (C-T), 1677 (A-G) ve 1831 (A-T) ve arg-492-Cys pozisyonlarında polimorfik bölgeler içerir (39). Bugüne kadar

yapılan tüm araştırmalarda α 1-Adrenoreseptör gen polimorfizmi ile BPH arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Ayrıca Mochtar ve ark. (40) 1475 (C-T) tek nükleotid polimorfizmi ile BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan α 1-Adrenoreseptör antagonistlerin kısa ve uzun dönem etkinliği arasında anlamlı ilişki olmadığını rapor ettiler.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda BPH'nın kalıtsal bir genetik komponenti olduğu ile ilgili önemli kanıtlar elde edilmiştir. Bir ailede hasta hariç bir ya da daha fazla bireyde cerrahi tedavi gerektiren BPH varlığı herediter BPH olarak tanımlanmıştır. Herediter BPH'nın otozomal dominant geçişli olduğu düşünülür. Ayrıca herediter BPH'nın sporadiklere göre daha yüksek volümlü olduğu, daha erken yaşta cerrahi tedavi gerektiği, stroma/epitel oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Herediter BPH'nın tespiti hastalık patogenezinde sorumlu bir genin varlığını düşündürmüştür. Bu amaçla birçok çalışmada BPH ile androjen reseptör gen, vitamin D reseptör gen, α 1a-Adrenoreseptör gen polimorfizmi ve androjen metabolizmasındaki genlerin polimorfizimleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bilgilerin netleşmesi için farklı popülasyonlarda daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Cevdet Serkan Gökkaya, Dizayn: Cevdet Serkan Gökkaya, Veri Toplama veya İşleme: Cüneyt Özden, Analiz veya Yorumlama: Cüneyt Özden, Literatür Arama: Cevdet Serkan Gökkaya, Yazarın Cüneyt Özden, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Dönmez I, Mungan A. BPH prevalansı ve ülke gerçekleri. Üroonkoloji bülteni 2011;4:11-14.
2. Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. Curr Bladder Dysfunct Rep 2010;5:212-218.
3. Konwar R, Chattopadhyay N, Bid HK. Genetic polymorphism and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2008;102:536-544.
4. Çetinkaya M, Öztekin V. Benign Prostat Hiperplazisi ve heredite, Üroonkoloji Bülteni 2011;4:20-22.
5. Sanda MG, Beaty TH, Stutzman RE, et al. Genetic susceptibility of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1994;152:115-119.
6. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al. Association between family history of benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: results of a population-based study. Am J Epidemiol 1995;142:965-973.
7. Öztekin CV, Öztürk B, Taş M, et al. How do patients with familial benign prostatic hyperplasia differ clinically from those with sporadic benign prostatic hyperplasia? Urol Int 2006;76:332-334.
8. Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, et al. Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:650-653.
9. Partin AW, Page WF, Lee BR, et al. Concordance rates for benign prostatic disease among twins suggest hereditary influence. Urology 1994;44:646-650.
10. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. Marmara Medical Journal 2008;21:282-295.

11. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 1994;22:3181-3186.
12. Kizilay F, Kalemci MS, Şimşir A, et al. The place of androgen receptor gene mutation analysis in the molecular diagnosis of prostate cancer and genotype-phenotype relationship. *Turk J Med Sci* 2014;44:261-266.
13. Mitsumori K, Terai A, Oka H, et al. Androgen receptor CAG repeat length polymorphism in benign prostatic hyperplasia (BPH): correlation with adenoma growth. *Prostate* 1999;41:253-257.
14. Giovannucci E, Stampfer MJ, Chan A, et al. CAG repeat within the androgen receptor gene and incidence of surgery for benign prostatic hyperplasia in U.S. physicians. *Prostate* 1999;39:130-134.
15. Mishra D, Thangaraj K, Mandhani A, et al. Is reduced CAG repeat length in androgen receptor gene associated with risk of prostate cancer in Indian population? *Clin Genet* 2005;68:55-60.
16. Biolchi V, Silva Neto B, Koff W, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and the risk of benign prostatic hyperplasia in a Brazilian population. *Int Braz J Urol* 2012;38:373-379.
17. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006;371:1-12.
18. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996;56:4108-4110.
19. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:166-170.
20. Manchanda PK, Konwar R, Nayak VL, et al. Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Bsm-I) with susceptibility of benign prostatic hyperplasia in a North Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1005-1008.
21. Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000;60:305-308.
22. Chaimuangraj S, Thammachoti R, Ongphiphadhanakul B, et al. Lack of association of VDR polymorphisms with Thai prostate cancer as compared with benign prostate hyperplasia and controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:136-139.
23. Bousema JT, Bussemakers MJ, van Houwelingen KP, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and the androgen receptor gene and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:234-238.
24. Mononen N, Schleutker J. Polymorphisms in genes involved in androgen pathways as risk factors for prostate cancer. *J Urol* 2009;181:1541-1549.
25. Berges R, Gsur A, Feik E, et al. Association of polymorphisms in CYP19A1 and CYP3A4 genes with lower urinary tract symptoms, prostate volume, uroflow and PSA in a population-based sample. *World J Urol* 2011;29:143-148.
26. Kittles RA, Chen W, Panguluri RK, et al. CYP3A4-V and prostate cancer in African Americans: causal or confounding association because of population stratification? *Hum Genet* 2002;110:553-560.
27. Suzuki T, Darnel AD, Akahira JJ, et al. 5alpha-reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2250-2257.
28. Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:799-809.
29. Roberts RO, Bergstralh EJ, Farmer SA, et al. Polymorphisms in the 5alpha reductase type 2 gene and urologic measures of BPH. *Prostate* 2005;62:380-387.
30. Salam MT, Ursin G, Skinner EC, et al. Associations between polymorphisms in the steroid 5-alpha reductase type II (SRD5A2) gene and benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Urol Oncol* 2005;23:246-253.
31. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): similarity with the gene for P450c21. *DNA* 1987;6:439-448.
32. Gsur A, Bernhofer G, Hinteregger S, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2000;87:434-437.
33. Habuchi T, Liqing Z, Suzuki T, et al. Increased risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia associated with a CYP17 gene polymorphism with a gene dosage effect. *Cancer Res* 2000;60:5710-5713.
34. Madigan MP, Gao YT, Deng J, et al. CYP17 polymorphisms in relation to risks of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a population-based study in China. *Int J Cancer* 2003;107:271-275.
35. Tigli H, Yazici H, Dalay N. Cyp17 genetic polymorphism in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003;114:307-314.
36. Cavalieri EL, Devanesan P, Bosland MC, et al. Catechol estrogen metabolites and conjugates in different regions of the prostate of Noble rats treated with 4-hydroxyestradiol: implications for estrogen-induced initiation of prostate cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:329-333.
37. Tanaka Y, Sasaki M, Shiina H, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms in benign prostatic hyperplasia and sporadic prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:238-244.
38. Malloy BJ, Price DT, Price RR, et al. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol* 1998;160:937-943.
39. Shibata K, Hirasawa A, Moriyama N, et al. Alpha 1a-adrenoceptor polymorphism: pharmacological characterization and association with benign prostatic hypertrophy. *Br J Pharmacol* 1996;118:1403-1408.
40. Mochtar CA, Laan W, Van Houwelingen KP, et al. Polymorphisms in the alpha1A-adrenoceptor gene do not modify the short- and long-term efficacy of alpha1-adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97:852-855.