

ГЕРАЩЕНКО Г.В.¹✉, ГРИГОРУК О.В.², МЕВС Л.В.¹, КАШУБА В.І.¹

¹ Інститут молекулярної біології і генетики НАН України,

Україна, 03680, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150, e-mail: g.v.gerashchenko@imbg.org.ua

² Клініка Борис, Україна, 02140, м. Київ, вул. Базарна, 12А, e-mail: o.grygoruk@boris.ua

✉ g.v.gerashchenko@imbg.org.ua, +38(044) 526-07-09

PTEN-ПОВ'ЯЗАНІ ЗМІНИ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ У ПУХЛИНАХ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ

Мета. Метою роботи було встановлення рівнів відносної експресії (ВЕ) *PTEN* та можливого впливу втрати його експресії на ряд пухлинно-асоційованих генів та гістологічні характеристики пухлин передміхурової залози (ПЗ) людини. **Методи.** ВЕ *PTEN* та 46 генів була визначена на 37 парах аденокарцином та умовно-нормальних тканин (УНТ) ПЗ і 20 аденомах методом ПЛР у реальному часі. **Результати.** Нами показано зниження ВЕ *PTEN* як у групі аденокарцином, так і в УНТ у порівнянні з аденомами ПЗ. Виявлено 54 % аденокарцином та 48,6 % УНТ та 25 % аденом з низькою експресією *PTEN*. З 46 досліджених генів ідентифіковано 9 диференційно експресованих у групах із різним рівнем ВЕ *PTEN* (*ESR1*, *GCR*, *KRT18*, *MMP2*, *MMP9*, *SRD5A2*, *VIM*, *PCAZ*, *HOTAIR*). Виявлено ряд гістологічних характеристик, що корелюють із рівнем ВЕ *PTEN* у аденокарциномах ПЗ. **Висновки.** Виявлені порушення експресії *PTEN* у пухлинах ПЗ свідчать про початок змін експресії *PTEN* та пов'язаних із цим змін вже на стадії доброякісних пухлин. Показано ряд гістологічних характеристик пухлин, що пов'язані зі змінами експресії *PTEN*.

Ключові слова: пухлини передміхурової залози, відносна експресія генів, *PTEN*, ЕМП, гістологічні характеристики.

Phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) є одним із найвідоміших генів-супресорів росту пухлин, інактивація якого притаманна багатьом видам злоякісних новоутворень людини [1]. *PTEN* є головним негативним регулятором РІЗ-кіназного шляху, що регулює проліферацію, ріст, виживання клітин [2]. Активація РІЗК/АКТ сигналіну за втрати експресії *PTEN* за раку передміхурової залози, як свідчать дані доклінічних досліджень, призводила до резистентності і до гормональної терапії [3]. Крім того, відомо, що найбільш частими генетичними порушеннями за раку передміхурової залози є втрата *PTEN*

та утворення ERG:TMPRSS2 злитих транскриптів [4]. Отже, встановлення рівнів експресії *PTEN* та молекулярних особливостей пухлин, що мають втрату експресії цього гена, може допомогти як у розкритті механізмів та особливостей канцерогенезу пухлин передміхурової залози, так і в розумінні перебігу захворювання, уточненні прогнозу та підборі ефективного лікування.

Метою нашої роботи було встановити рівні відносної експресії *PTEN* у пухлинах передміхурової залози людини та вивчити можливі кореляції як між рівнями експресії генів, пов'язаних з епітеліально-мезенхімальним переходом (ЕМП), та специфічних для передміхурової залози генів, так і гістологічними особливостями пухлин.

Матеріали і методи

Збір зразків пухлин передміхурової залози та умовно-нормальних тканин (УНТ) (з протилежної пухлині частини залози) здійснювався після хірургічної резекції з миттєвим заморожуванням у рідкому азоті в медичних закладах Києва, як описано раніше [5], з дотриманням усіх правил Гельсінської Декларації та Етичних комітетів медичних закладів та Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Дослідження було проведено на 37 зразках аденокарцином передміхурової залози з різним ступенем Глісона та стадіями захворювання (табл. 1); на 37 парних УНТ та 20 доброякісних гіперплазіях (аденомах) передміхурової залози. Злоякісні пухлини були охарактеризовані згідно з міжнародною системою класифікації пухлин (TNM). Крім того, до уваги бралися такі гістологічні характеристики препаратів пухлин (наявність (0/1) або ступінь (0-3)): епітеліальна чи фіброзно-м'язова гіперплазія (ступінь), криброзна, слиzysta карцинома (наявність), запалення (ступінь), конкременти у залозах (ступінь).

© ГЕРАЩЕНКО Г.В., ГРИГОРУК О.В., МЕВС Л.В., КАШУБА В.І.

Таблиця 1. Клінічні та патологічні характеристики зразків пухлин ПЗ

N	Вік	TNM	Стадія	GL	ПСА (нг/мл)	N	Вік	TNM	Стадія	GL	ПСА (нг/мл)
1	54	T2cNxM0	II	<7	27,3	20	52	T2bN0M0	III	7	24,6
2	56	T2cNxM0	II	<7	25,2	21	60	T3bN0M0	III	>7	12,1
3	55	T2pN0M0	II	<7	5,0	22	53	T2bNxM0	II	>7	6,9
4	67	T2cN0M0	II	<7	29,1	23	63	T3bNxM0	III	>7	20,9
5	66	T2bNxM0	II	<7	6,5	24	56	T3bN0M0	III	>7	84,2
6	71	T2bN0M0	II	<7	12,8	25	48	T3bNxM0	III	>7	51,0
7	57	T2aN0M0	II	<7	9,3	26	65	T2bNxM0	II	>7	33,0
8	67	T2aNxM0	II	<7	18,6	27	61	T2bNxM0	III	>7	0,5
9	63	T2aN0M0	II	<7	13,3	28	76	T3aN0M1	IV	>7	37,8
10	54	T2aN0M0	II	<7	6,0	29	54	T3bNxM0	III	>7	106,0
11	74	T3bNxM0	III	<7	23,6	30	58	T2cN1M0	IV	>7	17,0
12	68	T1cNxM0	I	7	8,2	31	58	T3aN0M0	III	>7	25,1
13	68	T2cNxM0	II	7	19,3	32	63	T2bN0M0	II	>7	20,3
14	64	T2cNxM0	II	7	19,8	33	62	T2cN0M1	IV	>7	22,6
15	77	T2aNxM0	II	7	11,7	34	67	T3bNxM0	III	>7	16,0
16	69	T2cNxM0	II	7	13,9	35	63	T3bNxM0	III	>7	86,3
17	54	T2aNxM0	II	7	7,1	36	66	T2cN1M0	III	>7	2,3
18	62	T2aNxM0	II	7	5,6	37	65	T2cN0M0	II	>7	9,7
19	69	T2cN0M0	II	7	14,3						

Виділення загальної РНК та синтез кДНК. 50–70 мг замороженої тканини перетирали у пудру в рідкому азоті. Загальну РНК виділяли TRI-реагентом (SIGMA) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію РНК аналізували на спектрофотометрі (NanoDrop Technologies Inc. USA). Якість зразків встановлювали за співвідношенням 28S та 18S rRNA на агарозному гелі. Обробку вільною від RNase ДНКазою I проводили перед синтезом кДНК. Синтез кДНК проводили за допомогою RevertAid H-Minus M-MuLV Reverse Transcriptase (Thermo Fisher Scientific, USA) за протоколом виробника.

Кількісна ПЛР (кПЛР). Рівні відносної експресії (BE) досліджених генів були встановлені, як описано [5, 6], з використанням Maxima SYBR Green Master mix (Thermo Fisher Scientific, USA) на приладі Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (USA). Були використані такі праймери до *P TEN* прямий – 5' CGGTGTCATAATGTCTTTTCAGC 3'; зворотній – 5' TGAAGGCGTATACAGGAACAAT 3' що відпалюються на двох транскрипційних варіантах *P TEN* (1 та 2) і не дають продукту на

геномній ДНК. Праймери до інших досліджених генів описані раніше [5, 7]. Чотири референсні гени (*TBP*, *HPRT*, *ALAS1* та *TUBA1B*) були використані для нормалізації розрахунків BE для моделей $2^{-\Delta C_t}$ and $2^{-\Delta \Delta C_t}$, як описано раніше [5].

Статистичний аналіз із використанням непараметричних тестів та поправок на множинні порівняння виконувався, як описано раніше [5, 7].

Результати та обговорення

Відносна експресія *P TEN* була вивчена спочатку на 37 парах зразків аденокарцином передміхурової залози та УНТ за моделями $2^{-\Delta C_t}$ and $2^{-\Delta \Delta C_t}$. Але жодних статистично значущих відмінностей між групами ні за парним тестом Вілкоксона, ні за точним тестом Фішера знайдено не було. Ці дані підтверджують висловлене нами раніше припущення, що УНТ не є дійсно нормальними і не становлять адекватного контролю в експерименті [5, 6].

На наступному етапі ми вивчили відносну експресію *P TEN* у трьох групах: доброякісних гіперплазіях (аденомах), аденокарциномах та

УНТ. Дані BE представлені на рисунку 1. Якщо звернути увагу на парні зразки аденокарцином з їх УНТ, то у 29 з 37 пар BE *PTEN* практично не відрізняється.

Для статистичного аналізу були використані такі поділи на групи: 1) 3 групи аденокарциноми, УНТ, аденоми (Т, N, А); 2) за ступенем Глісона (GL<7, GL=7, GL>7); 3) за стадією захворювання (1-2, 3-4 стадії); 4) за наявністю злитого транскрипту TMRSS2:ERG [6].

Тест Краскела-Уолліса з наступним Данн-Бонферроні тестом для множинних порівнянь показав наявність статистично значущих відмінностей тільки для першого типу групування. Так, статистично значуще зниження BE *PTEN* (рис. 2) спостерігається у групах аденокарцином передміхурової залози ($p = 0,015$) та УНТ ($p = 0,047$) у порівнянні з групою аденом передміхурової залози.

Медіана у групі аденокарцином вдвічі менша ($M=8,76$), ніж у групі аденом передміхурової залози ($M=17,99$). УНТ ні в парних тестах, ні в групових не мають різниці BE *PTEN* з аденокарциномами передміхурової залози.

Хоч не знайдено різниці у BE *PTEN* між групами з наявністю та відсутністю злитого транскрипту, відомо, що експресія *PTEN* та *ERG* статус є показниками для розділення (стратифі-

кації) пацієнтів на різні групи щодо факторів виживання. Так, втрата експресії *PTEN* за відсутності *ERG* зумовлює негативний прогноз виживання пацієнтів після простатектомії [8].

Для вивчення впливу та зв'язків експресії *PTEN* на експресію генів інших генів та гістологічні характеристики пухлин передміхурової залози нами було умовно розділено BE на 2 типи. Низьким рівнем (l) вважалася BE *PTEN*, що більше ніж у 2 рази менша за показник медіани групи аденом, тобто менша ніж 8,995. Високий рівень (h) BE *PTEN* вважався вищим за цей показник. Згідно з цим поділом отримано 6 груп: Т/l – 20 зразків, Т/h – 17 зразків, N/l – 18 зразків, N/h – 19 зразків, А/l – 5 зразків, А/h – 15 зразків. Відсоток аденокарцином з низькою BE *PTEN* складає 54 %, при чому співвідношення зразків з l/h BE між групами аденокарцином із різним ступенем Глісона та стадіями не має відмінностей. Відсоток УНТ з низькою BE *PTEN* складає 48,6 %, а аденом – 25 %. Отже за отриманими даними можна припустити, що порушення експресії *PTEN* може відбуватись на ранніх етапах канцерогенезу і на етапах трансформації нормальних клітин у пухлинні. Подібні зміни експресії ми спостерігали для злитого транскрипту TMRSS2:ERG [6].

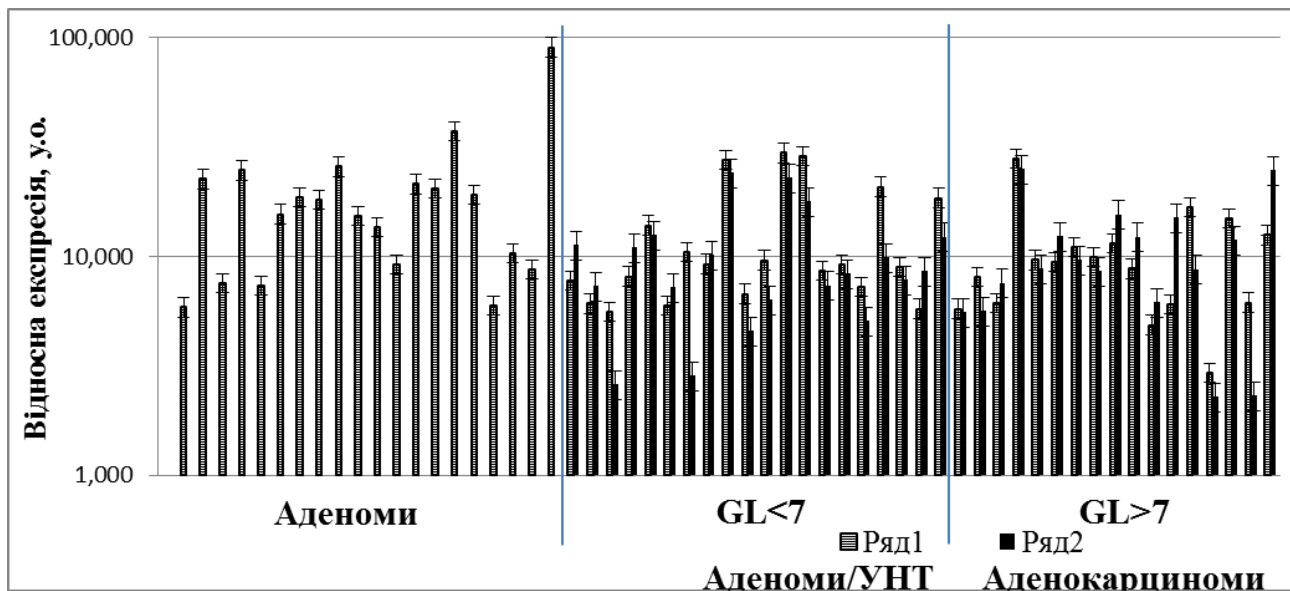


Рис. 1. Профіль відносної експресії *PTEN* у пухлинах передміхурової залози.

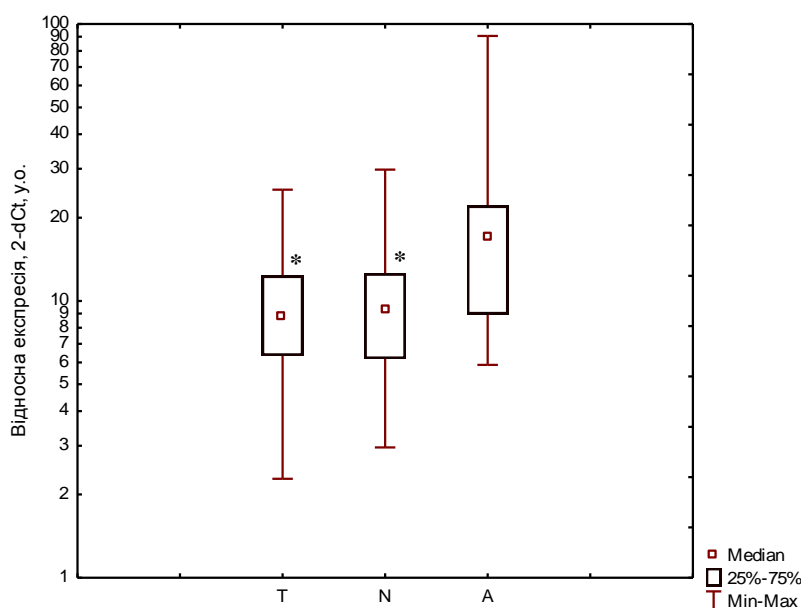


Рис. 2. Відносна експресія *PTEN* у групах аденокарцином (Т), УНТ (N) та аденом (А) передміхурової залози. * – $p < 0,05$ у порівнянні з групою аденом (А) (Данн-Бонферроні тест для множинних порівнянь).

Аналіз ВЕ 19 генів, пов'язаних з ЕМП [5] та 27 генів рецепторів гормонів, метаболічних ензимів [7], специфічних для передміхурової залози щодо впливу експресії *PTEN*, показав, що 9 із 46 досліджених генів мають статистично значущі відмінності між групами (табл. 2). Більшість значущих відмінностей ВЕ генів спостерігається між групами аденом та аденокарцином/УНТ. І тільки для 3 генів відмічено різницю між групами аденокарцином та УНТ (*ESR1*, *MMP2*, *VIM*). Серед генів зі знайденими змінами 6 пов'язані з ЕМП, з них 2 гени довгих некодуючих РНК (*PCSA3*, *HOTAIR*), які відіграють дуже важливу роль у прогресії раку передміхурової залози, а *PCSA3* є ще й онкогеном [9]. Крім того, тільки для *PCSA3* та *HOTAIR* спостерігаються відмінності між медіанами у групах аденокарцином із високим та низьким рівнем експресії *PTEN* більш ніж у 40 та 3 рази відповідно, хоча тест для множинних порівнянь значущості відмінностей не підтвердив. У групах УНТ відмінності між низьким та високим рівнем *PTEN* знайдено тільки для гена *ESR1* (більше ніж 3 рази). Відмінності між медіанами більш, ніж у 2 рази також спостерігаються у групах аденом із низькою та високою ВЕ *PTEN* для генів *KRT18*, *MMP9* та *SRD5A2*. Тобто вплив втрати експресії *PTEN* може відбуватися вже на стадії доброякісної гіперплазії, що потребує по-

дальших досліджень.

Вивчення кореляції за Спірменом між експресією *PTEN* в аденокарциномах передміхурової залози та клініко-патологічними характеристиками, наведеними у таблиці 1, показало відсутність будь-яких значущих кореляцій, тоді як 4 з 6 вказаних гістологічних показників мають значущі негативні кореляції з ВЕ *PTEN* (табл. 3), причому найвищий негативний коефіцієнт кореляції $r^s = -0,450$ притаманний запаленню. Проведення кореляційного аналізу між експресією *PTEN* і 46 генами ЕМП та простатспецифічних виявило лише 7 значущих кореляцій між цими показниками (табл. 3). Така невелика кількість кореляцій між генами та відсутність кореляції з клініко-патологічними характеристиками може свідчити, з одного боку, про відсутність впливу змін експресії *PTEN* на ці процеси розвитку пухлин передміхурової залози, зокрема ЕМП, та розвитку андрогенної резистентності.

З іншого боку це може бути проявом дуже раннього впливу на ще не ракові епітеліальні клітини, що може детермінувати шляхи розвитку пухлин; про це свідчать кореляції з криброзною та слизистою карциномою (досить рідкісними типами раку передміхурової залози) та дані літератури про вплив втрати *PTEN* на процеси канцерогенезу [1, 2].

Таблиця 2. Дані описової статистики ВЕ генів у групах аденокарцином (Т), УНТ (N) та аденом (А) з різним рівнем експресії *PTEN*

Ген	Група	Медіана	Мінімум	Максимум	25-й перцентиль	75-й перцентиль	Пари груп, що мають відмінності $p < 0,05$ *
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>ESR1</i>	T/l	0,258	0,042	1,153	0,137	0,540	T/l від A/h
	T/h	0,366	0,066	2,620	0,246	0,716	T/h від N/l
	N/l	0,105	0,038	1,180	0,045	0,173	
	N/h	0,328	0,057	1,380	0,173	0,470	N/h від A/h
	A/l	0,061	0,015	0,151	0,057	0,118	T/h від A/l
	A/h	0,066	0,030	0,367	0,046	0,109	T/h від A/h
<i>GCR (AG isof)</i>	T/l	2,531	0,975	14,497	2,266	3,080	
	T/h	2,528	1,765	4,622	1,985	3,974	
	N/l	2,163	0,887	12,960	1,826	2,817	N/l від N/h
	N/h	3,219	1,622	5,996	2,648	4,096	
	A/l	2,688	2,230	3,375	2,537	3,190	
	A/h	2,615	1,768	6,378	2,367	3,761	
<i>KRT18</i>	T/l	21,480	1,798	53,528	16,231	36,607	T/l від A/l
	T/h	21,912	4,517	84,078	17,656	27,333	T/h від A/l
	N/l	18,025	4,798	46,191	10,620	23,940	
	N/h	15,571	5,534	42,552	9,817	16,505	
	A/l	3,416	0,692	13,279	3,342	12,197	
	A/h	13,593	5,513	31,273	9,153	20,603	
<i>MMP2</i>	T/l	10,168	3,389	20,830	5,986	14,323	
	T/h	15,833	1,852	33,504	11,878	22,131	T/h від N/l
	N/l	7,308	1,855	23,148	3,660	10,423	
	N/h	12,796	3,898	29,948	9,321	15,850	
	A/l	14,635	5,126	25,315	6,879	16,889	
	A/h	10,391	7,442	16,613	8,062	13,059	
<i>MMP9</i>	T/l	0,822	0,028	6,867	0,201	2,233	
	T/h	1,122	0,127	8,489	0,558	2,645	T/h від A/h
	N/l	0,437	0,052	3,074	0,161	0,924	
	N/h	0,946	0,064	8,441	0,263	1,891	T/h від A/h
	A/l	0,440	0,019	1,046	0,166	0,549	
	A/h	0,194	0,011	0,576	0,121	0,340	
<i>SRD5A2</i>	T/l	0,418	0,000	1,082	0,182	0,767	T/l від A/h
	T/h	0,626	0,112	1,733	0,466	0,827	
	N/l	0,537	0,000	1,475	0,315	0,846	
	N/h	0,661	0,196	1,504	0,434	1,038	
	A/l	2,022	0,366	2,622	0,573	2,279	
	A/h	0,994	0,200	3,643	0,669	1,523	
<i>VIM</i>	T/l	9,406	3,929	22,730	5,749	14,223	
	T/h	13,299	4,982	24,109	8,620	16,278	T/h від N/l
	N/l	7,465	3,040	17,111	4,773	11,214	N/l від A/h
	N/h	10,266	0,909	34,038	7,832	12,199	
	A/l	13,606	8,123	17,167	11,476	15,272	
	A/h	12,289	7,836	31,417	10,043	15,675	

1	2	3	4	5	6	7	8
PCА3[#]	T/l	4,708	0,018	56,165	0,254	24,615	
	T/h	0,114	0,007	36,791	0,028	1,656	
	N/l	0,320	0,013	27,228	0,059	3,548	
	N/h	0,289	0,000	22,031	0,088	1,331	
	A/l	0,020	0,001	0,157	0,001	0,058	T/l від A/l
	A/h	0,048	0,015	7,342	0,030	0,136	T/l від A/h
HOTAIR	T/l	0,013	0,000	0,079	0,002	0,041	T/l від A/h
	T/h	0,004	0,000	0,050	0,000	0,025	T/h від A/h
	N/l	0,003	0,000	0,057	0,001	0,007	
	N/h	0,005	0,000	0,051	0,001	0,011	N/h від A/h
	A/l	0,002	0,000	0,003	0,001	0,003	
	A/h	0,000	0,000	0,015	0,000	0,000	

Примітка. * – Данн-Бонферроні тест для множинних порівнянь.

Таблиця 3. Значущі ($p < 0,05$) коефіцієнти кореляції за Спірменом (r^s) для BE *PTEN* аденокарцином передміхурової залози

Ознака/ген	<i>PTEN</i>
Слизиста карцинома	-0,348
Криброзна карцинома	-0,353
Фіброзно-м'язова гіперплазія	-0,370
Запалення	-0,450
<i>ESR2</i>	0,459
<i>GCR (AG isof)</i>	0,466
<i>MMP2</i>	0,497
<i>PSA</i>	-0,352
<i>SRD5A2</i>	0,358
<i>PCА3</i>	-0,428
<i>SCHLAPI</i>	-0,353

Висновки

Вивчення BE *PTEN* на 37 парах аденокарцином передміхурової залози та УНТ і 20 доброякісних гіперплазіях (аденомах) показало достовірне зниження BE цього гена в аденокарциномах та УНТ у порівнянні з аденомами. Відсутність різниці BE *PTEN* між аденокарциномами та УНТ як у парних тестах, так і в групових свідчить про наявність у нормальних тканинах ранніх онкологічних змін і неможливість використання у якості адекватного контролю УНТ передміхурової залози.

Виявлені 54 % аденокарцином із низькою BE *PTEN*, 48,6 %, УНТ з низькою BE та 25 % аденом свідчать про початок порушень експресії *PTEN* та пов'язаних із цим змін вже на стадії

доброякісних пухлин.

Вплив змін експресії *PTEN* було вивчено на 46 генах, пов'язаних із ЕМП, та генах рецепторів гормонів, метаболічних ензимів, специфічних для передміхурової залози. Лише 9 із 46 диференційно експресуються у досліджених групах (*ESR1*, *GCR*, *KRT18*, *MMP2*, *MMP9*, *SRD5A2*, *VIM*, *PCА3*, *HOTAIR*). Також тільки 7 генів мають значущі кореляції зі змінами BE *PTEN* в аденокарциномах передміхурової залози.

Однак зміни експресії *PTEN* пов'язані з рядом гістологічних характеристик пухлин. Отримані дані потребують додаткових досліджень.

Література

1. Ortega-Molina A., Serrano M. *PTEN* in cancer, metabolism, and aging. *Trends Endocrinol Metab.* 2013. Vol. 24. P. 184–189. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.002.

2. Chalhoub N., Baker S.J. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009. Vol. 4. P. 127–150. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311.
3. Ferraldeschi R., Nava Rodrigues D., Riisnaes R., Miranda S., Figueiredo I., Rescigno P., Ravi P., Pezaro C., Omlin A., Lorente D., Zafeiriou Z., Mateo J., Altavilla A., Sideris S., Bianchini D., Grist E., Thway K., Perez Lopez R., Tunariu N., Parker C., Dearnaley D., Reid A., Attard G., de Bono J. PTEN protein loss and clinical outcome from castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Eur Urol.* 2015. Vol. 4. P. 795–802. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.027.
4. Ahearn T.U., Pettersson A., Ebot E.M., Gerke T., Graff R.E., Morais C.L., Hicks J.L., Wilson K.M., Rider J.R., Sesso H.D., Fiorentino M., Flavin R., Finn S., Giovannucci E.L., Loda M., Stampfer M.J., De Marzo A.M., Mucci LA., Lotan T.L. A Prospective Investigation of PTEN Loss and ERG Expression in Lethal Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015. Vol. 108. pii: djv346. doi: 10.1093/jnci/djv346.
5. Gerashchenko G.V., Mankovska O.S., Dmitriev A.A., Mevs L.V., Rosenberg E.E., Pikul M.V., Marynychenko M.V., Gryzodub O.P., Stakhovsky E.O., Kashuba V.I. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related genes in prostate tumours. *Biopolymers and Cell.* 2017. Vol. 33. No. 5. P. 335–355. doi: http://dx.doi.org/10.7124/bc.00095E.
6. Mevs L.V., Gerashchenko G.V., Rosenberg E.E., Pikul M.V., Marynychenko M.V., Gryzodub O.P., Voizianov S.O., Stakhovsky E.O., Kashuba V.I. Detection of prostate specific ETS fusion transcripts in cancer samples. *Biopolymers and Cell.* 2017. V. 33. P. 256–267. doi: http://dx.doi.org/10.7124/bc.000958.
7. Gerashchenko G.V., Mevs L.V., Chashchina L.I., Pikul M.V., Gryzodub O.P., Stakhovsky E.O., Kashuba V.I. Expression of steroid and peptide hormone receptors, metabolic enzymes and emt-related genes in prostate tumors in relation to presence of the TMPRSS2/ERG fusion. *Exp Oncol.* 2018. Vol. 40. (in press).
8. Lahdensuo K., Erickson A., Saarinen I., Seikkula H., Lundin J., Lundin M., Nordling S., Bützow A., Vasarainen H., Boström P.J., Taimen P., Rannikko A., Mirtti T. Loss of PTEN expression in ERG-negative prostate cancer predicts secondary therapies and leads to shorter disease-specific survival time after radical prostatectomy. *Mod Pathol.* 2016. Vol. 12. P. 1565–1574. doi: 10.1038/modpathol.2016.154.
9. Teixeira A., Marchit S., Emmanuel Dias-Neto E., Nunes D.N., da Silva I.T., Chackerian B., Barry M., Lauer R.C., Giordano R.J., Sidman R.L., Wheeler C.M., Cavenee W.K., Pasqualini R., Arap W. Going viral? Linking the etiology of human prostate cancer to the PCA3 long noncoding RNA and oncogenic viruses. *EMBO Molecular Medicine.* 2017. Vol. 9. P. 1327–1330. doi: 10.15252/emmm.201708072.

GERASHCHENKO G.V.¹, GRYGORUK O.V.², MEVS L.V.¹, KASHUBA V.I.¹

¹ Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine,

Ukraine, 03680, Kyiv, Zabolotogo str., 150, e-mail: g.v.gerashchenko@imbg.org.ua

² Clinic Boris,

Ukraine, 02140, Kyiv, Bazhana ave, 12A, e-mail: o.grygoruk@boris.ua

PTEN-DEPENDENT CHANGES OF GENE EXPRESSIONS IN HUMAN PROSTATE TUMORS

Aim. To determine the levels of *PTEN* relative expression (RE) and the possible effects of its loss on some tumor-associated genes and histological characteristics of human prostate tumors. **Methods.** *PTEN* RE and 46 genes were identified in 37 pairs of adenocarcinoma and conventionally normal tissues (CNT) and 20 adenomas by real time PCR.

Results. We are shown *PTEN* RE decreasing in the adenocarcinoma group as well as in CNTs compared with adenomas. 54 % of adenocarcinomas, 48.6 % of CNT and 25 % of adenomas were detected with low *PTEN* RE. We have found 9 of 46 differentially expressed genes in groups with different levels of *PTEN* RE (*ESR1*, *GCR*, *KRT18*, *MMP2*, *MMP9*, *SRD5A2*, *VIM*, *PCA3*, *HOTAIR*). It was revealed some histological characteristics correlated with *PTEN* RE in prostate adenocarcinomas. **Conclusions.** *PTEN* aberrations in prostate tumors indicate that *PTEN* associated changes already have been occurred at the benign tumors. We have shown some tumor histological characteristics associated with *PTEN* expression changes.

Keywords: prostate tumors, relative gene expression, *PTEN*, EMT, histological characteristics.