

A prostate cancer susceptibility allele at 6q22 increases RFX6 expression by modulating HOXB13 chromatin binding

Qilai Huang^{1,2*}, Thomas Whittington^{3,4*}, Ping Gao^{1,2}, Johan F. Lindberg⁴, Yuehong Yang^{1,2}, Jieli Sun⁵, Marja-Riitta Väisänen⁶, Robert Szulkin⁴, Matti Annala⁷, Jian Yan³, Lars A. Egevad⁸, Kai Zhang^{1,2}, Ruizhu Lin^{1,2}, Arttu Jolma^{3,9}, Matti Nykter⁷, Aki Manninen^{1,2}, Fredrik Wiklund⁴, Markku H. Vaarala^{6,10}, Tapio Visakorpi⁷, Jianfeng Xu⁵, Jussi Taipale^{3,9}, Gong-Hong Wei^{1,2}

Nat Genet, julkaistu verkossa 5.1.2014.

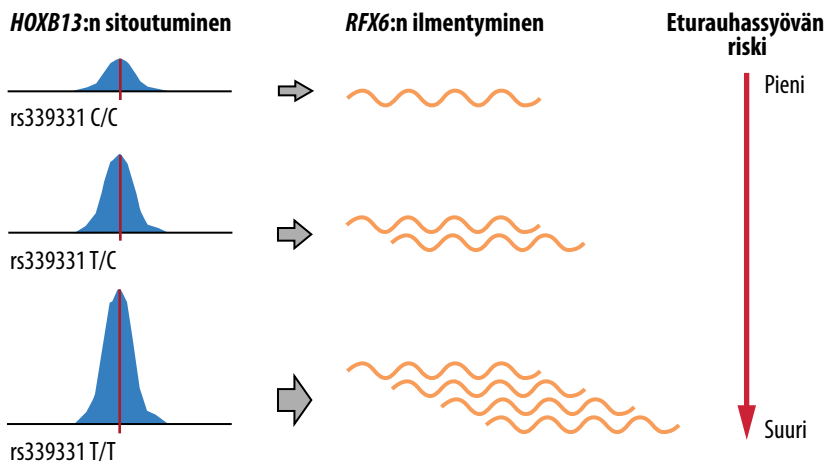
Uusi geneettinen säätelymekanismi eturauhassyöpäriskin taustalla

Tautialttiuksiin kuten eturauhassyöpäriskiin vaikuttavia yhden emäksen polymorfismeja tunnetaan lukemattomia. Uusi tutkimus osoittaa, että yhden emäksen polymorfismi eturauhassyövän alttiusgeenin *HOXB13* sitoutumisalueella vaikuttaa syöpäriskin ennestään tuntemattomalla geenin säätelymekanismilla.

Polymorfismeihin liittyvät tautialttiuteen vaikuttavat mekanismit ovat pääsääntöisesti huonosti tunnettuja, etenkin geenin koodaamattomalla alueella sijaitsevien yhden emäksen polymorfismien osalta. Eturauhassyöpä-

alttiuteen liittyvä yhden emäksen polymorfismi rs339331 sijaitsee nyt tehdyn havainnon perusteella eturauhassyövän alttiusgeenin *HOXB13* DNA-sitoutumiskohdassa. Riskialleeli T rs339331:ssä lisää *HOXB13*:n sitoutumista, mikä lisää *RFX6*:n ilmentymistä (**KUVA**).

Tutkimuksessa paljastui, että *RFX6*:n ilmentymisen lisääntyminen liittyy eturauhassyövisä kasvaimen etenemiseen, etäpesäkkeiden muodostumiseen ja taudin biokemialliseen uusiutumiseen. Polymorfismin vaikutuksen välittyminen *HOXB13*-geenin vuorovaikutuk-



KUVA. Mahdollinen eturauhassyövän riskiarvio *HOXB13*:n, rs339331:n ja *RFX6*:n välisen säätelyn osalta. *HOXB13* sitoutuu DNA:han rs339331:n alueelle ja säätelee *RFX6*-geenin ilmentymistä. Eturauhassyöpäalttiuteen liittyvä T-alleeli rs339331 lisää *HOXB13*:n sitoutumista ja *RFX6*-geenin ilmentymistä. *RFX6*-geenin ilmentymisen lisääntyminen johtaa suurentuneeseen eturauhassyöpäriskin ja alttiuteen suuren riskin eturauhassyöpätyypille.

sen kautta *RFX6*:n ilmentymiseen on aiemmin kuvaamaton mekanismi eturauhassyövässä. *RFX6* on mahdollinen suuren riskin

eturauhassyöpöpotilaiden biomarkkeri, ja se saattaa mahdollistaa entistä paremman eturauhassyövän riskiluokituksen kehittämisen. ■

¹*Biocenter Oulu, Oulun yliopisto; ²Lääketieteellisen biokemian ja molekyylibiologian laitos, Oulun yliopisto; ³Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Tukholma, Ruotsi; ⁴Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Tukholma, Ruotsi; ⁵Center for Cancer Genomics, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, Yhdysvallat; ⁶OYS:n patologian osasto; ⁷Eturauhassyö-*

vän tutkimuskeskus, biolääketieteellisen teknologian yksikkö ja BioMediTech, Tampereen yliopisto ja TaYS; ⁸Department of Pathology and Cytology, Karolinska University Hospital, Tukholma, Ruotsi; ⁹Genomibiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ¹⁰Medical Research Center Oulu
**Samanarvoinen osuus työhön.*