

Polymorfismus genu pro receptor vitaminu D

M. Pešta

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu Lékařské fakulty UK Plzeň, přednosta prof. MUDr. Ondřej Topolčan, DrSc.

Předneseno na odborném pracovním setkání Vitamin D (projekt OPVK CZ 1.07/2.3.00/09.0182), konaném dne 22. června 2011 v Plzni a organizovaném LF UK a FN Plzeň ve spolupráci s Českou společností klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně, sekci imunoanalýzy České společnosti nukleární medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Endokrinologickým ústavem Praha

Souhrn: Většina biologických aktivit 1,25-dihydroxyvitaminu D je zprostředkována jaderným receptorem pro vitamin D (VDR), který působí jako transkripční faktor aktivovaný ligandem. V genu receptoru VDR byla nalezena řada polymorfismů. Nacházejí se zejména ve 4 regionech, 1 polymorfnní region je na 5'-konci genu (promotor), 3 polymorfnní regiony jsou lokalizovány na 3'-konci genu. Některé polymorfismy genu receptoru pro vitamin D mají vliv na jeho funkci, byl prokázán jejich vliv na hustotu kostní hmoty (BMD) nebo souvislost s výskytem některých nádorových onemocnění. Stanovit, do jaké míry ovlivňují zdravotní stav a jakou roli hraje koincidence s polymorfismy jiných genů, však vyžaduje další zkoumání.

Klíčová slova: 1,25-dihydroxyvitamin D – receptor pro vitamin D – VDR – polymorfismus

Vitamin D receptor gene polymorphism

Summary: Most biological activities of 1,25-dihydroxyvitamin D is mediated by the nuclear vitamin D receptor (VDR), which acts as a transcription factor activated by ligand. In VDR gene were found many polymorphisms. They are located in 4 regions especially, 1 polymorphic region is located at the 5'-end of the gene (promoter), 3 polymorphic regions are located at the 3'-end of the gene. Some gene polymorphisms of the vitamin D receptor affect its function, has been demonstrated its influence on bone density (BMD) or associated with the occurrence of some cancers. However, to what extent affect health status and what role played the complicity polymorphisms of other genes requires further investigation.

Key words: 1,25-dihydroxyvitamin D – vitamin D receptor – VDR – polymorphism

Úvod

V endokrinním systému má vitamin D zásadní význam pro řízení metabolismu kostí a homeostázy vápníku. Hladina aktivní formy vitaminu D, 1,25-dihydroxyvitaminu D (calcitriol), je v krevním oběhu přísně regulována. V buňkách působí přes specifický receptor, receptor pro vitamin D (VDR), který zprostředkovává jeho biologické efekty (spouštění případně inhibice transkripce cílových genů), a tím ovlivňuje téměř každý aspekt kalciové homeostázy. Vitamin D hraje důležitou roli také v dalších procesech, např. v imunitní odpovědi nebo patogenezi nádorů [1].

Vitamin D, získaný ze stravy nebo vzniklý ze 7-dehydrocholesterolu, musí být aktivován do biologicky aktivní formy. Vitamin D₃ vzniká v epidermis ze 7-dehydrocholesterolu.

Fotolytickou přeměnou indukovanou ultrafialovým světlem vzniká nej-

prve provitamin D₃ a následně termickou izomerací vitamin D₃. První krok v metabolismu aktivace vitaminu D je hydroxylace uhlíku 25, a to především v játrech. K druhému kroku aktivace vitaminu D, tvorbě 1,25-dihydroxyvitaminu D z 25-hydroxyvitaminu D, dochází za fyziologických podmínek hlavně v ledvinách. Cirkulující 1,25-dihydroxyvitamin D se v plazmě váže na protein vázající vitamin D (DBP, gc-globulin) a krevní cestou se dostává do tkání a volně vstupuje do buněk.

Receptor pro vitamin D

Většina biologických aktivit 1,25-dihydroxyvitaminu D je zprostředkována jaderným receptorem pro vitamin D (VDR, calcitriol receptor, vitamin D receptor), který působí jako transkripční faktor aktivovaný ligandem. VDR reguluje expresi až 500 genů z více než 20 000 genů lidského genomu [2].

Existence receptoru pro vitamin D byla poprvé potvrzena roku 1974 Brumbaughem et al, kteří prokázali přítomnost bílkoviny interagující s aktivní formou vitaminu D v izolované chromatinové frakci kuřecích střev [3].

Koncem 70. let minulého století byla pozorována schopnost interakce komplexu VDR – 1,25-dihydroxyvitamin D s DNA a následně předpovězena jeho funkce jako proteinu aktivujícího transkripci genů. Hlubší pochopení mechanismu, kterým komplex VDR – 1,25-dihydroxyvitamin D spouští transkripci, umožnilo objevení specifických sekvencí DNA v oblasti promotorů genů, tzv. vitamin D response elements (VDREs). Alternativní název receptoru vitaminu D – NR1H1 (nuclear receptor subfamily 1, group I, member 1) ukazuje jeho zařazení v rodině jaderných transkripčních faktorů.

Řízení transkripce genů kontrolovaných receptorem vitaminu D zahrnuje vazbu ligandu [1,25-dihydroxyvitamin D vykazuje vysokou afinitu, 25(OH)D jen velmi nízkou] na VDR a následně jeho fosforylaci. Fosforylace vede ke konformační změně molekuly VDR, která umožní heterodimerizaci – vazbu VDR s receptorem pro kyselinu retinovou (retinoid X receptor – RXR). Výsledkem je interakce heterodimeru se specifickými sekvencemi promotorů (VDREs) a interakce s dalšími jadernými proteiny.

Na takto vytvořený preiniciační komplex nasedá RNA-polymeráza II, která přepisuje gen do molekuly mRNA. Vazba heterodimeru s promotorem může u některých genů působit i opačně, a to snížením úrovně transkripce regulovaného genu.

V roce 1988 Baker et al izolovali cDNA receptoru vitaminu D z knihovny cDNA připravené z lidské střevní tkáň. Autoři odvodili, že molekula receptoru vitaminu D je tvořena 427 aminokyselinami a má molekulovou hmotnost 48,3 kD. Gen receptoru VDR se nachází na dlouhém raménku chromozomu 12 (12q12–q14) [4].

Miyamoto et al v roce 1997 zjistili, že gen pro VDR obsahuje 11 exonů a má velikost přibližně 75 kb. Směrem od 5'-konce obsahuje exony 1A, 1B a 1C, které však nekódují protein, kódujících je dalších 8 exonů (2–9). Protože v buňce dochází k sestřihu původního transkriptu hnRNA, ze kterého jsou odstraněny exony 1B a 1C, existují 3 transkripční varianty mRNA. Výsledkem jejich translace je více strukturálních variant VDR: VDR-A (F-alela, 427 aminokyselin), VDR-A (F-alela, 424 aminokyselin), VDR-B1 (477 aminokyselin, prodloužený N-konec molekuly) [5].

Vlastní protein receptoru pro vitamin D je tvořen doménou interagující s DNA (zinc-finger DNA-binding), transkripčně aktivační doménou a doménou vázající ligand. Receptor VDR je strukturně podobný receptorům hormonů štítné žlázy.

Polymorfismus VDR

Některé odlišnosti v naší genetické výbavě se mohou fenotypově projevit jako interindividuální rozdíly v rychlosti syntézy vitaminu D v kůži, hydroxylace v játrech a v ledvinách, transportu, vazbě na receptor a degradaci, které v konečném důsledku mohou ovlivnit efekt vitaminu D. Mezi takovéto rozdíly patří také varianty genu VDR, které mohou vést k významným změnám aktivace genů, které ovlivňují metabolismus vápníku, buněčnou proliferaci, imunitní systém atd.

Např. vrozená rezistence k vitaminu D, vzácné monogenně dědičné onemocnění způsobující křivici, je zapříčiněno jednobodovou mutací v genu pro VDR, vedoucí k změně histidinu za glutamin na pozici 305 (H305Q). Fenotypovým projevem je, jak již bylo řečeno, rezistence k 1,25-dihydroxyvitaminu D způsobující křivici [6].

Výzkum genu pro VDR receptor ukázal, že kromě mutací způsobujících takovéto vzácné vážné onemocnění se v populaci objevuje řada variant (polymorfizmů) genu VDR, zároveň je analyzován vliv těchto polymorfizmů na funkci VDR a souvislost s onemocněními.

Polymorfismus je genetická varianta, která se objevuje nejméně u 1 % populace. Změny v sekvenci DNA mohou nastat v nekódující části genu (promotor, introny), to znamená, že se nepromítnou do struktury proteinů. Změny v těchto regulačních částech genu však mohou mít vliv na hladinu produkovaného proteinu. Změny sekvence DNA v promotoru genu mohou ovlivnit účinnost transkripce, tedy hladinu mRNA, změny ve 3' oblasti genu (untranslated region – UTR) mohou mít vliv na stabilitu mRNA, a tím účinnost translace, syntézy proteinu. Změny sekvence DNA v obou oblastech tedy mohou ovlivnit hladinu produkovaného proteinu. Vlastní strukturu bílkoviny mění některé změny v sekvenci DNA tzv. kódujících částí genu, exonů.

Jak již bylo zmíněno, v genu receptoru VDR byla nalezena řada polymorfizmů. Nacházejí se zejména ve 4 regionech, 1 polymorfní region je na 5'-konci genu (promotor), 3 polymorfní regiony jsou lokalizovány na 3'-konci genu. Některé polymorfizmy byly pojmenovány podle restričních enzymů použitých pro jejich detekci technikou polymorfismu délky restričních fragmentů (RFLPs). Polymorfizmy Tru9I (61050G>A), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410), EcoRV (rs4516035) a ApaI (rs11168271) se nachází mezi exonem 8 a 9, leží v oblasti s neznámou funkcí. Další polymorfismus receptoru VDR je FokI (rs10735810). Tento polymorfismus byl popsán již počátkem 90. let minulého století [7,8], jedná se o záměnu T na C v exonu 2, která se nachází ve start kodonu (ATG). Pokud je tento polymorfismus přítomen, dochází k posunu začátku translace (ke 3' konci mRNA), a tím ke zkrácení proteinu. Na základě experimentů se předpokládá, že kratší forma proteinu (424 aa) má jako transkripční faktor aktivnější transaktivační efekt než dlouhá forma (427 aa). Zdá se však, že tento efekt také závisí jak na konkrétním aktivovaném genu, tak na buněčném typu. Neboli některé geny, ale i buněčné typy, jsou více citlivé na vliv tohoto polymorfismu než jiné [9].

V roce 2001 Arai et al [10] našli u japonské ženy nový polymorfismus Cdx2 (rs11568820), který byl později popsán také u dalších ras. Tímto polymorfismem je záměna G na A v promotoru genu VDR. Tato záměna se nachází v oblasti vazebného místa pro transkripční faktor Cdx2 specifický pro střevní tkáň.

Nedávné studie objasňují funkční vliv polymorfizmů v nekódujících oblastech genu pro VDR.

Fang et al [11] analyzovali 15 haplotypů oblasti promotoru 1a/1e, 1b genu pro VDR a dále oblast 3' UTR. Funkčními analýzami zjistili u varianty nesoucí haplotyp 1e/1a nižší hladinu mRNA. S nižší hladinou mRNA bylo též spojeno vyšší riziko zlomenin.

D'Alesio et al [12] analyzovali 2 polymorfismy v oblasti promotoru, nekódující části genu pro VDR (G-1521C a A-1012G). Zjistili, že tyto jednonukleotidové záměny vedou ke změnám při vzniku komplexů protein-DNA v oblasti promotoru. Dále autoři našli souvislost mezi těmito polymorfismy a menší vzrůstem od 11 let do dospělosti.

Polymorfismus genu VDR a metabolizmus kostí

V roce 1992 Morrison et al poprvé popsali souvislost mezi polymorfismem BsmI genu pro VDR a hladinou cirkulujícího osteokalcinu, proteinu odrážejícího kostní přestavbu. Autoři prokazují u běžné populace a dvojčat, že přítomnost homozygotní alely bb souvisí s vyšší hustotou kostní hmoty (BMD), a dále prokazují spojení genotypu BB s nižší BMD u žen po menopauze [12,13].

Tyto práce byly následovány desítkami dalších, provedených na různých skupinách probandů (běžná populace, dvojčata, premenopauzální ženy, postmenopauzální ženy) a v různých státech, které předešlé výsledky potvrzovaly, ale také vyvracely. Tyto rozpory jsou vysvětlovány rozdíly ve stravě, distribucí genotypu v různých populacích či velikostí souborů v jednotlivých studiích.

Celkově se ukazuje, že vliv BsmI na BMD je malý (2–3 %) a silně ovlivněný některými negenetickými faktory, jako je např. strava [14].

V japonské populaci byl pozorován vztah polymorfismu CDX-2 a BMD, alela G byla asociována s nižší BMD v bederní páteři [15,16]. V roce 1997 Uitterlinden et al [17] studovali haplotypy polymorfismů BsmI, ApaI a TaqI a zjistil, že haplotyp BAT souvisí se sníženou osteoartrózou kolene. Keen et al [18] zjistili vztah mezi přítomností alely T polymorfismu TaqI a vyšším rizikem vzniku osteoartritidy kolena. Velké studie však předešlé výsledky nepotvrdily.

Rozporné výsledky byly publikovány také u vlivu polymorfismu FokI, resp. kratší formy proteinu na BMD.

Polymorfismus genu VDR u pacientů s onemocněním ledvin

Předpoklad vlivu polymorfismů genu pro VDR u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vycházel z role vitaminu D u tohoto onemocnění. Jednou z hlavních komplikací u pacientů s chronickým selháním ledvin je vývoj sekundární hyperparatyreózy (SHPT). Komplex kalcitriol-VDR inhibuje proliferaci buněk příštítných tělísek a také syntézu parathormonu (PTH). Pro korekci hyperkalcemie a sekundární hyperparatyreózy byli po desetiletí pacienti s uremickou sekundární hyperparatyreózou léčeni aktivními metabolity vitaminu D. Po objevení přítomnosti receptoru VDR v buňkách příštítných tělísek se léčba změnila z nitrožilního podání kalcitriolu na podání přímo do příštítných tělísek. Nicméně někteří pacienti byli na léčbu rezistentní.

Přítomnost receptoru VDR v buňkách příštítných tělísek nastolila otázku vlivu polymorfismů genu pro VDR na průběh hyperparatyreózy. V roce 1995 Carling et al našli vztah mezi polymorfismem BsmI a primární PTH [19]. Tyto výsledky vedly k předpokladu souvislosti polymorfismů genu VDR a sekundární hyperparatyreózy u chronického selhání ledvin. Přestože existující studie mají rozporné výsledky, je nepochybné, že určitá souvislost polymorfismu BsmI s progresí SHPT existuje [20]. Také u pacientů před zahájením dialyzační léčby je prokázán vztah genotypu polymorfismu FokI (FF) s vyšší hladinou PTH a spojitost polymorfismu ApaI (AA genotyp) s vyšší hladinou PTH a osteokalcinu [21,22].

Polymorfismus genu VDR a diabetes mellitus

Vitamin D je zapojen do etiologie obou typů diabetu. Očekávalo se proto, že existuje vztah mezi polymorfismy genu VDR a tímto onemocněním.

V některých populacích je popisována spojitost polymorfismů BsmI, ApaI, TaqI a FokI s DM 1. typu. Stejně tak některé studie prokázaly spojitost

polymorfismů BsmI, ApaI, TaqI a FokI s DM 2. typu.

Rozsáhlá studie Nejntseva et al [23] z roku 2004, která hledala vztah některého z 98 různých jednonukleotidových polymorfismů (SNP) a diabetu 1. typu ve více než 3 000 rodin ve Velké Británii, však spojitost nenalezla.

Polymorfismus genu VDR a nádorová onemocnění

O otázce vzájemného vztahu mezi vitaminem D a nádorovým onemocněním je v klinických a epidemiologických studiích v poslední době často diskutováno. Receptor vitaminu D jakožto klíčový prostředník pro buněčné účinky vitaminu D nepochybně ovlivňuje buněčné signální dráhy, které se podílí na vzniku a rozvoji nádorového onemocnění. Výsledky studií, které hledaly vztah mezi polymorfismy genu VDR a některými solidními nádory, zejména karcinomem prsu, prostaty a tlustého střeva, jsou však nejednoznačné, někdy dokonce i protichůdné. Rozpory jsou vysvětlovány zejména tím, že studie nejsou standardizovány. Rozdíly souvisí především s definováním a velikostí vyšetřovaných souborů, ale i s rozdíly v sledovaných parametrech, jako je např. hladina vitaminu D, výrazně se měnící v závislosti na geografických podmínkách, etniku, ročním obdobím atd.

Řada studií prokázala chemopreventivní roli vitaminu D u karcinomu prostaty. Nicméně asociace hladiny vitaminu D s rizikem rakoviny prostaty zůstává sporná. Protinádorový vliv vitaminu D v karcinomu prostaty působí podporou apoptózy, interakcí s dráhou inzulin-like growth faktoru (IGF) a inhibicí progresu buněčného cyklu [24].

Předpokládalo se, že polymorfismy genu VDR by mohly mít vliv na vazbu aktivního vitaminu D s VDR a modulovat jeho antiproliferativní účinky.

Taylor et al [25] publikovali v roce 1996 jednu z prvních prací ukazujících vztah mezi polymorfismem TaqI (tt) a nižším rizikem rakoviny prostaty. V tomto případě geno-

typ tt také koreloval s vyšší hladinou 1,25(OH) vitaminu D. V roce 1997 Ingles et al [26] publikovali studii ukazující vztah polymorfismu polyA genu VDR a karcinomu prostaty v populaci Spojených států. Některé další studie však neprokázaly žádné spojení mezi těmito polymorfizmy a karcinomem prostaty.

Výsledky dalších studií polymorfismů Cdx2, FokI, BSMI, ApaI, a polymorfismů mikrosatelitních lokusů genu VDR jsou také nejednotné.

V roce 2009 byla publikována rozsáhlá studie, která analyzovala vztah 48 SNPs u 827 pacientů s karcinomem prostaty a u 787 věkově srovnatelných probandů. Výsledek však nepotvrdil žádný významný vztah mezi analyzovanými polymorfizmy, resp. haplotypy a přítomností karcinomu prostaty nebo agresivitou onemocnění [27].

Rakovina prsu je nejčastější zhoubný nádor u žen. Stejně jako u karcinomu prostaty práce hledající možný vztah mezi rakovinou prsu a polymorfizmy genu VDR se ve výsledcích neshodují. Většina prací nenalezla vztah mezi rizikem rakoviny prsu a polymorfizmy TaqI a FokI [28,29]. Metaanalýza provedená na základě studií publikovaných do roku 2009 v závěru konstatuje, že polymorfizmy BsmI a FokI mohou mít vliv na riziko vzniku karcinomu prsu [30].

Všechny dosud provedené studie však našly vztah mezi polyA [29] nebo ApaI [28] a rizikem rakoviny prsu a ukázaly tak souvislost mezi polymorfizmy genu VDR a možností vzniku tumoru.

Vztah mezi vznikem kolorektálního karcinomu a polymorfismem BsmI byl prokázán Speerem, Kimem a jejich kolektivy [31,32]. Ochs-Balcomová et al v práci z roku 2008 provedené na velkém souboru pacientů uvádí, že polymorfizmy CDX-2 a FokI mohou mít vliv na riziko tohoto karcinomu [33]. Souvislost polymorfismů FokI a BsmI s tímto onemocněním potvrzuje i metaanalýza Köstnera et al provedená v roce 2009 [34].

Závěr

Z uvedeného vyplývá, že některé polymorfizmy genu receptoru pro vitamin D mají vliv na jeho funkci. Stanovit, do jaké míry však ovlivňují zdravotní stav a jakou roli hraje koincidence s polymorfizmy jiných genů, bude vyžadovat další zkoumání.

Poděkování

Tato práce byla podpořena projektem OPVK CZ1.07/2.3.00/09.0182.

Literatura

1. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 325–349.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 491S–499S.
3. Brumbaugh PF, Haussler DH, Bursac KM et al. Filter assay for 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor. *Biochemistry* 1974; 13: 4091–4097.
4. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3294–3298.
5. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165–1179.
6. Malloy PJ, Eccleshall TR, Gross C et al. Hereditary vitamin D resistant rickets caused by a novel mutation in the vitamin D receptor that results in decreased affinity for hormone and cellular hyporesponsiveness. *J Clin Invest* 1997; 99: 297–304.
7. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ et al. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1850–1855.
8. Saijo T, Ito M, Takeda E et al. A unique mutation in the vitamin-D receptor gene in 3 Japanese patients with vitamin-D dependent rickets type-II: utility of single-strand conformation polymorphism analysis for heterozygous carrier detection. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 668–673.
9. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 2004; 338: 143–156.
10. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M et al. The polymorphism in the caudal-related homeo-domain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1256–1264.
11. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 807–823.
12. d'Alesio A, Garabédian M, Sabatier JP et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3539–3548.
13. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665–6669.
14. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone-density from vitamin-D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284–287.
15. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 1–12.
16. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M et al. The polymorphism in the caudal-related homeo-domain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1256–1264.
17. Quesada-Gomez JM, Casado A, Cuenca-Acevedo R et al. The polymorphisms of the VDR cdx-2 influence bone mineral density (BMD) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 250.
18. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997; 100: 259–263.
19. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS et al. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1444–1449.
20. Carling T, Kindmark A, Hellman P et al. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nat Med* 1995; 1: 1309–1311.
21. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 1–12.
22. Vigo Gago E, Cadarso-Suárez C, Perez-Fernandez R et al. Association between vitamin D receptor FokI. Polymorphism and serum parathyroid hormone level in patients with chronic renal failure. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 117–121.
23. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 454–458.
24. Nejntsev S, Cooper JD, Godfrey L et al. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2709–2712.
25. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108–4110.
26. Correa-Cerro L, Berthon P, Häussler J et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Hum Genet* 1999; 105: 281–287.
27. 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.
28. Chokkalingam AP, McGlynn KA, Gao YT et al. Vitamin D receptor gene polymor-

phisms, insulin-like growth factors, and prostate cancer risk: a population-based case-control study in China. *Cancer Res* 2001; 61: 4333–4336.

28. Curran JE, Vaughan T, Lea RA et al. Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer* 1999; 83: 723–726.

29. Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5472–5481.

30. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P et al. Review and meta-analysis on vitamin D recep-

tor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1170–1180.

31. Speer G, Dworak O, Cseh K et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphism correlates with erbB-2/HER-2 expression in human rectal cancer. *Oncology* 2000; 58: 242–247.

32. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 869–874.

33. Ochs-Balcom HM, Cicek MS, Thompson CL et al. Association of vitamin D receptor gene va-

riants, adiposity and colon cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1788–1793.

34. Köstner K, Denzer N, Müller CS et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res* 2009; 29: 3511–3536.

RNDr. Martin Pešta, Ph.D.

www.lfp.cuni.cz

e-mail: Martin.Pesta@lfp.cuni.cz

Doručeno do redakce: 29. 11. 2011

www.klinickaonkologie.cz