

# Polimorfizm genu *MDM2* a ryzyko wystąpienia raka endometrium

## *MDM2* gene polymorphism and endometrial cancer risk

Agnieszka Zając, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopausalny 2009; 5: 269-272

### Streszczenie

Rak błony śluzowej trzonu macicy to jeden z głównych problemów ginekologii onkologicznej okresu menopauzy. Brak badań przesiewowych dla tego nowotworu sprawia, że szczególnego znaczenia nabierają badania poszukujące genetycznych uwarunkowań tego raka. Na tym polu ważną rolę odgrywają badania dotyczące wpływu genu *MDM2* i jego polimorfizmu na ryzyko wystąpienia raka endometrium. Czy ich wyniki znajdą zastosowanie kliniczne, czas pokaże.

**Słowa kluczowe:** menopauza, rak endometrium, gen *MDM2*

### Summary

Endometrial carcinoma makes one of the main problems in gynecological oncology of the menopausal period. Lack of screening for this neoplasm is a reason for the importance of the studies occupied in genetic background of this carcinoma. In this context the searching for connection between *MDM2* gene, its polymorphism and the risk of endometrial carcinoma plays an important role. If its results have clinical importance, time will tell.

**Key words:** menopause, endometrial carcinoma, *MDM2* gene

### Rak endometrium

Rak błony śluzowej macicy jest 5. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u kobiet i dotyczy głównie kobiet w okresie pomenopausalnym – największą zachorowalność odnotowuje się po 60. roku życia. W grupie kobiet przed 40. rokiem życia stanowi on zaledwie ok. 5%. Ciekawa jest różna częstość jego występowania u różnych ras. Największą zapadalność obserwuje się u mieszkanki Ameryki Północnej i Europejki, najrzadziej zaś chorują przedstawicielki rasy żółtej i czarnej. Z częstszym występowaniem tego nowotworu kojarzony jest także wysoki status socjoekonomiczny [1].

Nie udało się dotychczas stworzyć badania skriningowego, które pozwoliłoby na wykrywanie raka endometrium we wczesnym, bezobjawowym okresie. Obecnie za rzeczywisty stan przedrakowy uważa się rozrost atypowy błony śluzowej macicy. Szczęśliwie proces przejścia od rozrostu prostego, przez rozrost atypowy, do raka trwa zazwyczaj wiele lat, co pozwala na jego wykrycie

i skuteczne leczenie. Dlatego też na obecnym etapie wiedzy głównym działaniem profilaktycznym pozostaje ściśła kontrola kobiet z grupy zwiększonego ryzyka, czyli *de facto* kobiet po menopauzie. Wykonywane u nich regularnie badanie USG narządów płciowych pozwala stwierdzić nieprawidłowy obraz błony śluzowej macicy – przede wszystkim zwiększoną grubość powyżej 4 mm, obecność płynu w jamie macicy, brak echa środkowego czy niejednorodną jego strukturę [2]. Jest to wskazanie do histopatologicznej diagnostyki endometrium. Najczęstszym objawem patologii błony śluzowej macicy jest jednak nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych. Każda kobieta zgłaszająca krwawienie/plamienie z dróg rodnych pojawiające się szczególnie powyżej 6 mies. od ostatniej miesiączki, w trakcie terapii hormonalnej, a także upławy o wyglądzie popłuczyn mięsnych powinna zostać poddana diagnostycznemu wyłyżeczkowaniu jamy macicy. Postępowanie takie sprawia, iż ok. 70% raków diagnozowanych jest w I stopniu zaawansowania klinicznego, co wiąże się z 70–90-procentowym przeżyciem 5-letnim [1].

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Zając, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Pomimo że rozrost atypowy uznaje się za stan przedrakowy, to jego obecność nie jest jednoznaczna z rozwojem raka. Obecnie uważa się, że nawet do 40% rozrostów ze średnią lub znaczną atypią ulegnie transformacji w raka endometrium [3]. Rozrosty endometrium powstają w wyniku długotrwałej stymulacji błony śluzowej macicy poprzez estrogeny pochodzenia zarówno endogenne, jak i egzogenne. Hiperestrogenizm endogeny jest charakterystyczny dla cykli bezowulacyjnych. Otyłość to kolejny czynnik ryzyka, gdyż tkanka tłuszczowa jest miejscem konwersji androstendionu do estronu i estradiolu. Zwiększa ona ryzyko raka endometrium o ok. 25% [4]. Ostatnio pojawiły się doniesienia o mogącym istnieć związku pomiędzy zwiększonym stężeniem triglicerydów, co często obserwuje się u osób otyłych, a większym ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej macicy [5]. Cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz choroby wątroby upośledzające degradację estrogenów powodują zwiększenie ich stężenia w surowicy [6]. Uważa się także, iż dieta bogata w tłuszcze zwierzęce predysponuje do wystąpienia nowotworu, co wiąże się nie tylko ze zwiększeniem stężenia estrogenów, ale również zmniejszonym stężeniem białka wiążącego hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHGB). Nie bez znaczenia jest także późniejsze wystąpienie menopauzy (po 52. roku życia), gdyż wydłuża to całkowity czas oddziaływania estrogenów na błonę śluzową macicy [7]. Hiperestrogenizm egzogeny to głównie terapia hormonalna wieku menopauzalnego. Dotyczy to nieprawidłowego dobrania dawki estrogenów i progestagenu z przewagą stężenia tych pierwszych. Uważa się, że zachorowalność na raka endometrium w tym przypadku wzrasta 2–12-krotnie po 2–3 latach przyjmowania hormonów, osiągając największe ryzyko po 10–15 latach [8, 9]. Większa dostępność do leczenia hormonalnego i bardziej kaloryczna dieta prowadząca do tzw. chorób cywilizacyjnych, jak otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, wyjaśniają związek pomiędzy częstszym występowaniem raka endometrium i zamożnością.

Fracjonowane wyłyczkowanie kanału szyjki i jamy macicy oraz biopsja endometrium pozwalają na uzyskanie materiału do oceny histopatologicznej i tym samym określenia patologii błony śluzowej macicy. Zabieg może być rozszerzony o histeroskopową ocenę endometrium, co umożliwi celowane pobranie materiału z miejsc podejrzanych [10]. Jest to szczególnie istotne przy małych, ograniczonych zmianach, które mogą zostać przeoczone przy rutynowej abrazji odbywającej się bez kontroli wzroku, oraz w przypadku powtarzających się krwawień z jamy macicy pomimo stosowanego leczenia farmakologicznego. Mimo że abrazja pozostaje najlepszą metodą wykrywania patologii błony śluzowej macicy, nie można uznać jej za badanie przesiewowe. Zaburzenia endometrium są wykrywane, gdy już zaistnieją. Idealną metodą byłaby możliwość wyodrębnienia grupy osób o zdecydowanie większym ryzyku zachorowania na dany nowo-

twór – w tym przypadku raka endometrium. Wdrożenie odpowiedniego postępowania w tej grupie mogłoby przynieść największą korzyść kliniczną.

## Geny a proces nowotworzenia

Obecnie naukowcy skupiają się na poznaniu zaburzeń molekularnych i cytogenetycznych zachodzących w komórce nowotworowej [11]. Szczególnie obiecujące wydają się badania dotyczące zaburzeń w genach i ich białkowych produktach, które biorą udział w regulacji cyklu komórkowego. W prawidłowym cyklu komórkowym występuje równowaga pomiędzy powstawaniem nowych komórek a śmiercią komórek uszkodzonych lub zużytych, co dzieje się na drodze apoptozy. Proces ten nadzorują trzy podstawowe grupy genów [12, 13]:

- **geny supresorowe**, które zapobiegają przekazywaniu zaburzeń genetycznych do komórek potomnych. Należy tu m.in. gen *p53*, który w momencie uszkodzenia nici DNA zahamowuje komórkę w fazie G1 cyklu komórkowego i uruchamia mechanizmy naprawcze. W przypadku zbyt dużego uszkodzenia uruchamia proces apoptozy;
- **protoonkogeny**, czyli geny proliferacyjne, które w zdrowych komórkach odpowiadają za ich wzrost i różnicowanie; należy do nich gen *MDM2*,
- **geny mutatorowe** kodujące białka, które rozpoznają i naprawiają lub wycinają uszkodzony fragment DNA.

Zaburzenie funkcji każdego z tych genów wpływa na cykl komórkowy, apoptozę i w konsekwencji może inicjować onkogenezę. Szczególnie istotne jest jednak upośledzenie funkcji genów supresorowych oraz aktywacja protoonkogenów. W wyniku uszkodzenia genu *p53* staje się możliwe przekazywanie uszkodzonego materiału genetycznego komórkom potomnym, a brak możliwości uruchomienia apoptozy czyni komórkę nieśmiertelną. Do utraty funkcji supresorowej *p53* dochodzi na drodze mutacji, degradacji pod wpływem niektórych wirusów [14], a także tworzenia nieaktywnych kompleksów pomiędzy białkiem *p53* a innymi białkami, m.in. białkiem *mdm2* [15], które jest jednocześnie protoonkogenem. Zmienione lub niewłaściwie aktywowane protoonkogeny stają się onkogenami odpowiedzialnymi za powstanie komórek nowotworowych. Aktywność pronowotworowa genu *MDM2* przejawia się w zwiększonej produkcji kodowanego przez niego białka, co zachodzi na drodze amplifikacji genu, jego zwiększonej transkrypcji lub translacji [16].

W zdrowej komórce białko *p53* i białko *mdm2* są ze sobą związane, tworząc nieczynny kompleks. Ulega on rozpadowi w przypadku uszkodzenia nici DNA, uwalniając czynne białko *p53*, które z jednej strony uaktywnia białko odpowiedzialne za zahamowanie cyklu komórkowego i naprawę DNA, z drugiej zaś aktywuje gen *MDM2*. Aktywny gen *MDM2* koduje zwiększoną ilość białka *mdm2*, które na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrot-

nego hamuje białko p53, pozwalając komórce powrócić do cyklu komórkowego. Przy zbyt dużym uszkodzeniu DNA białko p53 aktywuje proces apoptozy niezależnie od stężenia białka mdm2. W pewnych sytuacjach białko mdm2 może unieczynniać białko p53, znosząc jego właściwości supresorowe, co prowadzi do zainicjowania kancerogenezy. Dzieje się tak w sytuacji zwiększonej ekspresji genu *MDM2* [17].

### Gen *MDM2* a rak endometrium

Gen *MDM2* (*mouse double minute*) jest zlokalizowany na chromosomie 12q13-14. Niedawne badania pokazują, że polimorfizm w obrębie promotora genu *MDM2* dotyczący 309 nukleotydu, określane jako SNP 309, odpowiada za zwiększoną ekspresję białka mdm2. Polimorfizm dotyczy zastąpienia tyminy guaniną. Prowadzone obecnie badania wykazują związek pomiędzy posiadaniem allele G-G a zwiększonym ryzykiem wystąpienia niektórych nowotworów złośliwych u człowieka. Potwierdza to praca Ueda i wsp. [18], w której oceniano ryzyko wystąpienia raka endometrium, jajnika i szyjki macicy u nosicieli allele G-G w porównaniu z nosicielami alleli T-T i T-G. Porównując grupę kobiet chorych i zdrowych, badacze wykazali, że jedynie w przypadku endometrium istnieje istotna statystycznie zależność między obecnością homozygoty G-G a rakiem. Do podobnych wniosków doszli Terry i wsp. [19], którzy wykorzystując materiał z badań *Nurses' Health Study* oraz *Women's Health Study* i zawężając grupę do rasy kaukaskiej, szacowali częstość występowania poszczególnych alleli w badanej grupie i ich ewentualny związek z ryzykiem wystąpienia raka błony śluzowej macicy. Wykazali oni, iż kobiety będące nosicielkami allele G-G stanowiły grupę o podwyższonym ryzyku, podczas gdy forma heterozygotyczna genu nie wiązała się ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka. W pracy tej przedstawiono także wyniki badań związku pomiędzy wiekiem pacjentek w chwili ustalenia rozpoznania a genotypem – nie odnotowano żadnej zależności. Kolejną pracą potwierdzającą związek pomiędzy nosicielstwem homozygotycznej formy SNP 309 *MDM2* a zwiększonym ryzykiem raka endometrium jest praca pod kierownictwem Walsha i wsp. [20]. Porównano grupę 73 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem błony śluzowej macicy z grupą 79 zdrowych kobiet, uzyskując 25-procentową częstość występowania allele G-G w grupie kobiet chorych na raka w stosunku do 11-procentowej w grupie kontrolnej. Również tutaj nie stwierdzono zależności pomiędzy badanym genotypem a wiekiem chorych, rodzajem histologicznym raka i jego zaawansowaniem. Ashton i Proietto [21] z kolei badali nie tylko związek polimorfizmu SNP 309, ale też polimorfizmów białka p53 z ryzykiem zachorowania na raka endometrium. Zależności takiej nie stwierdzili, zauważyli jednak, że współistnienie ww. polimorfizmów wiąże się z więk-

szym stopniem zaawansowania raka. W badaniu prowadzonym pod kierownictwem Jeczena [22] oceniano rokowanie na podstawie zwiększonej ekspresji białka p53 i białka mdm2. Wykazano, że tylko zwiększona ekspresja p53 jest niezależnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z krótkim przeżyciem. Także współistnienie zwiększonej ekspresji obu białek skraca czas przeżycia, podczas gdy wzrost ekspresji mdm2 nie ma znaczenia rokowniczego.

Kolejną grupę stanowią badania, w których szukano ewentualnego związku pomiędzy zwiększoną ekspresją białek p53 i mdm2 a typem raka. Buchynska i wsp. [23] na podstawie uzyskanych wyników sugerują związek pomiędzy współistnieniem podwyższonej ekspresji p53 i jednocześnie obniżonej ekspresji mdm2 a występowaniem raków o niskim zróżnicowaniu. Ambros i wsp. [24] w swojej pracy piszą o zdecydowanie częstszym występowaniu zwiększonej ekspresji p53, co często, aczkolwiek nie zawsze, wiąże się z mutacjami genu p53 w rakach surowicznych i współistnieniu zwiększonej ekspresji p53 i mdm2 w rakach endometrioidalnych. Do podobnych wniosków doszli już wcześniej Soslow i wsp., którzy stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy mutacjami genu p53 a rakami surowicznymi oraz zwiększoną ekspresją białka mdm2 i rakami endometrioidalnymi [25]. Obserwacje te mogłyby wskazywać na istotną rolę, jaką odgrywa białko mdm2 w wiązaniu p53, prowadząc do kumulacji uszkodzonego DNA i uniemożliwiając jego naprawę w przypadku raka endometrioidalnego. Wymaga to jednak dalszych badań prowadzonych z udziałem dużo większych grup.

### Podsumowanie

W ostatnim czasie ukazało się wiele prac dotyczących polimorfizmu genu *MDM2* SNP 309 oraz jego ewentualnego związku ze wzrostem częstości występowania różnych nowotworów u człowieka, co tłumaczy się zaburzeniem kontroli cyklu komórkowego, m.in. poprzez upośledzenie czynności białka p53. Najliczniejsza grupa badań dotychczas przeprowadzonych dotyczy raka płuc, raka gruczołu sutkowego oraz nowotworów złośliwych układu moczowego [26–28]. Przeprowadzono także kilka badań dotyczących raka narządów płciowych u kobiet, w tym raka endometrium, jednak jest ich zbyt mało i obejmują zbyt małe grupy chorych, aby można było na tym etapie stanu wiedzy wyciągać daleko idące wnioski. Niemniej uzyskane dotychczas wyniki wydają się obiecujące i zachęcają do dalszych, pogłębionych badań.

### Piśmiennictwo

1. Coppleson M. *Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone 1992; 1: 32.
2. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding

- and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 401-8.
3. Sorosky JL. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 436-47.
  4. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 1-16.
  5. Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Engh M, Eskild A. Serum lipids and endometrial cancer risk: results from the HUNT-II study. *Int J Cancer* 2009; 124: 2938-41.
  6. Iketani H, Itou T, Tomioka N, et al. Clinico-pathological study and appraisal of treatment for endometrial cancer at the Ehime University Hospital. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1987; 39: 339-46.
  7. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 667-71.
  8. Gray LA Sr, Christopherson WM, Hoover RN. Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 1977; 32: 619-21.
  9. Hulka BS, Fowler WC Jr, Kaufman DG, et al. Estrogen and endometrial cancer: cases and two control groups from North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 92-101.
  10. Pertyński T, Stachowiak G, Stetkiewicz T. Rola ginekologa w okresie przedmenopauzalnym. *Prze Menopauz* 2007; 2: 63-9.
  11. Graziano SL. Non-small cell lung cancer: clinical value of new biological predictors. *Lung Cancer* 1997; 17 (Suppl 1): S37-58.
  12. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2000; 202-28.
  13. Schafer KA. The cell cycle: a review. *Vet Pathol* 1998; 35: 461-78.
  14. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999; 187: 112-26.
  15. Piette J, Neel H, Maréchal V. Mdm2: keeping p53 under control. *Oncogene* 1997; 15: 1001-10.
  16. Wiethage T, Voss B, Müller KM. Detection of MDM2-*proto-oncogene* in paraffin embedded human bronchial epithelium. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120: 252-5.
  17. Hu W, Feng Z, Ma L, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene disrupts the oscillation of p53 and MDM2 levels in cells. *Cancer Res* 2007; 67: 2757-65.
  18. Ueda M, Yamamoto M, Nunobiki O, et al. Murine double-minute 2 homolog single nucleotide polymorphism 309 and the risk of gynecologic cancer. *Hum Cell* 2009; 22: 49-54.
  19. Terry K, McGrath M, Lee IM, et al. MDM2 SNP309 is associated with endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 983-6.
  20. Walsh CS, Miller CW, Karlan BY, Koeffler HP. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene and sporadic endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 660-4.
  21. Ashton KA, Proietto A, Otton G, et al. Polymorphisms in TP53 and MDM2 combined are associated with high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 109-14.
  22. Jeczen R, Skomra D, Cybulski M, et al. P53/MDM2 overexpression in metastatic endometrial cancer: correlation with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 503-11.
  23. Buchynska LG, Nesina IP, Kashuba EV. Different trends of p53, MDM2 and p14 ARF expression patterns in endometrial adenocarcinomas versus hyperplasia. *Exp Oncol* 2007; 29: 287-94.
  24. Ambros RA, Sheehan CE, Kallakury BV, et al. MDM2 and p53 protein expression in the histologic subtypes of endometrial carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 1165-9.
  25. Soslow RA, Shen PU, Chung MH, Isacson C. Distinctive p53 and mdm2 immunohistochemical expression profiles suggest different pathogenetic pathways in poorly differentiated endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 129-34.
  26. Boersma BJ, Howe TM, Goodman JE, et al. Association of breast cancer outcome with status of p53 and MDM2 SNP309. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 911-9.
  27. Gui XH, Qiu LX, Zhang HF, et al. MDM2 309 T/G polymorphism is associated with lung cancer risk among Asians. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2023-6.
  28. Onat OE, Tez M, Özçelik T, Törüner GA. MDM2 T309G polymorphism is associated with bladder cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 3473-5.