

Znaczenie mechanizmu naprawy DNA błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR) w raku piersi

The significance of DNA mismatch repair (MMR) in breast cancer

Hanna Romanowicz¹, Beata Smolarz¹, Tomasz Fiks¹, Andrzej Kulig¹, Ireneusz Połać², Anna Sobczuk², Tomasz Pertyński²

¹Pracownia Biologii Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kulig

²Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 2: 95–100

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia funkcjonowania genów systemu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (*mismatch repair* – MMR) powodują błędy w replikacji przejawiające się niestabilnością markerów mikrosatelitarnych (MSI). Badania wskazują, że rak piersi może być związany z mutacjami w genach systemu naprawczego, takich jak *MSH2*, *MSH3*, *MSH4*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *PMS1* i *MUTYH*.

Cel pracy: W pracy przedstawiono przegląd badań dotyczących analizy mechanizmu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u chorych na raka piersi.

Wnioski: Badania sugerują, że niestabilność mikrosatelitarna może być czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi u osób z rodzin HNPCC (*Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*) z wysoką częstością zarówno tego nowotworu, jak i sporadycznego raka piersi.

Słowa kluczowe: MMR, naprawa DNA, rak piersi.

Summary

Background: Microsatellite instability (MSI) is due to defective DNA mismatch repair. Defects in DNA mismatch-repair (MMR) genes lead to replication errors revealed as instability in microsatellite markers. Studies have shown that breast cancer may be associated with mutations in mismatch repair genes, such as *MSH2*, *MSH3*, *MSH4*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *PMS1* and *MUTYH*.

Aim: Results from studies that assayed MMR in sporadic breast cancer are reviewed.

Conclusion: Several data suggest that microsatellite instability seems to be a risk factor for breast cancer in subjects belonging to HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) families with high incidence of this cancer and sporadic breast cancer.

Key words: MMR, DNA repair, breast cancer.

Wstęp

Od kilkadziesiąt lat obserwowany jest w Polsce wzrost zachorowalności na raka piersi. Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Postęp osiągnięty w badaniach nad rakiem piersi jest nadal niewielki w stosunku do skali problemu, jaki on stanowi. Jak do tej pory nie sprecyzowano konkretnego czynnika przyczynowego powstawania i rozwoju tego nowotworu.

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem i drugą co do częstości przyczyną zgonu kobiet w Stanach Zjednoczonych [1].

W Europie w 2004 r. zanotowano 371 000 nowych przypadków zachorowania na raka piersi i 129 900 zgonów.

W Polsce notuje się prawie 10 000 nowych przypadków zachorowań rocznie. Oznacza to, że każdego roku na raka piersi zachoruje 30 kobiet na 100 000. Umieralność na raka piersi rośnie w tempie 1,6% rocznie, ponieważ wykrywany jest zbyt późno. Tylko

Adres do korespondencji:

Hanna Romanowicz, Pracownia Biologii Molekularnej, Zakład Patomorfologii Klinicznej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: +48 42 271 12 80, faks: +48 42 271 14 21

w 20% przypadków chorobę rozpoznaje się we wczesnym stadium zaawansowania, gdy szanse na wyleczenie są bardzo duże. Wśród wszystkich nieleczonych kobiet z rakiem gruczołu piersiowego 10 lat przeżywa 5%. Szansa leczonej pacjentki na przeżycie następnych 5 lub 10 lat bez postępu lub wznowienia procesu chorobowego jest uzależniona od stopnia zaawansowania schorzenia przy rozpoczęciu leczenia. Średni wskaźnik 10-letnich przeżyć dla wszystkich stopni zaawansowania wynosi ok. 40% [2].

W Polsce nowotwory złośliwe zajmują drugie miejsce jako przyczyna zgonów po chorobach krążenia, a najczęściej występującym nowotworem u kobiet w 2004 r. był rak piersi, który stanowił 20,5% (ponad 12 tys. przypadków) wszystkich nowo rozpoznanych nowotworów; jednocześnie był najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej (12,7%) [3].

Wiedza o przyczynach raka piersi może znacznie zwiększyć szansę uniknięcia tej choroby przez podejmowanie odpowiednich decyzji klinicznych. Nie wszyscy ludzie w jednakowy sposób są zagrożeni zachorowaniem na raka, w tym także na raka piersi. Na większą lub mniejszą podatność na tę chorobę ma wpływ wiele czynników.

Czynniki ryzyka raka piersi

Dotychczas nie sprecyzowano konkretnego czynnika przyczynowego powstawania i rozwoju raka piersi. Istnieje wiele czynników mogących zwiększać w różnym stopniu zagrożenie wystąpienia raka piersi [4, 5].

Należą do nich:

1. Położenie geograficzne

Rak piersi najczęściej występuje w krajach zachodnich, zaś dużo rzadziej w Azji i Afryce. Na raka piersi chorują zwykle białe kobiety żyjące w dosyć chłodnym klimacie w krajach wysoko rozwiniętych, co jest uzależnione od wpływu takich czynników, jak rasa, klimat, sposób odżywiania, rodzaje przebytych chorób, kultura i styl życia, sposób planowania rodziny, wiek zajścia w pierwszą ciążę, liczba dzieci, popularność karmienia piersią itp. Kobiety rasy czarnej czy żółtej chorują rzadziej.

2. Wiek

Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta wraz z wiekiem po 35. r.ż., a najwięcej zachorowań występuje pomiędzy 50. a 70. r.ż. Wraz z wiekiem kobieta jest bardziej narażona na wpływ różnych czynników ryzyka lub na jednoczesne „wyzwolenie” się kilku czynników ryzyka choroby (rasa, klimat, dieta, styl życia, metody planowania rodziny, elementy kulturowe itp.), które mogą wzmacniać istniejące predyspozycje genetyczne. Bardziej narażone są kobiety, u których krewnych pierwszego stopnia (matka, siostra) występował rak piersi, szczególnie gdy zachorowanie wystąpiło w okresie przed przekwitaniem.

3. Czynniki genetyczne

Rak piersi uwarunkowany genetycznie stanowi do 10% wszystkich jego postaci i najczęściej jest wynikiem mutacji genów: *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *ATM* [6–9]. Im więcej chorych jest w rodzinie i im bliższy stopień pokrewieństwa z nimi, tym większe ryzyko zachorowania na raka. Ryzyko wzrasta, gdy nowotwory te występują zarówno u matki, jak i u siostry przed 35. r.ż. [1]. U kobiet, których matki zachorowały na obustronny rak piersi, ryzyko wystąpienia nowotworu wynosi 50%. Rak piersi często występuje w przebiegu kilku uwarunkowanych dziedzicznie zespołów:

- dziedziczny rak piersi – *site specific*,
- zespół rak piersi – rak jajnika,
- zespół Li-Fraumeni,
- zespół Lynch II,
- choroba Cowdena,
- zespół Peutz-Jaegersa,
- ataksja – teleangiektazja,
- zespół Klinefeltera.

4. Promieniowanie jonizujące

Duże dawki promieniowania mogą być przyczyną rozwoju raka piersi. Na przykład u kobiet mieszkających w Hiroszynie lub Nagasaki, które w czasie wybuchu otrzymały wysoką dawkę promieniowania, nowotwór piersi rozwija się znacznie częściej. Również u kobiet, które otrzymywały w przeszłości duże dawki promieni rentgenowskich podczas wykonywania zdjęć radiologicznych, rak sutka rozwija się znacznie częściej, dlatego zaleca się ochronę przed zbędnymi dawkami promieniowania radioaktywnego. Nadmierna ekspozycja kilkunastoletnich dziewcząt na promieniowanie jonizujące dwukrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi [9]. Wpływ ekspozycji na promieniowanie jonizujące w czasie mammografii u kobiet przed 50. r.ż. pozostaje niepewny. Szacuje się, że w następstwie badań radiologicznych powstaje mniej niż 1% zachorowań na ten nowotwór [9].

5. Aborcja i poronienia

Ryzyko zachorowania na raka piersi jest znacznie wyższe u kobiet, które poddały się chociaż jeden raz zabiegowi przerwania ciąży.

6. Karmienie piersią

Karmienie piersią chroni kobietę przed rozwojem raka piersi. Nawet stosunkowo krótki okres karmienia piersią daje pewną ochronę. Specjaliści zalecają młodym mamom karmienie piersią choćby przez kilka tygodni dla zmniejszenia ryzyka zachorowania w przyszłości na raka piersi.

7. Alkohol

Nadmierne spożycie alkoholu przez dłuższy czas zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi w wyniku zaburzenia metabolizmu estrogenów w wątrobie, gdzie zarówno estrogeny, jak i alkohol ulegają metabolizmowi. Przy nadmiernym spożyciu alkoholu

wątroba traci zdolności do metabolizowania estrogenów, prowadząc do podwyższenia poziomu tego hormonu we krwi, co zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi. Alkohol spożywany z umiarem nie stanowi większego ryzyka.

8. **Płęć**
Rak piersi u kobiet występuje stukrotnie częściej niż u mężczyzn.
9. **Czynniki hormonalne endogenne**
Większe ryzyko rozwoju raka piersi występuje: a) u kobiet, u których pierwsza miesiączka wystąpiła przed 12. r.ż.; b) u kobiet, u których klimakterium wystąpiło po 55. r.ż.; c) u kobiet, które nie rodziły; d) u kobiet, które urodziły po raz pierwszy po 30. r.ż. [6].
10. **Dieta**
Podejrzewa się, że jednym z czynników zwiększającym ryzyko raka piersi może być duża zawartość tłuszczu w pożywieniu. Inne koncepcje wskazują raczej na związek zachorowania na raka piersi z otyłością, a nie udziałem tłuszczu w diecie. Nie ma przekonujących dowodów epidemiologicznych, że redukcja ilości tłuszczów w pożywieniu zmniejsza istotnie ryzyko zachorowania na raka piersi [5]. Bardziej zgodne są wyniki badań epidemiologicznych dotyczące ochronnej roli substancji zawartych w warzywach: β -karotenu, witaminy C i błonnika.
11. **Otyłość**
Otyłość zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi. U osób takich trudniejsze jest wykrywanie zmian w piersiach, a komórki tłuszczowe wytwarzają dodatkowe estrogeny, zwiększając ekspozycję na te hormony. Większe ryzyko występuje u kobiet w okresie menopauzalnym, gdy zmienia się w ich organizmie rozkład tkanki tłuszczowej [5].
12. **Czynniki hormonalne egzogenne**
Hormonalne środki antykoncepcyjne – Uważa się, że doustne tabletki antykoncepcyjne (zawierające głównie estrogeny), jeśli w ogóle mają jakiś związek z rakiem piersi, to być może działają jako czynnik ułatwiający i przyspieszający rozwój choroby, która już wystąpiła, a nie jako czynnik powodujący mutacje genetyczne i wywołujący chorobę [6]. Uważa się, że tabletki składające się tylko z progesteronu nie zwiększają ryzyka wystąpienia raka piersi. Tabletki mogą nieznacznie zwiększać ryzyko choroby u kobiet genetycznie obciążonych lub u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne przez co najmniej 8 lat do zajścia w pierwszą ciążę. Uważa się, że preparaty zawierające jedynie progesteron nie wpływają na ryzyko wystąpienia raka piersi, natomiast preparaty zawierające zarówno progesteron, jak i estrogeny mogą mieć wpływ na powstanie tego nowotworu. Ryzyko wzrasta u kobiet przyjmujących środki hormonalne dłużej niż 8 lat [7].

Hormonoterapia zastępcza (HTZ) – Stosowanie HTZ w okresie przekwitania zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi o ok. 6%, a przy okresie stosowania ponad 10 lat ryzyko wzrasta do 30% [8]. Ryzyko zachorowania na raka piersi dotyczy głównie kobiet z grupy wysokiego ryzyka, np. obciążonych genetycznie. Hormonalna terapia zastępcza chroni natomiast przed nowotworem płuc, jelita grubego, jajników oraz szyjki macicy (preparaty zawierające wyłącznie estrogeny zwiększają ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy) oraz przed chorobą niedokrwienną serca [8].

13. **Choroby piersi z proliferacją**
Ryzyko wzrasta w przypadku stwierdzenia zmian rozrostowych, takich jak hiperplazja atypowa lub rak zrazikowy (*lobular carcinoma in situ* – LCIS). Rozrost wewnątrzprzewodowy z atypią jest uważany za stan przedrakowy. Należy pamiętać jednak o tym, że u 75% kobiet nie występują żadne znane czynniki ryzyka.
14. **Rak macicy i jajników**
U kobiet z tymi nowotworami ryzyko zachorowania na raka piersi jest dwa razy większe niż w całej populacji kobiet.
15. **Rak drugiego sutka**
U kobiet po leczeniu raka piersi ryzyko powstania raka w drugim sutku wzrasta co roku o 1%.
W piersi występują oprócz nowotworów pochodzenia nabłonkowego – raków – także inne nowotwory złośliwe, takie jak nowotwory pochodzenia mezenchymalnego i chłoniaki (ziarnicze i niezziarnicze) oraz włókniakomięsak. Jednakże najczęściej lekarze mają do czynienia z rakami, których podział przedstawiono poniżej.

Naprawa DNA

Geny systemu naprawy uszkodzeń DNA odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu integracji genomu i sterują naprawą DNA zmienionego w wyniku mutacji. Bez nich komórki gromadziłyby błędy, które w krótkim czasie uniemożliwiłyby przeżycie komórki. Prawidłowa naprawa DNA zapewnia utrzymanie integralności genomu i pełni kluczową funkcję w jego ochronie przed działaniem czynników kancerogennych. Polimorfizm genów naprawczych może wpływać na różnice w sprawności usuwania uszkodzeń materiału genetycznego, a tym samym kształtować indywidualną podatność na rozwój choroby nowotworowej [10].

Powstające w wyniku oddziaływania czynników uszkadzających oraz błędów replikacji zmiany DNA mogą mieć dla komórki poważne konsekwencje. By możliwe było jej przetrwanie, konieczne jest istnienie systemów naprawy DNA, usuwających uszkodzenia i zmniejszających częstość mutacji. Systemy te wykazują dużą specyficzność substratową i specjalizację. Należą do nich: szlak naprawy przez bezpośrednią rewersję uszkodzenia,

wycinanie zasad azotowych, wycinanie nukleotydów, naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych, naprawa przez rekombinację. W usuwanie uszkodzeń DNA zaangażowanych jest przynajmniej 130 białek [11].

Zmiany w kodujących je genach mogą prowadzić do zwiększenia ogólnej częstości mutacji, rozwoju nowotworów i innych poważnych chorób, w tym dziedzicznych.

Naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (*mismatch repair* – MMR) usuwa głównie błędy powstałe w trakcie replikacji DNA i niewłaściwe pary zasad tworzące się w wyniku rekombinacji DNA oraz spontanicznej lub indukowanej deaminacji, utleniania bądź metylacji zasad azotowych [12].

System ten naprawia więc niektóre błędne sparowania zasad azotowych zmodyfikowanych przez czynniki chemiczne, np. O₆ metyloguaniny, addukty epoksydowej pochodnej benzo[*a*]pirenu i 8 oksoguaniny [13].

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu stabilności genomu, stąd jego defekty prowadzą do poważnych schorzeń, np. dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego i innych nowotworów, w tym raka piersi [13–16].

Rozpoznanie błędnego sparowania zasad azotowych

Rozpoznanie błędnego sparowania zasad dokonują kompleksy białkowe MutS α i MutS β , zdolne do wiązania się z uszkodzeniem. Kompleks MutS α składa się z homologów bakteryjnego białka MutS: MSH2 i MSH6 (znanego także jako GTBP, *GT binding protein*). MutS β natomiast złożony jest z MSH2 i MSH3. W zależności od tego, czy heterodimer zawiera MSH6 czy MSH3, ma on odmienną specyficzność substratową – MutS α wiąże się z DNA zawierającym błędnie sparowane zasady azotowe i jednonukleotydowe wypętlania powstałe w wyniku insercji/delecji, podczas gdy MutS β rozpoznaje wypętlania obejmujące dwa lub więcej nukleotydów [17].

MutS α łączy się również z DNA zawierającym wypętlania powstałe w wyniku „poślizgu” polimerazy podczas replikacji, głównie fragmentów z powtórzeniami wprost. MutS α szczególnie specyficznie rozpoznaje takie wypętlania w obrębie sekwencji (CA)*n* i (G)*n*. Stwierdzono istnienie również trzeciego heterodimeru, składającego się z homologów MutS *Escherichia coli*: MSH4 MSH5, jest on jednak aktywny specyficznie podczas mejozy [18].

Nie jest jasne, w jaki sposób u eukariontów następuje rozpoznanie, która nić w obrębie niesparowania zawiera właściwą zasadę azotową. U *Escherichia coli* umożliwiają je różnice w stopniu metylacji nici rodzicielskiej i potomnej. Bakteryjna metylaza Dam przyłącza grupy metylowe

do N6 adeniny w sekwencji 5' GATC 3' nici DNA już po replikacji, co pozwala systemowi MMR na odróżnienie jej od prawdopodobnie prawidłowej, w pełni zmetylowanej nici rodzicielskiej U eukariontów, w tym u człowieka, nić potomna jest przypuszczalnie odróżniana od rodzicielskiej dzięki występowaniu w niej jednoniciowych pęknięć powstałych podczas powielania, które nie ulegają natychmiastowej ligacji. Pęknięcia te i miejsca uszkodzenia mogą być od siebie znacznie oddalone, jednak istnieje prawdopodobnie mechanizm zapewniający ich łączne rozpoznawanie przez MMR. MSH2 i MSH6 mają domeny wiążące ATP/ADP, więc przypuszczalnie MutS α wykorzystuje energię uzyskaną z hydrolizy adenosynotrifosforanu (ATP) do przemieszczania wzdłuż cząsteczki DNA od miejsca niewłaściwego sparowania do jednoniciowego pęknięcia, gdzie być może rozpoczyna się kolejny etap naprawy [19].

Odróżnianie nici rodzicielskiej i potomnej może również następować, podobnie jak u prokariotów, na podstawie różnic w stopniu ich metylacji. W tym przypadku nić przypuszczalnie uszkodzoną cechuje metylacja wysp CpG, rozpoznawana przez białko MED1. Może się ono wiązać z odcinkiem zawierającym zmetylowane wyspy CpG, ponadto może oddziaływać z białkiem MMR – MLH1.

Wycięcie błędnego sparowania i synteza naprawcza

Po związaniu z uszkodzeniem MutS α łączy się z kompleksem MutL α , składającym się z homologów bakteryjnego białka MutL: MLH1 i PMS2. U *E. coli* zadaniem MutL jest aktywacja endonukleazy MutH. MutL α eukariontów ma natomiast zdolność oddziaływania między innymi z MutS α , MutS β i PCNA, więc prawdopodobnie uczestniczy w rekrutacji i oddziaływaniach czynników odpowiedzialnych za rozpoznanie uszkodzenia, wybór nici potomnej, wycięcie uszkodzenia i syntezę naprawczą. System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u ludzi może zachodzić zarówno w kierunku 5'→3', jak i 3'→5'. Usunięcie nici zawierającej błędne sparowanie zachodzi głównie z udziałem egzonukleazy I (Exo1), działającej w kierunku 5'→3', zdolnej do interakcji z MSH2 i MLH1 [20].

Za aktywność 3'→5' prawdopodobnie odpowiedzialne są domeny o cechach egzonukleaz korektorskich polimeraz δ i ϵ .

Ostatni etap MMR stanowi synteza naprawcza, prowadzona przez polimerazę DNA δ (prawdopodobnie również ϵ) przy udziale PCNA. Ligacji nowo powstałego fragmentu nici z cząsteczką wyjściową dokonuje ligaza DNA I.

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych w raku piersi

Niestabilność mikrosatelitarna (MIN) i mutacje genów mutatorowych (*MLH1*, *MSH2*, *PMS1*, *PMS2*) w nowotworach piersi są nadal kwestią kontrowersyjną [13, 21, 22].

W sporadycznych rakach piersi mutacje genów MMR, w tym także *hMLH1* są stosunkowo rzadkie i nie odgrywają znaczącej roli w procesie transformacji nowotworowej tego narządu [23–26].

Do odmiennych wniosków skłaniają wyniki badań nad utratą heterozygotyczności w genie *hMLH1* w sporadycznych rakach piersi [27, 28].

Zmienność ekspresji *hMLH1* zarówno na poziomie genu, jak i białka oraz istnienie mutacji w genie *hMLH1* wykazano również w badaniach prowadzonych na liniach komórkowych oraz obejmujących rodzinne nowotwory piersi kobiet [29].

Mutacje genu *hMLH1* i *hMLH2* przyczyniają się do wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwory związane z HNPCC (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) typu II, do których zaliczane są nowotwory żołądka, jelita grubego, miedniczek nerkowych, moczowodu, jajnika, a także błony śluzowej trzonu macicy [30].

Prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwór endometrium na skutek mutacji genów MMR szacuje się na 20% przed 50. i 60% przed 70. r.ż. Mutacje tych genów są także związane z procesem transformacji nowotworowej jajnika. Na raka jajnika związanego z HNPCC choruje 12% kobiet przed 70. r.ż. Udział genu *hMLH1* w kancerogenezie zespołu HNPCC II jest bezsporny, natomiast jego związek z rakiem piersi nie jest jednoznaczny [31, 32].

Wyniki badań nad rakiem piersi związanym z zespołem HNPCC, które zostały przeprowadzone przy zastosowaniu techniki PCR-SSCP oraz analizy sekwencyjnej, wskazują na wyższą częstość występowania mutacji w genie *MHL1* niż ma to miejsce w sporadycznych rakach tego narządu. Sugeruje się, że rak piersi rozpatrywany może być jako integralny rak zespołu HNPCC lub jako wynik dziedziczenia mutacji w genach systemu MMR.

Badania dotyczące polimorfizmów genów MMR wykazały, że polimorfizm Leu844Pro w genie *MLH3* obniża ryzyko rozwoju raka piersi. Obserwowano zmniejszenie ryzyka tego nowotworu w przypadku obecności homozygot MSH6 Gly39Glu i heterozygot polimorfizmu Ala1045Thr MSH3, a wzrost ryzyka w przypadku obecności MSH4 Ala97Thr/MLH3 Leu844Pro [13].

Polimorfizm genu *hMSH2* może zwiększać ryzyko wystąpienia raka jelita grubego [33] i żołądka oraz chłoniaków i białaczek. Wariant Gly polimorfizmu Gly322-Asp tego genu może znacznie podwyższać ryzyko wystąpienia raka piersi [34].

Nie wiadomo, jakie implikacje funkcjonalne ma ten polimorfizm. Glicyna, odpowiadająca 322 kodonowi i powszechnemu allelowi w populacji ogólnej, jest aminokwasem neutralnym i hydrofobowym, natomiast asparagina jest naładowana ujemnie i hydrofilowa. Inny polimorfizm genu *hMSH2*, Asn127Ser, daje zamiast neutralnego elektrycznie kwasu asparaginowego na hydrofilową serynę, która wykazuje silną reaktywność ze względu na obecność grup hydrofilowych w jej strukturze. Obydwa

zatem polimorfizmy *hMSH2* mogą wprowadzać zmiany w strukturze kodowanego przez niego białka, prowadząc do poważnych zaburzeń w jego funkcjonowaniu.

Większość mutacji typu inaktywacji w genie *hMSH2* prowadzi do braku ekspresji lub ekspresji skróconego białka, które nie jest wykrywane przez przeciwciała używane rutynowo. Jednakże z drugiej strony ekspresja *hMSH2* jest zwiększona w tych typach raków, w których nie stwierdza się inaktywujących mutacji w genie *hMSH2*. Jednakże mechanizm leżący u podstaw zwiększonego stężenia białka MSH nie jest w pełni poznany.

Podsumowanie

W ostatnich latach dokonano się znaczny postęp w poznaniu mechanizmów naprawy DNA. Dzięki możliwości szybkiego sekwencjonowania oraz analizy sekwencji DNA pochodzących od różnych organizmów stało się możliwe wykrycie i poznanie struktury oraz funkcji wielu białek systemu naprawy ssaków. Wiedza o tych procesach, ich regulacji oraz o różnych czynnikach wpływających na ich aktywność i wydajność pozwoli w przyszłości na skuteczniejsze zapobieganie wielu chorobom związanym z niedostateczną naprawą uszkodzeń DNA, prowadzącą w konsekwencji do mutacji, niestabilności genomu oraz chorób nowotworowych. Z drugiej strony mutacje związane z genami naprawy, zwłaszcza ich wielokrotnienie w komórkach rakowych, przyczyniają się do nieskuteczności chemioterapii nowotworów. Pogłębienie wiedzy o funkcjonowaniu systemów naprawy DNA u człowieka może pozwolić na opracowanie nowych leków przeciwnowotworowych, a zwłaszcza inhibitorów enzymów naprawy odpowiedzialnych za oporność niektórych rodzajów nowotworów na leczenie.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5. IARC Press, Lyon 2004.
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006.
3. Didkowska J, Wojciechowska U. Epidemiologia nowotworów złośliwych piersi w Polsce. Nowotwory 2007; 57: 15-6.
4. Meyer T, Hart IR. Mechanism of tumor metastasis. Eur J Cancer 2002; 34: 214-21.
5. Domagała W. Klasyczne i nowe czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku sutka u kobiet. Nowotwory 1996; 46: 669-90.
6. Fuqua SA, Cui Y. Targeting the estrogen receptor in clinical breast cancer. Breast Dis 2009; 3: 3-11.
7. Trauernicht AM, Boyer TG. BRCA1 and estrogen signaling in breast cancer. Breast Dis 2009; 18: 11-20.
8. Klauber-Demore N. Tumor biology of breast cancer in young women. Breast Dis 2009; 23: 9-15.
9. Liu C, Zhang H, Shuang C, et al. Alternations of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications. Med Oncol 2009; 6: 56-9.
10. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphism in DNA repair genes and associations with cancer risk. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2002; 11: 1513-30.
11. Ronen A, Glickman BW. Human DNA repair genes. Environ Mol Mutagen 2001; 37: 241-83.

12. Modrich P, Lahue R. Mismatch repair in replication fidelity, genetic recombination, and cancer biology. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 101-33.
13. Conde J, Silva SN, Azevedo AP, et al. Association of common variants in mismatch repair genes and breast cancer susceptibility: a multigene study. *BMC Cancer* 2009; 25: 344.
14. Goel A, Xicola RM, Nguyen TP, et al. Aberrant DNA methylation in hereditary non-polyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. *Gastroenterology* 2010 Jan 23. [Epub ahead of print].
15. Coolbaugh-Murphy MI, Xu JP, Ramagli LS, et al. Microsatellite instability in the peripheral blood leukocytes of HNPCC patients. *Hum Mutat* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print].
16. Martin L, Coffey M, Lawler M, et al. DNA mismatch repair and the transition to hormone independence in breast and prostate cancer. *Cancer Lett* 2010; 291: 142-9.
17. Genschel J, Littman SJ, Drummond JT, Modrich P. Isolation of MutSbeta from human cells and comparison of the mismatch repair specificities of MutSbeta and MutSalpha. *J Biol Chem* 1998; 273: 19895-901.
18. Buermeyer A, Deschenes S, Baker S, Liskay R. Mammalian DNA mismatch repair. *Ann Rev Genet* 1999; 33: 533-64.
19. Blackwell LJ, Bjornson KP, Allen DJ, Modrich P. Distinct MutS DNA-binding modes that are differentially modulated by ATP binding and hydrolysis. *J Biol Chem* 2001; 276: 34339-47.
20. Jager AC, Rasmussen M, Bisgaard HC, et al. HNPCC mutations in the human DNA mismatch repair gene hMLH1 influence assembly of hMutL-alpha and hMLH1-hEXO1 complexes. *Oncogene* 2001; 20: 3590-5.
21. Siah SP, Quinn DM, Bennett GD, et al. Microsatellite instability markers in breast cancer: a review and study showing MSI was not detected at 'BAT 25' and 'BAT 26' microsatellite markers in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 135-42.
22. Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 118-27.
23. Adem C, Soderberg CL, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in hereditary and sporadic breast cancers. *Int J Cancer* 2003; 20: 580-2.
24. Osin P, Lu YJ, Stone J, et al. Distinct genetic and epigenetic changes in medullary breast cancer. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 153-8.
25. Stone JG, Coleman G, Gusterson B, et al. Contribution of germline MLH1 and MSH2 mutations to lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer Lett* 2001; 26: 171-4.
26. Murata H, Khattar NH, Kang Y, et al. Genetic and epigenetic modification of mismatch repair genes hMSH2 and hMLH1 in sporadic breast cancer with microsatellite instability. *Oncogene* 2002; 21: 5696-703.
27. Benachou N, Guiral S, Gorska-Flipot I, et al. Frequent loss of heterozygosity at the DNA mismatch-repair loci hMLH1 and hMSH3 in sporadic breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1012-7.
28. Balogh GA, Russo IH, Russo J. Mutations in mismatch repair genes are involved in the neoplastic transformation of human breast epithelial cells. *Int J Oncol* 2003; 23: 411-9.
29. Vasen HF, Morreau H, Nortier JW. Is breast cancer part of the tumor spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1533-5.
30. Cook JA. The genetics and management of inherited gynaecological cancer (including breast). *Curr Obstet Gynaecol* 2000; 10: 133-8.
31. Frank TS, Critchfield GC. Hereditary risk of women's cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 703-13.
32. Muller A, Edmonston TB, Corao DA, et al. Exclusion of breast cancer as an integral tumor of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 1014-9.
33. Starinsky S, Figer A, Ben-Asher E, et al. Genotype phenotype correlations in Israel colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2005; 114: 58-73.
34. Popławski T, Zadrozny M, Kołacińska A, et al. Polymorphisms of the DNA mismatch repair gene HMSH2 in breast cancer occurrence and progression. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 199-204.