

# Związek pomiędzy polimorfizmami pojedynczych nukleotydów genu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych *hMSH2* a rakiem piersi u polskich kobiet w wieku pomenopauzalnym

## *Association between single nucleotide polymorphisms of the DNA mismatch repair gene hMSH2 and postmenopausal breast cancer in Polish women*

Dariusz Samulak<sup>1</sup>, Hanna Romanowicz-Makowska<sup>2</sup>, Beata Smolarz<sup>2</sup>, Ireneusz Połać<sup>3</sup>, Marek Zadrożny<sup>4</sup>, Bogusław Westfal<sup>4</sup>, Stanisław Sporny<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Stefan Sajdak

<sup>2</sup>Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Pracowni: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kulig

<sup>3</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii Sutka Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Marek Zadrożny, prof. nadzw. Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki

<sup>5</sup>Zakład Patomorfologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Wielisław Papierz

Przeгляд Menopauzalny 2012; 1: 9–13

### Streszczenie

**Wstęp:** Mutacje w genie *hMSH2* sprzyjają procesowi rozwoju nowotworów, w tym raka piersi. Gen *hMSH2* koduje białko, które uczestniczy w naprawie kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) błędnie sparowanych zasad (*mismatch repair* – MMR), które powstają podczas replikacji DNA.

**Materiały i metody:** Analiza polimorfizmów Gly322Asp i Asn127Ser genu *hMSH2* została przeprowadzona w grupie 205 chorych na raka piersi i 180 osób w grupie kontrolnej z zastosowaniem techniki reakcji łańcuchowej polimerazy wykorzystującej enzymy restrykcyjne (*polimerase chain reaction based restriction fragment length polymorphism* – PCR-RFLP).

**Wyniki:** Rozkład genotypów polimorfizmu Gly322Asp *hMSH2* u pacjentek różnił się znacząco ( $p < 0,05$ ) od rozkładu przewidywanego przez prawo Hardy'ego-Weinberga. Stwierdzono statystycznie znaczące różnice w częstości alleli pomiędzy chorymi na raka piersi a grupą kontrolną ( $p < 0,05$ ). Genotyp Asp/Asp genu *hMSH2* około dwukrotnie zwiększał ryzyko raka piersi – iloraz szans (*odds ratio* – OR) 2,60; 95-procentowy przedział ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI) 1,03–6,53 ( $p = 0,043$ ).

**Wnioski:** Wyniki sugerują, że polimorfizm Gly322Asp genu *hMSH2* może być związany z rozwojem raka piersi u polskich kobiet.

**Słowa kluczowe:** *hMSH2*, naprawa błędnie sparowanych zasad, rak piersi, polimorfizm genetyczny.

### Summary

**Background:** Mutations in the *hMSH2* gene predispose to a number of tumorigenic conditions, including breast cancer. *hMSH2* encodes a protein in the mismatch repair (MMR) pathway which is involved in the removal of mispairs originating during replication or from damaged DNA.

**Material and methods:** The genotype analysis of Gly322Asp and Asn127Ser *hMSH2* gene polymorphisms for 205 breast cancer patients and 180 controls of cancer-free subjects in the Polish population was performed using the PCR-based restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

Adres do korespondencji:

Hanna Romanowicz, Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel. +48 42 271 20 71, e-mail: hanna-romanowicz@wp.pl

**Results:** The distribution of genotypes of the Gly322Asp polymorphism of *hMSH2* in patients differed significantly ( $p < 0.05$ ) from those predicted by the Hardy-Weinberg equilibrium. There were significant differences in the frequencies of alleles between breast cancer subjects and controls ( $p < 0.05$ ). The Asp/Asp genotype of *hMSH2* increased the risk of breast cancer occurrence (OR 2.60, 95% CI 1.03-6.53,  $p = 0.043$ ).

**Conclusion:** The results support the hypothesis that the Gly322Asp polymorphism of the *hMSH2* gene may be associated with the incidence of sporadic breast cancer in Polish women.

**Key words:** *hMSH2*, mismatch repair, breast cancer, gene polymorphism.

## Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Nowotwór ten jest wynikiem współdziałania różnorodnych czynników – zarówno genetycznych, jak i środowiskowych [1–3].

Zmiany mutacyjne w obrębie genomu (translokacje, delecje i duplikacje) są częste w komórkach rakowych – szczególnie dotyczy to raka piersi [4]. Ich nagromadzenie jest wynikiem błędów w jednym z pięciu mechanizmów naprawy kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Należą do nich: szlak naprawy przez bezpośrednią rewersję uszkodzenia, wycinanie zasad azotowych, wycinanie nukleotydów, naprawa błędnie sparowanych zasad azotowych (*mismatch repair* – MMR), naprawa przez rekombinację.

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych 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 [5].

System ten naprawia więc niektóre błędne sparowania zasad azotowych zmodyfikowanych przez czynniki chemiczne, np.  $O^6$ -metyloguaniny, adduktów epoksydowej pochodnej benzo[a]pirenu i 8-oksoguaniny. 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 [6, 7].

Główna ścieżka działania MMR rozpoczyna się od rozpoznania miejsca błędnego sparowania przez heterodimer obejmujący białka MSH2 i MSH6 (kompleks MutS $\alpha$ ) [8].

Drugą ścieżką systemu MMR jest inicjacja naprawy przez kompleks MutS $\beta$ , obejmujący białka MSH2 i MSH3, odpowiedzialny za rozpoznawanie mutacji typu insercja/delecja [8].

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych jest wysoce konserwatywnym mechanizmem naprawy DNA, który hamuje rekombinację homologiczną [9]. Błędy w systemie MMR prowadzą do wysokiego stopnia niestabilności mikrosatelitarnej. Wraz z utratą heterozygotyczności jest on wykrywany w 83% raków piersi [10, 11], co wskazuje na istotną rolę MMR w rozwoju tego nowotworu.

Główne białko MSH2 uczestniczące w rozpoznawaniu błędnie sparowanych zasad kodowane jest przez

gen *hMSH2* [12]. Jest to gen polimorficzny [13] i wobec istotnego znaczenia MSH2 w rozwoju nowotworów ważne wydaje się poznanie roli polimorfizmów w rozwoju raka piersi.

Ze względu na postęp w badaniach genetycznych, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich kilku lat, w prezentowanej pracy badano dwa polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) w obrębie genu *hMSH2* – Gly322Asp i Asn127Ser u polskich kobiet chorych na raka piersi przy zastosowaniu techniki reakcji łańcuchowej polimerazy wykorzystującej enzymy restrykcyjne (*polimerase chain reaction based restriction fragment length polymorphism* – PCR-RFLP).

## Materiały i metody

### Pacjentki

Krew została uzyskana od 205 kobiet w wieku menopauzalnym chorych na raka piersi bez przerzutów ( $n = 155$ ) i z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych ( $n = 50$ ) leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Pacjentki były w wieku 48–82 lat (średnia wieku 58 lat). Średni rozmiar guza wynosił 20 mm (17–32 mm). Wszystkie nowotwory były klasyfikowane wg skali Scarf-Bloom-Richardson. Nowotworów I stopnia stwierdzono 48 (23%), II stopnia – 122 (60%), a III stopnia – 35 (17%). Jako grupę kontrolną zastosowano krew osób, u których nie stwierdzono choroby nowotworowej ( $n = 180$ ). Kwas deoksyrybonukleinowy do badań izolowany był z zastosowaniem zestawu QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) zgodnie z zaleceniami producenta.

### Analiza polimorfizmów genu *hMSH2*

Analiza polimorfizmu *hMSH2* Asn127Ser została przeprowadzona metodą PCR-RFLP [14]. Polimorfizm Gly322Asp został określony z zastosowaniem startarów 5'-GTTTTCCTAATGAGCTTGC-3' i 5'-AGTGGTATA-ATCATGTGGGT-3'. Reakcja łańcuchowej polimerazy została przeprowadzona w termocyklerze GeneAmp® PCR system 9700 (Applied Biosystems). Mieszanka reakcyjna obejmowała 100 ng DNA, 12,5 pmol starterów, 0,2 mmol/l dNTPs, 2 mmol/l MgCl<sub>2</sub> i 1 U polimerazy Taq DNA. Warunki PCR były następujące 95°C przez 60 s,

63°C przez 30 s i 72°C przez 40 s, przez 30 cykli. Produkt o długości 252 pz był trawiony 5 U enzymu restrykcyjnego HinfI w temperaturze 37°C. Allel dziki Gly charakteryzowało pasmo długości 252 pz, allel zmutowany Asp reprezentowały dwa pasma: 70 i 182 pz.

### Analiza statystyczna

Analiza statystyczna rozkładu genotypów oraz alleli w grupie badanej i kontrolnej przeprowadzona została po wcześniejszym potwierdzeniu, że otrzymane układy pozostają w stanie równowagi wg reguły Hardy'ego-Weinberga. Analizowano rozkłady genotypów i alleli oraz oceniono ich zgodność z rozkładem Hardy'ego-Weinberga przy użyciu testu  $\chi^2$ . Różnice pomiędzy rozkładami w poszczególnych grupach oceniano, także stosując test  $\chi^2$ . Wynik uznawano za istotny statystycznie przy poziomie istotności  $p < 0,05$ .

Ocenę genotypów i alleli pod względem ich związku z daną cechą, np. ryzykiem wystąpienia raka, przeprowadzano przez zastosowanie analizy ilorazu szans (*odds ratio* – OR) oraz 95-procentowego przedziału ufności (*95 percent confidence interval* – 95% CI), które obliczano wg modelu regresji logistycznej. Korzystano z pakietu Statistica v. 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

### Wyniki

W tabeli I przedstawiono rozkład genotypów i częstości alleli Gly i Asp polimorfizmu Gly322Asp genu *hMSH2* w grupie chorych na raka piersi i w grupie kontrolnej. Stwierdzono statystycznie znaczące różnice pomiędzy badanymi grupami ( $p < 0,05$ ). Częstość alleli Gly i Asp w grupie chorych wynosiła 0,65/0,35, natomiast w grupie kontrolnej 0,73/0,27. U pacjentek częstości genotypów Gly/Gly, Gly/Asp i Asp/Asp różniły się znacząco ( $p < 0,05$ ) od rozkładu przewidywanego przez prawo Hardy'ego-Weinberga. Homozygota Asp/Asp zwiększała około dwukrotnie ryzyko wystąpienia raka piersi [OR 2,60 (95% CI 1,03–6,53);  $p = 0,043$ ].

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypów i częstości alleli Asn i Ser polimorfizmu Asn127Ser genu *hMSH2* pomiędzy grupą badaną a kontrolną (tab. II). Kobiety chore na raka piersi wykazywały następującą częstość genotypów: Asn/Asn – 64%, Asn/Ser – 29% i Ser/Ser – 7%, podczas gdy grupa kontrolna Asn/Asn – 72%, Asn/Ser – 22% i Ser/Ser – 6%.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypów i częstości alleli obu badanych polimorfizmów genu *hMSH2* w grupach o różnym stopniu zaawansowania raka piersi wg skali Scarf-Bloom-Richardson (tab. III i IV).

**Tab. I.** Częstość alleli i genotypów polimorfizmu Gly322Asp genu *hMSH2* u pacjentek z rakiem piersi ( $n = 205$ ) i w grupie kontrolnej ( $n = 180$ )

	Grupa pacjentek chorych na raka piersi		Grupa kontrolna		OR (95% CI)	<i>p</i>
	liczebność	%	liczebność	%		
Gly/Gly	105	51	102	57	0,81 (0,46–1,51)	0,532
Gly/Asp	55	27	60	33	0,71 (0,35–1,36)	0,293
Asp/Asp	45	22	18	10	<b>2,60 (1,03–6,53)</b>	<b>0,043</b>
$\chi^2$	25,15*		1,31**			
Gly	265	65	264	73	0,67 (0,44–1,06)	0,102
Asp	145	35	96	27	1,49 (0,92–2,40)	0,105

\* $p < 0,05$  w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga; \*\* $p > 0,05$  w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga; 95% CI – 95-procentowy przedział ufności (95 percent confidence interval); OR – iloraz szans (odds ratio).

**Tab. II.** Rozkład częstości alleli i genotypów polimorfizmu Asn127Ser genu *hMSH2* w grupie chorych na raka piersi ( $n = 205$ ) i w grupie kontrolnej ( $n = 180$ )

	Grupa pacjentek chorych na raka piersi		Grupa kontrolna		OR (95% CI) <sup>c</sup>	<i>p</i>
	liczebność	%	liczebność	%		
Asn/Asn	132	64	129	72	0,74 (0,37–1,34)	0,373
Asn/Ser	60	29	39	22	1,50 (0,64–3,10)	0,251
Ser/Ser	13	7	12	6	0,76 (0,21–2,73)	0,742
$\chi^2$	0,74*		5,03*			
Ser	324	79	297	83	0,75 (0,49–1,38)	0,571
Asn	86	21	63	17	1,19 (0,78–2,06)	0,573

\* $p > 0,05$  w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga; 95% CI – 95-procentowy przedział ufności (95 percent confidence interval); OR – iloraz szans (odds ratio).

**Tab. III.** Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu Gay 322Asp genu *hMSH2* w zależności od stopnia zaawansowania raka piersi ( $n = 405$ ) według skali Scarf-Bloom-Richardson

	Stopień I ( $n = 48$ )		Stopień II ( $n = 122$ )		Stopień III ( $n = 35$ )	
	liczba	(%)	liczba	(%)	liczba	(%)
Gly/Gly	21	44	66	54	18	51
Gly/Asp	12	25	32	26	9	26
Asp/Asp	15	31	24	20	8	23
Gly	54	56	164	67	45	64
Asp	42	44	80	33	25	36
$\chi^2$	6,851*		3,693*		4,150*	
	stopień I/stopień II				stopień I/stopień III	
$\chi^2$	1,230				0,413	
$p$	0,542				0,812	

\* $p > 0,05$  w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga.

**Tab. IV.** Rozkład genotypów i częstości alleli polimorfizmu Asn127Ser genu *hMSH2* w zależności od stopnia zaawansowania raka piersi ( $n = 405$ ) według skali Scarf-Bloom-Richardson

	Stopień I ( $n = 48$ )		Stopień II ( $n = 122$ )		Stopień III ( $n = 35$ )	
	liczba	(%)	liczba	(%)	liczba	(%)
Asn/Asn	30	63	84	69	18	52
Asn/Ser	15	31	33	27	12	34
Ser/Ser	3	6	5	4	5	14
Asn	75	78	201	82	48	69
Ser	21	22	43	18	22	31
$\chi^2$	0,031*		0,200*		0,732*	
	stopień I/stopień II				stopień I/stopień III	
$\chi^2$	0,291				2,080	
$p$	0,876				0,352	

\* $p > 0,05$  w porównaniu z rozkładem Hardy'ego-Weinberga.

## Dyskusja

Wiele czynników środowiskowych, jak promieniowanie radiacyjne, dieta, endogenne i egzogenne estrogeny, mogą być związane z ryzykiem rozwoju raka piersi. Ostatnie badania sugerują, że polimorficzne warianty genów naprawy DNA mogą wpływać na zdolności do rozwoju nowotworów [15].

System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych stoi na straży integralności genomu [16]. Kluczowymi białkami tego systemu są: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Komplex MutSa rozpoznaje błędne sparowanie zasada-zasada i pętlę powstałą w wyniku mutacji typu insercja/delecja, kompleks MutS $\beta$  rozpoznaje tylko drugi typ uszkodzenia [17, 18].

Utrata prawidłowej funkcji MMR powoduje niestabilność mikrosatelitarną (*microsatellite instability* – MSI) – typ niestabilności genomowej polegającej na zmianach w długości sekwencji mikrosatelitarnych [19]. Sekwencje mikrosatelitarne są to proste, tandemowe powtórzenia składające się z dwu-, trzy- lub czteronukleotydowych sekwencji zwanych motywami.

Najczęściej są to jednak dwunukleotydowe motywy powtórzeń.

Wysoki poziom uszkodzeń DNA i wady w MMR mogą predysponować do rozwoju raka [20]. W raku piersi bardzo często dochodzi do defektów w MMR [21]. Niestabilność mikrosatelitarna i utrata heterozygotyczności (*loss of heterozygosity* – LOH) są wykrywane w ponad 80% raków piersi, co sugeruje potencjalną rolę MMR w rozwoju tego nowotworu [11].

Polimorfizm SNP w genach naprawy DNA może wpływać na ryzyko rozwoju raka w wyniku ich związku z utrzymaniem integralności genomu [22]. Wiele genetycznych zmian w formie SNP stwierdza się w genach MMR, ale ich funkcja nie jest jeszcze poznana. Zmiany w tych genach mogą wywierać różny wpływ na fenotyp nowotworów w zależności od umiejscowienia zmiany.

Istotne genetyczne zmiany występują w genach MMR w raku jelita grubego [23–25], niewiele natomiast wiadomo o ich roli w raku piersi. Analiza SNP w raku piersi wykazała dwa istniejące związki: polimorfizmy *MSH3* Ala1045Thr/*MSH6* Gly39Glu zmniejsz-

szwały ryzyko raka, polimorfizmy *MSH4* Ala97Thr/*MLH3* Leu844Pro zwiększały ryzyko raka piersi [26].

Wykryto kilka wariantów polimorficznych w genie *hMSH2* [13], ale dane na temat ich znaczenia w raku piersi są nieliczne.

W Polsce Popławski i wsp. [14] wykazali brak korelacji pomiędzy polimorfizmem A→G w pozycji 127 genu *hMSH2* powodującym podstawienie Asn→Ser w kodonie 127 (polimorfizm Asn127Ser), polimorfizmem G→A w pozycji 1032 powodującym podstawienie Gly→Asp w kodonie 322 (polimorfizm Gly322Asp), a progresją raka piersi [14]. Natomiast wykryto silny związek pomiędzy wystąpieniem raka piersi a homozygotą Gly/Gly.

W prezentowanej pracy badano dwa polimorfizmy genu *hMSH2* (Gly322Asp i Asn127Ser) i ich związek z rakiem piersi u polskich kobiet. Polimorfizmy wybrane do badań mogą mieć funkcjonalne znaczenie i odpowiadać za defekty w zdolności MMR do naprawy DNA.

W pracy żaden z genotypów polimorfizmu Asn127Ser nie wpływał na ryzyko raka piersi. Nie było statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypów i częstości alleli pomiędzy pacjentkami i grupą kontrolną. Różnice takie wykryto jednak w przypadku drugiego badanego polimorfizmu Gly322Asp genu *hMSH2*. Rozkład genotypów Asp/Asp, Asp/Gly i Gly/Gly w grupie chorych różnił się od rozkładu zgodnego z prawem Hardy'ego-Weinberga z przewagą homozygoty Asp/Asp. Homozygota Asp/Asp zwiększała około dwukrotnie ryzyko wystąpienia raka piersi.

## Wnioski

Istnieje możliwość, że allel Asp pozostaje w związku z innymi, niewykrytymi jeszcze mutacjami zlokalizowanymi poza regionem kodującym genu *hMSH2*, które mogą być istotne dla stężenia białka MSH2 tworzącego kompleksy umożliwiające usuwanie błędów w ramach MMR.

Badania sugerują, że polimorfizm Gly322Asp genu *hMSH2* może być związany z rakiem piersi u polskich kobiet, jednakże badania obejmujące większą grupę badaną są konieczne do potwierdzenia tego wniosku.

## Piśmiennictwo

- Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 659-72.
- Dapic V, Carvalho MA, Monteiro AN. Breast cancer susceptibility and the DNA damage response. *Cancer Control* 2005; 12: 127-36.
- Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727-41.
- Davidson JM, Gorringer KL, Chin SF, et al. Molecular cytogenetic analysis of breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 83: 1309-17.
- Skinner AM, Turker MS. Oxidative mutagenesis, mismatch repair, and aging. *Sci Aging Knowledge Environ* 2005; 2005: re3.
- Karran P. Microsatellite instability and DNA mismatch repair in human cancer. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 15-24.
- Neri S, Gardini A, Facchini A, et al. Mismatch repair system and aging: microsatellite instability in peripheral blood cells from differently aged participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 285-92.
- Hsieh P, Yamane K. DNA mismatch repair: molecular mechanism, cancer, and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 391-407.
- Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18: 85-98.
- Kuligina ESh, Grigoriev MY, Suspitsin EN, et al. Microsatellite instability analysis of bilateral breast tumors suggests treatment-related origin of some contralateral malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 57-64.
- Moinfar F, Beham A, Friedrich G, et al. Macro-environment of breast carcinoma: frequent genetic alterations in the normal appearing skins of patients with breast cancer. *Mod Pathol* 2008; 21: 639-46.
- 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.
- Wong EM, Tesoriero AA, Pupo GM, et al. Is *MSH2* a breast cancer susceptibility gene? *Fam Cancer* 2008; 7: 151-5.
- Poplawski T, Zadrożny M, Kolacinska 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.
- Jiricny J, Nyström-Lahti M. Mismatch repair defects in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 157-61.
- Schofield MJ, Hsieh P. DNA mismatch repair: molecular mechanisms and biological function. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57: 579-608.
- Harfe BD, Minesinger BK, Jinks-Robertson S. Discrete in vivo roles for the MutL homologs Mlh2p and Mlh3p in the removal of frameshift intermediates in budding yeast. *Curr Biol* 2000; 10: 145-8.
- Stojic L, Brun R, Jiricny J. Mismatch repair and DNA damage signalling. *DNA Repair (Amst)* 2004; 3: 1091-101.
- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 769-80.
- Moses RE. DNA damage processing defects and disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 41-68.
- Romanowicz H, Smolarz B, Fiks T i wsp. Znaczenie mechanizmu naprawy DNA błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR) w raku piersi. *Przegl Menopauz* 2010; 2: 95-100.
- Ford BN, Ruttan CC, Kyle VL, et al. Identification of single nucleotide polymorphisms in human DNA repair genes. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1977-81.
- Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-200.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
- Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-60.
- 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; 9: 344.