

Prawidłowa naprawa DNA zapewnia utrzymanie integralności genomu i pełni kluczową rolę 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 regionu głowy i szyi.

Celem pracy było zbadanie związku pomiędzy genetycznym polimorfizmem genów naprawy: XPD (A35931C, C22541A), XRCC1 (G28152A, C26304T) i XRCC3 (C18067T) a ryzykiem wystąpienia mnogich nowotworów głowy i szyi. Badaniami objęto grupy chorych z pierwotnym rakiem krtańi (n=118), chorych z mnogimi nowotworami głowy i szyi (n=63), i grupę kontrolną (n=118). Genotypy ustalano przy zastosowaniu techniki PCR-RFLP, a rozkład częstości występowania genotypów w grupach analizowano statystycznie poprzez obliczanie wskaźników OR, 95 proc. CI oraz wartości P.

Największe różnice pomiędzy trzema badanymi grupami występowały w przypadku polimorfizmów genu XPD. Genotypy heterozygotyczne były najliczniej reprezentowane wśród chorych z mnogimi nowotworami [genotyp AC: zdrowi (48,3 proc.), pierwotny nowotwór (41,9 proc.), mnogie nowotwory (54,2 proc.), genotyp CA: zdrowi (54,3 proc.), pierwotny nowotwór (45,8 proc.), mnogie nowotwory (59,7 proc.)], jednak nie osiągnęły one progu istotności statystycznej. Statystycznie istotna okazała się różnica częstości współwystępowania genotypów AC i CA w przypadku porównania osób zdrowych z chorymi z pierwotnym nowotworem [OR=0,49; 95 proc. CI= 0,29–0,85; P=0,010] i osób z pierwotnym nowotworem, z chorymi z rozpoznany

Znaczenie polimorfizmów genów naprawy DNA w kształtowaniu indywidualnego ryzyka wystąpienia mnogich nowotworów głowy i szyi.

Doniesienie wstępne

Relevance of DNA repair genes polymorphisms in an individual risk of multiple head and neck cancer.

A preliminary report

Małgorzata Rydzanicz¹, Marzena Gajęcka¹, Małgorzata Wierzbicka², Maciej Kujawski¹, Krzysztof Szyfter^{1, 2}

¹Institut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

²Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WSTĘP

W ostatnich latach rozwój mnogich nowotworów w obrębie głowy i szyi stał się poważnym problemem klinicznym [1, 2]. W etiologii raków tego regionu niewątpliwie znaczenie ma palenie tytoniu, z którym wiąże się ekspozycja na wiele substancji chemicznych o stwierdzonych właściwościach kancerogennych [3] oraz nadużywanie mocnych napojów alkoholowych [4]. Jednak liczne badania wskazują, że tylko u części osób ekspozowanych na dym tytoniowy i alkohol rozwija się nowotwór. Dlatego rozpatrując przyczyny powstawania zarówno pierwotnych, jak i mnogich nowotworów w rejonie głowy i szyi nie można pominąć znaczenia czynnika genetycznego, który kształtuje indywidualne ryzyko rozwoju choroby [5].

Podatność na raka związana jest z polimorfizmem genów, których pro-

dukty białkowe zaangażowane są w proces metabolizmu kancerogenów i naprawy DNA. Polimorficzne geny naprawy DNA zaliczane są do genów niskiej penetracji, co oznacza, że produkt pojedynczego genu z reguły nieznacznie wpływa na ryzyko wystąpienia choroby, lecz akumulacja zmienionych alleli (alleli ryzyka) może mieć zasadnicze znaczenie dla procesu kancerogenezy.

Prawidłowa naprawa DNA zapewnia utrzymanie integralności genomu i pełni kluczową rolę w jego ochronie przed działaniem czynników kancerogennych, również tych zawartych w dymie tytoniowym. Badania epidemiologiczne wskazują, że dziedziczność polimorficznych genów w jednym lub kilku *loci* powoduje zmiany w procesach naprawy uszkodzeń DNA, co w konsekwencji może powodować nieod-

pierwotnym ogniskiem nowotworowym [OR=2,30; 95 proc. CI= 1,21–4,37; P=0,009].

Trwają dalsze prace, nakierowane na poszerzenie grup badawczych, objęcie badaniami innych genów naprawy DNA oraz uwzględnienie interakcji genowej.

Słowa kluczowe: rak krtani, drugie (mnogie) pierwotne nowotwory głowy i szyi, geny naprawy DNA, polimorfizm genowy.

DNA repair plays a critical role in maintaining the genome stability. Polymorphisms of DNA repair genes may be associated with differences in the repair of carcinogen-induced DNA damage, and may influence an individual risk of head and neck cancer.

We examined the relevance of polymorphisms of three DNA repair genes: XRCC1 (G28152A and C26304T), XRCC3 (C18067T), XPD (A35931C and C22541A) in relation to the risk of multiple head and neck tumors. The study groups were: subjects with primary laryngeal tumor (n=167), subjects with multiple primary tumors of head and neck (n=63) and healthy controls (n=118). Genotypes were identified using the PCR-RFLP technique. The statistic analysis was performed to calculate odds ratio (ORs), 95% confidence intervals (CIs) and P values.

The XPD 35931AC and 22541CA genotype variants were more frequent in multiple HNSCC (53.2% and 59.7%, respectively) than in patients with a single cancer (41.9% and 45.8%, respectively) and controls (48.3% and 54.2%, respectively), but did not reach the level of statistic significance. The statistically significant difference of frequency of genotypes AC and CA was found in controls compared with primary cancer subject [OR=0.49; 95% CI= 0.29-0.85; P=0.010] and primary cancer

wracalne zmiany w genomie, inicjując kancerogenezę. Polimorfizm genów naprawczych może więc wpływać na różnice w sprawności usuwania uszkodzeń materiału genetycznego, a tym samym kształtować indywidualną podatność na rozwój choroby nowotworowej.

Badania nad efektywnością naprawy DNA wykazały, że osoby, u których usuwanie uszkodzeń materiału genetycznego było mniej wydajne niż przeciętnej w danej populacji, częściej znajdowały się w grupie chorych na raka niż w grupie osób zdrowych. Obniżona zdolność naprawy jest zatem uznawana za czynnik ryzyka, predysponujący do rozwoju różnych typów nowotworów [6, 7].

Celem badań było określenie różnic częstości występowania alleli wybranych genów naprawy DNA w grupie pacjentów z drugim nowotworem pierwotnym w obrębie głowy i szyi w porównaniu z grupami odniesienia (chorzy z jednym nowotworem pierwotnym – rak krtani i osoby zdrowe). Dalej podjęto również próbę identyfikacji genotypów, które mogłyby predysponować do rozwoju mnogich nowotworów w obrębie głowy i szyi.

Przebadano pięć miejsc polimorficznych trzech różnych genów: XPD (A35931C i C22541A), XRCC1 (G28152A i C26304T) i XRCC3 (C18067T). Zostały one dobrane w taki sposób, żeby reprezentowały różne mechanizmy naprawcze. Gen XPD zaangażowany jest w naprawę poprzez wycinanie nukleotydów (ang. *nucleotide excision repair*, NER), XRCC1 w naprawę przez wycinanie zasad (ang. *base excision repair* BER) a XRCC3 w naprawę dwuniciowych pęknięć DNA na drodze rekombinacji homologicznej.

MATERIAŁY I METODY

Grupy badane

Od września 2001 r. do chwili obecnej zbierane są próbki krwi od pacjentów ze zdiagnozowanym dru-

gim nowotworem pierwotnym głowy i szyi, i pacjentów z jednym pierwotnym nowotworem. Wszyscy pacjenci leczeni byli w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Próbkę krwi od osób zdrowych pozyskiwano z punktu krwiodawstwa w Poznaniu.

Grupę badaną stanowili pacjenci z mnogimi nowotworami głowy i szyi (n=63), w wieku od 47 do 80 lat (średnia wieku: 61,44; ±10,26).

Dwie grupy odniesienia stanowiły odpowiednio:

- ▶ pacjenci z pierwotnym nowotworem w regionie głowy i szyi (n=167) w wieku od 40 do 80 lat (średnia wieku: 61,19; ±9,17);
- ▶ zdrowi mężczyźni (n=118), którzy ukończyli 50. rok życia (średnia wieku 53,15; ±2,86).

Wszystkie objęte badaniami osoby były palaczami tytoniu.

Genotypowanie

Materiał do analizy polimorfizmów stanowił genomowy DNA, izolowany z limfocytów krwi obwodowej standardową metodą fenolową. Genotypy poszczególnych genów były ustalane z wykorzystaniem techniki PCR-RFLP; sekwencje starterów, warunki reakcji PCR i RFLP były identyczne z opisanymi wcześniej [8–10].

Analiza statystyczna

Analiza statystyczna wyników identyfikacji polimorfizmów polegała na określeniu genotypów w obrębie każdego z poddanych badaniu genów, z uwzględnieniem:

- ▶ dystrybucji genotypów w grupie chorych z mnogimi nowotworami, grupie chorych z jednym nowotworem pierwotnym i grupie osób zdrowych,
- ▶ porównania częstości występowania genotypów w poszczególnych grupach,
- ▶ analizy ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu pierwotnego w za-

subjects compared with multiple cancer patients [OR=2.30; 95% CI=1.21-4.37; P=0.009].

Due to relatively small number of subjects in the subgroups the findings need to be verified by further studies in larger groups; gene-gene interaction should be also taken into account.

Key words: larynx cancer, second (multiple) primary tumors of the head and neck, DNA repair genes, genetic polymorphism.

leżności od genotypu (obliczanie wskaźników statystycznych: współczynnik ryzyka OR (ang. *odds ratio*), przedział ufności CI (ang. *confidence interval*), wartość prawdopodobieństwa P (ang. *probability value*), celem potwierdzenia istotności statystycznej).

Analizy statystycznej i opracowania wyników dokonano przy użyciu programu komputerowego GraphPad Prism 3.03., wartość P=0,05 była uważana za statystycznie istotną.

WYNIKI

Uzyskane wyniki badań rozkładu genotypów poszczególnych genów dla wszystkich badanych grup oraz ich analizę statystyczną zebrano w tab. 1.

W przypadku polimorfizmu *XPD* A35931C największe różnice we wszystkich badanych grupach zaobserwowano w rozkładzie genotypu heterozygotycznego AC, przy czym najczęściej występował on w grupie pacjentów z mnogimi nowotworami (zdrowi – 48,3 proc., pierwotny nowotwór – 41,9 proc., mnogie nowotwory – 53,2 proc.). Genotyp CC, charakteryzujący się obydwojoma allelami z tranzycją A→C, okazał się najrzadziej występującym we wszystkich analizowanych grupach (zdrowi – 17,0 proc., pierwotny nowotwór – 17,4 proc., mnogie nowotwory – 11,3 proc.). Jednakże żadne z tych spostrzeżeń nie zostało potwierdzone wynikiem analizy statystycznej (tab. 1.).

Wydaje się jednak, że różnica w częstości występowania genotypu AC między pacjentami z pierwotnym nowotworem (41,9 proc.) a pacjentami, u których rozpoznano mnogie nowotwory (53,2 proc.), mogłaby wskazywać na udział tego genotypu w podwyższaniu ryzyka wystąpienia drugiego ogniska nowotworowego [OR=1,45; 95 proc. CI=0,77–2,75; P=0,243].

Analiza polimorfizmu *XPD* C22541A przyniosła bardzo podobne obserwacje, jak *XPD*

A35931C. W tym przypadku genotyp heterozygotyczny CA również okazał się najczęściej występującym we wszystkich grupach, z największym udziałem w u chorych z drugim ogniskiem nowotworowym (zdrowi – 54,2 proc., pierwotny nowotwór – 45,8 proc., mnogie nowotwory – 59,7 proc.). Genotyp AA występował najrzadziej, a częstość jego występowania była zbliżona we wszystkich grupach (zdrowi – 14,4 proc., pierwotny nowotwór – 13,2 proc., mnogie nowotwory – 11,3 proc.). Zależności te jednak nie są statystycznie istotne (tab. 1.).

Jednocześnie analiza rozkładu genotypu CA między chorymi z pierwotnym nowotworem (45,8 proc.) a chorymi z mnogimi nowotworami (59,7 proc.) wskazuje, że genotyp ten identyfikowany jest znacznie częściej u osób z drugim ogniskiem, a różnica ta jest na granicy istotności statystycznej [OR=1,84; 95 proc. CI=0,96–3,53; P=0,064].

W obu polimorfizmach genu *XPD* zaobserwowano częstszy udział genotypu heterozygotycznego (AC-*XPD* A35931C i CA-*XPD* C22541A) w grupie osób z mnogimi nowotworami w porównaniu z pozostałymi dwoma grupami odniesienia. Przeprowadzono dodatkową analizę, która miała na celu zbadanie równoczesnego występowania tych genotypów (tab. 2.). Współwystępowanie genotypów AC i CA potwierdzono u 33,9 proc. osób zdrowych, 20,4 proc. chorych z nowotworem pierwotnym i 37,1 proc. chorych z drugim pierwotnym ogniskiem nowotworowym. Statystycznie istotne różnice w częstości współwystępowania tych genotypów zanotowano w przypadku porównania osób zdrowych z chorymi z pierwotnym nowotworem [OR=0,49; 95 proc. CI= 0,29–0,85; P=0,010] i osób z pierwotnym nowotworem z chorymi z rozpoznany drugim pierwotnym ogniskiem nowotworowym [OR=2,30; 95 proc. CI= 1,21–4,37; P=0,009].

Tab. 1. Rozkład genotypów genów *XPD*, *XRCC1* i *XRCC3* oraz wyniki analizy statystycznej pomiędzy badanymi grupami

Genotyp	Zdrowi	Nowotwór pierwotny	OR (95 proc. CI)	p	Zdrowi	Mnogie nowotwory	OR (95 proc. CI)	p	Nowotwór pierwotny	Mnogie nowotwory	OR (95 proc. CI)	p
	n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)		
<i>XPD</i> A35931C												
AA	41 (34,7)	68 (40,7)	1.00 ^a		41 (34,7)	22 (35,5)	1.00 ^a		68 (40,7)	22 (35,5)	1.00 ^a	
AC	57 (48,3)	70 (41,9)	0,74 (0,44–1,25)	0,258	57 (48,3)	33 (53,2)	1,08 (0,55–2,11)	0,821	70 (41,9)	33 (53,2)	1,45 (0,77–2,75)	0,243
CC	20 (17,0)	29 (17,4)	1,10 (0,57–2,28)	0,701	20 (17,0)	7 (11,3)	0,65 (0,24–1,78)	0,467	29 (17,4)	7 (11,3)	0,75 (0,28–1,94)	0,643
AA+AC	98 (83)	138 (82,6)	1.00 ^a		98 (83)	55 (88,7)	1.00 ^a		138 (82,6)	55 (88,7)	1.00 ^a	
CC	20 (17,0)	29 (17,4)	1,02 (0,55–1,91)	0,944	20 (17,0)	7 (11,3)	0,62 (0,25–1,57)	0,383	29 (17,4)	7 (11,3)	0,60 (0,25–1,46)	0,311
<i>XPD</i> C22541A												
CC	37 (31,4)	68 (41,0)	1.00 ^a		37 (31,4)	18 (29,0)	1.00 ^a		68 (41,0)	18 (29,0)	1.00 ^a	
CA	64 (54,2)	76 (45,8)	0,65 (0,38–1,09)	0,099	64 (54,2)	37 (59,7)	1,20 (0,59–2,38)	0,625	76 (45,8)	37 (59,7)	1,84 (0,96–3,53)	0,064
AA	17 (14,4)	22 (13,2)	0,70 (0,33–1,49)	0,357	17 (14,4)	7 (11,3)	0,85 (0,29–2,41)	0,799	22 (13,2)	7 (11,3)	0,80 (0,30–2,25)	0,795
CC+CA	101 (85,6)	144 (46,8)	1.00 ^a		101 (85,6)	55 (88,7)	1.00 ^a		144 (46,8)	55 (88,7)	1.00 ^a	
AA	17 (14,4)	22 (13,2)	0,90 (0,46–1,79)	0,780	17 (14,4)	7 (11,3)	0,76 ((0,26–1,94)	0,694	22 (13,2)	7 (11,3)	0,83 (0,33–2,06)	0,824
<i>XRCC1</i> G28152A												
GG	52 (44,1)	57 (34,1)	1.00 ^a		52 (44,1)	26 (42,6)	1.00 ^a		57 (34,1)	26 (42,6)	1.00 ^a	
GA	47 (39,8)	89 (53,3)	1,73 (1,03–2,89)	0,037^b	47 (39,8)	30 (49,2)	1,27 (0,66–2,36)	0,465	89 (53,3)	30 (49,2)	0,74 (0,39–1,37)	0,339
AA	19 (16,1)	21 (12,6)	1,00 (0,48–2,10)	0,980	19 (16,1)	5 (8,2)	0,53 (0,17–1,57)	0,314	21 (12,6)	5 (8,2)	0,52 (0,18–1,54)	0,320
GG+GA	99 (83,9)	146 (87,4)	1.00 ^a		99 (83,9)	56 (91,8)	1.00 ^a		146 (87,4)	56 (91,8)	1.00 ^a	
AA	19 (16,1)	21 (12,6)	0,75 (0,38–1,47)	0,398	19 (16,1)	5 (8,2)	0,46 (0,16–1,31)	0,169	21 (12,6)	5 (8,2)	0,76 (0,48–1,17)	0,209
<i>XRCC1</i> C28152T												
CC	104 (88,1)	151 (90,4)	1.00 ^a		104 (88,1)	54 (87,1)	1.00 ^a		151 (90,4)	54 (87,1)	1.00 ^a	
CT	14 (11,9)	15 (9,0)	1,35 (0,63–2,93)	0,437	14 (11,9)	8 (12,9)	1,10 (0,43–2,78)	0,815	15 (9,0)	8 (12,9)	1,49 (0,59–3,71)	0,458
TT	0 (0,0)	1 (0,6)	–		0 (0,0)	0 (0,0)	–		1 (0,6)	0 (0,0)	–	
CC+CT	118 (100)	166 (99,4)	1.00 ^a		118 (100)	62 (100)	1.00 ^a		166 (99,4)	62 (100)	1.00 ^a	
TT	0 (0,0)	1 (0,6)	–		0 (0,0)	0 (0,0)	–		1 (0,6)	0 (0,0)	–	
<i>XRCC3</i> C18067T												
CC	12 (10,1)	21 (12,7)	1.00 ^a		12 (10,1)	6 (9,5)	1.00 ^a		21 (12,7)	6 (9,5)	1.00 ^a	
CT	58 (49,2)	62 (37,3)	0,61 (0,27–1,35)	0,221	58 (49,2)	29 (46,0)	1,00 (0,34–2,95)	1,000	62 (37,3)	29 (46,0)	1,64 (0,59–4,49)	0,472
TT	48 (40,7)	83 (50,0)	1,01 (0,46–2,23)	1,000	48 (40,7)	28 (44,5)	1,20 (0,39–3,45)	1,000	83 (50,0)	28 (44,5)	0,85 (0,31–2,31)	1,000
CC+CT	70 (59,3)	83 (50,0)	1.00 ^a		70 (59,3)	35 (55,5)	1.00 ^a		83 (50,0)	35 (55,5)	1.00 ^a	
TT	48 (40,7)	83 (50,0)	1,46 (0,90–2,35)	0,120	48 (40,7)	28 (44,5)	1,16 (0,62–2,16)	0,624	83 (50,0)	28 (44,5)	0,80 (0,44–1,43)	0,425

^agrupa odniesienia

^bwynik istotny statystycznie P≤0,05

Tab. 2. Analiza współwystępowania heterozygotycznych genotypów polimorfizmów 35931AC i 22541CA genu *XPD*

Genotyp	Zdrowi	Nowotwór pierwotny	OR (95 proc. CI)	p	Zdrowi	Mnogie nowotwory	OR (95 proc. CI)	p	Nowotwór pierwotny	Mnogie nowotwory	OR (95proc. CI)	p
	n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)		
<i>XPD</i> A35931C <i>XPD</i> C22541A pozostałe genotypy (AA,CC/CC,AA)	78 (66,1)	133 (76,4)	1,00 ^a		78 (66,1)	39 (62,9)	1,00 ^a		133 (76,4)	39 (62,9)	1,00 ^a	
AC/CA	40 (33,9)	34 (20,4)	0,49 (0,29–0,85)	0,010 ^b	40 (33,9)	23 (37,1)	1,15 (0,61–2,18)	0,669	34 (20,4)	23 (37,1)	2,30 (1,21–4,37)	0,009^b
suma	118 (100)	167 (100)			118 (100)	62 (100)			167 (100)	62 (100)		

^agrupa referencyjna
^bwynik istotny statystycznie P≤0,05

Tab. 3. Analiz współwystępowania heterozygotycznych genotypów polimorfizmów 35931AC i 22541CA genu *XPD* i 18067CT genu *XRCC3*

Genotyp	Zdrowi	Nowotwór pierwotny	OR (95 proc. CI)	p	Zdrowi	Mnogie nowotwory	OR (95 proc. CI)	p	Nowotwór pierwotny	Mnogie nowotwory	OR (95proc. CI)	p
	n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)			n (proc.)	n (proc.)		
<i>XPD</i> A35931C <i>XPD</i> C22541A / <i>XRCC3</i> C18067T pozostałe genotypy (AA CC / CC AA/CC TT)	102 (86,5)	152 (92,8)	1,00 ^a		102 (86,5)	52 (82,5)	1,00 ^a		152 (92,8)	52 (82,5)	1,00 ^a	
AC/CA /CT	16 (13,5)	12 (7,2)	0,49 (0,22–1,08)	0,075	16 (13,5)	11 (17,5)	1,35 (0,58–3,11)	0,482	12 (7,2)	11 (17,5)	2,68 (1,12–6,44)	0,023 ^b
suma	118 (100)	167 (100)			118 (100)	63 (100)			167 (100)	63 (100)		

^agrupa referencyjna
^bwynik istotny statystycznie P≤0,05

Wyniki analizy polimorfizmu genu *XRCC3* G28152A wskazują na większy udział genotypu heterozygotycznego GA w grupach osób chorych (nowotwór pierwotny – 53,3 proc., mnogie nowotwory – 49,2 proc.) w porównaniu ze zdrowymi (39,8 proc.). Różnica w częstości występowania tego genotypu pomiędzy chorymi z nowotworem pierwotnym a osobami zdrowymi jest istotna statystycznie [OR=1,73, 95 proc. CI=1,03–2,89, P=0,037]. Pozostałe obserwacje nie osiągnęły progu istotności statystycznej (tab. 1.).

Rozkład genotypów *XRCC3* C26304T we wszystkich badanych grupach okazał się bardzo podobny. Najczęściej występującym był genotyp CC, zawierający 2 niezmutowane allele, a genotyp TT, charakteryzujący się obecnością obu alleli z transzycją C→T wystąpił tylko w jednym przypadku wśród pacjentów z pierwotnym nowotworem.

W przypadku analizy *XRCC3* C18067T zaobserwowano zbliżony rozkład poszczególnych genotypów we wszystkich badanych grupach. U chorych z mnogimi nowotworami genotyp CT występował częściej (46,0 proc.) niż u osób z pierwotnym nowotworem (37,3 proc.). Nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami (tab. 1.).

Analiza wykazała, że w przypadku chorych z mnogimi nowotworami genotypy heterozygotyczne polimorfizmów *XPD* A35931C, C22541A i *XRCC3* C18067T występują częściej niż w pozostałych grupach. Przeprowadzono dodatkowe badanie mające na celu określenie występowania tych trzech polimorfizmów jednocześnie. Współwystępowanie genotypów AC, CA i CT potwierdzono u 13,5 proc. osób zdrowych, 7,2 proc. chorych z nowotworem pierwotnym i 17,5 proc. chorych z drugim pierwotnym ogniskiem nowotworowym (tab. 3.). Różnica w częstości współwystępowania tych genotypów między osobami z nowotworem pierwotnym a chorymi z mnogimi nowotworami okazała się istotna statystycznie (OR=2,68, CI=1,12–6,44, P=0,023).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podjęte przez autorów badania stanowią próbę ustalenia genetycznego podłoża mnogich nowotworów głowy i szyi oraz identyfikację genotypów, które mogłyby predysponować do rozwoju choroby nowotworowej. Zagadnienie oceny ryzyka genetycznego wystąpienia nowotworów głowy i szyi na podstawie polimorfizmu genów niskiej penetracji jest intensywnie badane. Badaniami objęto geny kodujące enzymy odpowiedzialne za aktywację metaboliczną kancerogenów obecnych w dymie tytoniowym oraz ich detoksykację [11–14]. Zwrócono także uwagę na geny metabolizmu etanolu, który jest czynnikiem kokancerogennym w przypadku raków głowy i szyi [15, 16]. Geny kodujące enzymy naprawcze dopiero ostatnim czasie przyciągnęły uwagę badaczy [17, 18].

Do tej pory niewiele wiadomo na temat genetycznego ryzyka wystąpienia drugich pierwotnych nowotworów. Bez wątplenia w etiologii mnogich nowotworów istotne znaczenie ma przewlekła ekspozycja jamy ustnej, gardła i krtani na dym tytoniowy oraz wysokoprocentowe napoje alkoholowe. Prowadzi to do rozległych uszkodzeń błony śluzowej o charakterze rozsianym, co ułatwia penetrację chemicznych substancji kancerogennych do komórek. Jedynie wskazanie roli czynnika genetycznego w kształtowaniu ryzyka wystąpienia mnogich nowotworów pochodzi z prac z zastosowaniem testu blemocynowego. Wykazano, że chorzy z drugim ogniskiem nowotworowym wykazują wysokie współczynniki niestabilności chromosomowej, co prowadzi do podwyższonej wrażliwości na działanie kancerogenów [19].

W literaturze nie znaleziono prac, które dotyczyłyby wykorzystania analizy polimorfizmu genów naprawy DNA do oceny ryzyka genetycznego wystąpienia mnogich nowotworów głowy i szyi. Z tym wiąże się pewna trudność w interpretacji własnych wyników i wnioskowaniu. Uzyskane wyniki wydają się wskazywać na częstsze występowanie genotypów ryzyka w obrębie genów naprawy DNA u chorych z zespołem drugich pier-

wotnych nowotworów. Niemniej dla pełnego doświadczalnego potwierdzenia tej obserwacji konieczne jest poszerzenie badanych grup oraz uwzględnienie interakcji genowej.

PIŚMIENICTWO

1. Gluckman JL, Crisman JD. *Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract*. Laryngoscope 1983; 93: 71-4.
2. Hong WK, Lipman SM, Wolf GT. *Recent advances in head and neck cancer: larynx preservation and cancer chemoprevention. The seventeenth annual Richard and Hinda Resenthal Foundation Award Lecture*. Cancer Res 1993; 53: 5113-20.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human*. IARC 1986, Vol. 38, Lyon.
4. Zatoński W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J. *Tobacco, alcohol and diet in etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study*. Cancer Causes Control 1991; 2: 3-10.
5. Cooper MP, Jovanovic A, Nauta JP, Braakhuis BJM, de Vries M, van der Waal I, Snow GB. *Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck*. Arch Otolaryng Head Neck Surg 1995; 121: 1993-9.
6. Spitz MR, McPherson RS, Jiang H, Hsu TC, Trizna Z, Lee JJ, Lippman SM, Khuri FR, Steffen-Batey L, Chamberlain RM, Schantz SP, Hong WK. *Correlates of mutagen sensitivity in patients with upper aerodigestive tract cancer*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1997; 6: 687-92.
7. Wei Q, Cheng L, Hong WK, Spitz MR. *Reduced DNA repair capacity in lung cancer patients*. Cancer Res 1996; 56: 4103-7.
8. Sturgis EM, Zheng R, Li L, Castillo EJ, Eicher SA, Chen M, Spitz MR, Wei Q. *XPD/ERCC2 polymorphisms and risk of head and neck cancer: a case-control analysis*. Carcinogenesis 2000; 21: 2219-23.
9. Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Zheng R, Eicher SA, Clayman GL, Strom SS, Spitz MR, Wei Q. *Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Carcinogenesis 1999; 20: 2125-9.
10. Butkiewicz D, Rusin M, Enewold L, Shields PG, Chorazy M, Harris CC. *Genetic polymorphisms in DNA repair genes and risk of lung cancer*. Carcinogenesis 2001; 22: 593-597
11. Jourenkova-Mironova N, Wikman H, Bouchardy C, Mitrunen K, Dayer P, Banhamou S, Hirvonen A. *Role of arylamine N-*

acetyltransferase 1 and 2 (NAT1 and NAT2) genotypes in susceptibility to oral/pharyngeal and laryngeal cancers. Pharmacogenetics 1999; 9: 533-7.

12. Jourenkova-Mironova N, Voho A, Bouchardy C, Wikman H, Dayer P, Banhamou S, Hirvonen A. *Glutathione S-transferase GSTM3 and GSTP1 genotypes and larynx cancer risk*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1999; 8: 185-8.
13. Matthias C, Bockmül U, Jahnke V, Jones P, Hayes J, Aldersea J, Gilford J, Bailey L, Bath J, Worrall S, Hand P, Fryer A, Strange R. *Polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers*. Pharmacogenetics 1998; 8: 91-100.
14. Olshan A, Weissler M, Bell W, Bell D. *GSTM1, GSTT1, GSTP1 CYP1A1 and NAT1 polymorphisms, tobacco use and the risk of head and neck cancer*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2000; 9: 185-91.
15. Olshan A, Weissler M, Watson MA, Bell DA. *Risk of head and neck and the alcohol dehydrogenase 3 genotype*. Carcinogenesis 2001; 22: 57-61.
16. Muto M, Nakane M, Hitomi Y, Yoshida S, Sasaki S, Ohtsu A, Yoshida S, Ebihara S, Esami H. *Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer*. Carcinogenesis 2002; 23: 1759-65.
17. Wilson DM, Thompson LH. *Life without DNA repair*. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 12754-7.
18. Cheng L, Eicher SA, Guo Z, Hong WK, Spitz MR, Wei Q. *Reduced DNA repair capacity in head and neck cancer patients*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1998; 7: 465-8.
19. Cloose J, Braakhuis BMJ, Steen I, Cooper MP, de Vries N, Nauta JJP, Snow GB. *Increased mutagen sensitivity in head and neck squamous cell carcinoma patients, particularly those with multiple primary tumors*. Int J Cancer 1994; 56: 816-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr Małgorzata Rydzanicz

Zakład Genetyki Człowieka

Polska Akademia Nauk

ul. Strzeszyńska 32

60-479 Poznań

tel. 0 (prefiks) 61 823 30 11,

faks 0 (prefiks) 61 823 32 35

e-mail: marydz@man.poznan.pl