

U podłoża rozwoju procesu nowotworowego leży zawsze przekształcenie określone jako transformacja nowotworowa pojedynczych komórek. Przybranie fenotypu nowotworowego raz nabyte jest w zasadzie nieodwracalne i przekazywane komórkom potomnym. Celem pracy jest ukazanie specyfiki biologii molekularnej nowotworów głowy i szyi na tle podanego wyżej ogólnego schematu nowotworowego.

Osiągnięcia badań poznawczych pozwoliły na opracowanie markerów diagnostycznych i prognostycznych oraz podjęcie nowych strategii terapeutycznych w zakresie leczenia celowanego i skojarzonego.

Etiologia nowotworów głowy i szyi jest mocno powiązana z paleniem tytoniu. Z racji tak jednoznacznego rozpoznania czynnika sprawczego indukcja uszkodzeń DNA jest dobrze znana. Wynikiem reakcji chemicznych kancerogenów dymu tytoniowego jest powstanie trwałych połączeń zwanych addukt kancerogen:DNA.

Uszkodzenia struktury DNA badano na poziomie całkowitego genomowego DNA, jednak największe znaczenie mają uszkodzenia w rejonach czynnych funkcjonalnie. Aberracje chromosomów są jednym z najlepiej rozpoznanych zagadnień w nowotworach głowy i szyi. Podstawą zjawiska jest współwystępowanie różnych klonów komórkowych w rejonie głowy i szyi oraz selekcja klonalna w trakcie progresji choroby. Badania podstawowe nad nowotworami głowy i szyi osiągnęły stan, umożliwiając kliniczne wykorzystanie wyników.

**Słowa kluczowe:** biologia molekularna, nowotwory głowy i szyi, ekspresja genu.

## Biologia molekularna nowotworów głowy i szyi w dobie genomiki i proteomiki

*Molecular biology of head and neck tumours in genomic and proteomic era*

Krzysztof Szyfter<sup>1,2</sup>, Wojciech Golusiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Mutagenyzy Środowiskowej, Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań

<sup>2</sup>Katedra Laryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Akademia Medyczna, Poznań

Nowotwory złośliwe charakteryzuje rozplem własnych, lecz zmienionych morfologicznie i funkcjonalnie komórek ustroju, który prowadzi do niszczenia prawidłowych struktur narządowych. Pierwotny rozwój procesu nowotworowego jest miejscowy, a następnie dochodzi do naciekania i niszczenia tkanek sąsiednich oraz do zagnieżdżania się i namnażania komórek nowotworowych w narządach odległych. Komórki nowotworowe, zachowując zazwyczaj część cech charakterystycznych dla tkanki, z której powstały, ujawniają jednocześnie morfologiczne i funkcjonalne *odróżnicowanie*, wyrażające się utratą cech dojrzałości i specjalizacji czynnościowej, nabytych w rozwoju osobniczym. Inwazyjność i *odróżnicowywanie* się komórek nowotworowych mają zazwyczaj charakter postępujący. U podłoża rozwoju procesu nowotworowego leży zawsze przekształcenie określone jako transformacja nowotworowa pojedynczych komórek. Przybranie fenotypu nowotworowego raz nabyte jest w zasadzie nieodwracalne i przekazywane dziedzicznie komórkom potomnym [1–3]. Powyższe uwagi wstępne opisują generalnie proces nowotworowy i dotyczą również nowotworów głowy i szyi.

Celem artykułu jest ukazanie specyfiki biologii nowotworów głowy i szyi na tle podanego wyżej ogólnego schematu procesu nowotworowego. Badania podstawowe wydają się bardzo zaawansowane i stanowią przedmiot licznych opracowań literaturowych [4, 5]. Osiągnięcia badań poznawczych pozwoliły na opracowanie markerów diagnostycznych i prognostycznych oraz podjęcie nowych strategii terapeutycznych w zakresie terapii celowanej i skojarzonej.

### Uszkodzenia struktury DNA

Etiologia nowotworów głowy i szyi jest mocno powiązana z paleniem tytoniu, przy czym najsilniejszy związek sprawczy występuje w przypadku nowotworów krtani. Dzięki tak jednoznaczniemu rozpoznaniu czynnika sprawczego sprawa indukcji uszkodzeń DNA została dobrze opisana już w latach 70. i 80. XX w. [6, 7]. Dym tytoniowy zawiera ok. 4000 substancji chemicznych, wśród których zidentyfikowano kilka grup związków o udowodnionej lub prawdopodobnej aktywności mutagennej i kancerogennej. Zestawienie tych związków łącznie z danymi na temat miejsc interakcji z DNA i mutagenności zawarto w tab. 1. Wynikiem reakcji chemicznej kancerogenów dymu tytoniowego jest powstawanie trwałych połączeń znanych pod nazwą addukt kancerogen:DNA. Obecność adduktów DNA dowodzi wcześniejszej ekspozycji na kancerogeny chemiczne, a ich poziom jest wyznacznikiem biologicznie skutecznej dawki kancerogenu związanego z DNA gospodarza. Zakłada się, że tworzenie adduktów DNA jest pierwszym etapem w wielostopniowym procesie kancerogenezy. Trzeba jednak zaznaczyć, że uszkodzenia DNA spotykają się z przeciwstawnym procesem naprawy DNA i tym samym pierwszy (i jedynie pierwszy) etap procesu kancerogenezy ma charakter odwracalny. Do-

The background of the neoplastic process is a transformation of single cells. When those cells get a neoplastic phenotype, this change is almost irreversible and is transmitted to the next cell generations.

The aim of this article is a description of specificity of head and neck tumours reflected by molecular biology of tumour cells using the aforementioned scheme.

The basic studies allowed for selection of diagnostic and prognostic markers as well as development of new therapeutic strategies of multi-drug as well as directed treatment.

Head and neck tumours are strongly related to tobacco smoking. Knowing this phenomenon induction of DNA lesions is well understood. As a result of chemical reaction of carcinogens in tobacco smoke we observe formation of carcinogen-DNA adducts.

The DNA lesions were studied at whole DNA genome level, but the most important are lesions formed in important functional areas. Chromosomal aberrations are one of the best known phenomena in head and neck tumours. As a base of this process is coincidence of different cell clones and selection of some of them during the course of disease.

The results of basic studies in head and neck tumours are now extended to clinical practice.

**Key words:** molecular biology, head and neck cancer, gene expression.

piero zakłócenie równowagi między procesami powstawania i usuwania uszkodzeń DNA, kumulacja uszkodzeń i ich utrwalanie jako mutacji otwierają jednokierunkową drogę w stronę transformacji nowotworowej [1, 8, 9]. O ile rola adduktów DNA w inicjacji kancerogenezy nie budzi wątpliwości, to sprawa ich udziału w progresji nowotworów wymaga dalszych badań.

### Uszkodzenia struktury i funkcji określonych genów

Opisane wyżej uszkodzenia struktury DNA badano na poziomie całkowitego genomowego DNA. Wiadomo jednak, że szczególne znaczenie mają uszkodzenia w rejonach czynnych funkcjonalnie [10]. Niektóre z nich biorą udział w procesie kancerogenezy [3]. Należą do nich regiony kodujące protoonkogeny oraz geny supresorowe, zwane też genami przeciwnowotworowymi (anty-onkogenami). Protoonkogeny nie wykazują aktywności transkrypcyjnej w normie, ale mogą zostać aktywnymi onkogenami przez mutacje (wywołane kancerogenami) lub wskutek oddziaływania wirusów. Wystąpienie uszkodzeń DNA i ekspresja onkogenów powodują wszczęcie aktywności przez grupę genów supresorowych, antagonistycznych wobec onkogenów. W 1977 r. Knudson sformułował teorię, wg której podjęcie procesu kancerogenezy wymaga równoczesnego wystąpienia mutacji w protoonkogenie i genie supresorowym. Koincydencja mutacji aktywującej protoonkogen i mutacji blokującej aktywność genu supresorowego wg Knudsona, nazwana *teorią dwóch zdarzeń*, jest obecnie kanonem wyjaśniającym molekularne podstawy procesu kancerogenezy [1, 10, 11].

Onkogeny reprezentują klasę genów rakowych o zróżnicowanej aktywności w różnych typach nowotworów. W przypadku nowotworów krtani wykazuje się aktywację onkogenów z rodziny *Ras* (*H-, K-, N-ras*), *c-myc*, *erbB-1/EGFR*, *PRAD-1/cyclin D1* oraz *FHIT*. Lista ta nie jest zamknięta i trwają badania nad identyfikacją kolejnych onkogenów odgrywających rolę w nowotworach głowy i szyi lub w poszczególnych stadiach choroby. Produktami ekspresji aktywowanych onkogenów są onkoproteiny, odpowiedzialne za inicjację transformacji nowotworowej. Onkoproteiny powodują, że komórki pozostające w fazie spoczynkowej cyklu komórkowego przechodzą do podziału i namnażania się komórek, dlatego w tej grupie identyfikuje się czynniki wzrostu oraz białka odpowiedzialne za regulację cyklu komórkowego.

Przykładem dobrego zrozumienia roli pojedynczego onkogeny w nowotworach głowy i szyi jest udział *CCND1* w progresji nowotworów krtani [12]. *Locus* chromosomowe, w którym zlokalizowany jest ten gen, ulega amplifikacji, co wykazano przy udziale cytogenetyki klasycznej, a dalej potwierdzono technikami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) i porównawczej hybrydyzacji genomów (CGH). Amplifikacja *locus CCND1* oznacza nadmier-

**Tabela 1.** Podstawowe mutageny chemiczne obecne w dymie tytoniowym i skutki ich działania

**Table 1.** Main chemical mutagens present in tobacco smoke and the end-points of their activity

Grupa związków	Struktura docelowa	Miejsce interakcji	Typowa mutacja
policykliczne węglowodory aromatyczne	guanozyna	N2-Gua	G:C > T:A
N-nitrozoaminy	guanozyna	N7-Gua	A:T > T:A A:T > C:G
aminy aromatyczne	guanozyna	C8-Gua	
reaktywne formy tlenu	zasady purynowe i pirymidynowe	brak preferencji	G:C > T:A

na produkcję cykliny D1 i w rezultacie przyspieszenie proliferacji komórek nabłonka krtani. Wykazano, że amplifikacja regionu 11q13 oznacza złe rokowania dla pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem krtani. Mimo precyzyjnego określenia wielkości amplikonu, nieznanym pozostaje udział innych onkogenów z tego regionu w progresji nowotworów głowy i szyi. Niewykluczona jest heterogenność narządowa, na co wskazuje wysoka ekspresja onkogenu *TAOS1* w nowotworach jamy ustnej [13].

Z kolei geny supresorowe transformacji nowotworowej (antyonkogeny) zapobiegają przekształceniu na drodze kontroli i hamowania cyklu proliferacyjnego komórek, a także eliminacji komórek zawierających zmutowany DNA na drodze apoptozy [14]. Apoptoza jest więc aktywną samodestrukcją komórki, która poprzez obkurczenie, degradację DNA i innych elementów strukturalnych usuwa komórki zakażone wirusami, komórki z uszkodzonym DNA i komórki nowotworowe [15]. Przebieg procesu apoptozy wymaga także współdziałania innych białek, bowiem tylko sygnał do podjęcia samodestrukcji pochodzi od białek kodowanych przez geny supresorowe. Dochodzi do aktywacji enzymów z rodziny ICE (*interleukin-1-beta-converting enzyme*), zwanych kaspazami. Z kolei aktywacja kaspaz zależy od białek rodziny Bcl-2 [16]. W raku krtani i gardła dolnego można zanotować pewną prawidłowość. Dobra prognoza, możliwość zachowania krtani, pozytywna odpowiedź na chemio- i radioterapię są związane z niską ekspresją białek Bcl-xl, natomiast złe rokowania z wysoką. Niewydolność procesu apoptozy najczęściej wiąże się z negatywnymi mutacjami genu *p53*.

Do najlepiej scharakteryzowanych antyonkogenów należą: *p53*, *p16* i *Rb1*. Produkty białkowe obu genów są substratami dla szeregu fosfozależnych kinaz.

Gen *p53* jest umiejscowiony w krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p13) i w warunkach prawidłowych operuje jako gen supresorowy (*wilde type p53*). Produkt genu *p53* to białko TP53 o krótkim okresie półtrwania syntetyzowane w cytoplazmie. Komórka spoczynkowa zawiera śladowe ilości tego białka. Poziom mRNA dla *p53* i poziom białka TP53 osiągają szczyt tuż przed początkiem replikacji DNA, to jest na granicy faz G1/S cyklu komórkowego. TP53 ma struktury lokalizujące jądro komórkowe (*nuclear localization signals*), dzięki którym przechodzi do jądra na początku fazy S i na krótko akumuluje się w nim. Mutacja genu *p53* jest jedną z najczęściej rozpoznawanych zmian genetycznych w komórkach raka krtani. Mutacje genu *p53* są w nowotworach głowy i szyi częstsze niż w innych chorobach nowotworowych. Część mutacji powoduje powstawanie białka niestabilnego lub niefunkcjonalnego, niezdolnego do hamowania proliferacji podjętej przez komórkę. Większość mutacji genu *p53* jest wykrywana w ewolucyjnie konserwatywnym regionie genu, to jest w eksonach od 4 do 9 z *hot spot* w zakresie 239–248. Spektrum mutacyjne *p53* jest bardzo bogate i na bieżąco monitorowane w Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem w Lyonie (Francja) [17].

W przypadku *p53* podstawowym mechanizmem odpowiadającym za blokowanie ekspresji genu jest wystąpienie mutacji. Inaczej przedstawia się kwestia inaktywacji genów supresorowych *p16* i *Rb*. W preparatach DNA izolowanych z nowotworów głowy i szyi mutacje genu *p16* są wykrywa-

ne ok. 10-krotnie rzadziej niż genu *p53* (K. Szukała, M. Rydzanicz, K. Szyfter – dane niepublikowane). Dane literaturowe świadczą o tym, że inaktywacja genu *p16* jest przede wszystkim wynikiem hipermetylacji promotora genu, a więc regulacja odbywa się na zasadzie epigenetycznej [18].

Natomiast gen *Rb* (lokalizacja chromosomowa 13q14) jest wyłączany w wyniku delecji lub mikrodelecji całego lub fragmentu ramienia długiego chromosomu 14. Odkrycie to jest wynikiem stosowania uzupełniających się technik cytogenetycznych [19, 20].

W podsumowaniu tego akapitu należy podkreślić, że współistnieje szereg mechanizmów aktywacji onkogenów i detoksykacji genów supresorowych obejmujących zjawiska na poziomie chromosomowym (amplifikacje i delecje pewnym regionów) oraz DNA [mutacje punktowe, (de)metylacja, utrata heterozygotyczności]. Ogólnie takie reorganizacje mieszczą się w pojęciu niestabilności genetycznej, która nie tylko towarzyszy procesowi neoplazji, lecz także uchodzi za główną siłę napędową inicjacji i progresji nowotworów [21, 22].

### Uszkodzenia chromosomów

Chromosomy reprezentują najwyższy poziom zorganizowania materiału genetycznego w komórce. Aberracje (uszkodzenia) chromosomów są jednym z najlepiej rozpracowanych zagadnień w biologii nowotworów głowy i szyi [4, 23, 24]. Podstawowym zjawiskiem jest współwystępowanie różnych klonów komórkowych w obrębie nowotworów głowy i szyi oraz selekcja klonalna w trakcie progresji choroby. W rezultacie nowotwory głowy i szyi cechuje wysoka złożoność. W pojęciu tym mieści się heterogenność kariotypów (międzyosobnicza, w obrębie pojedynczego guza, towarzysząca progresji) w preparatach uzyskiwanych z nowotworów głowy i szyi. Dlatego mówi się co najwyżej o typowych lub częstych aberracjach, a więc operowanie terminem *aberracja charakterystyczna dla guzów głowy i szyi* jest błędem nazewniczym. Pole badawcze pozostaje zatem otwarte i obiecujące z dwóch powodów. Po pierwsze, techniki stosowane w cytogenetyce pozwalają na coraz większą precyzję w lokalizowaniu uszkodzeń w obrębie chromosomów. Głównie jest to zasługą wprowadzenia cytogenetyki molekularnej obejmującej:

- różne warianty florescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH); o ile początkowo zastosowanie pojedynczego barwnika pozwalało na lokalizację poszukiwanego fragmentu w obrębie chromosomu (wykrywanie translokacji, amplifikacji, delecji), to obecnie można stosować równocześnie szereg barwników fluorescencyjnych i obserwować przenoszenie materiału genetycznego pomiędzy wszystkimi chromosomami (translokacje) [25],
  - porównawcza hybrydyzacja genomów (*comparative genomic hybridization* – CGH) świetnie nadaje się do analizy amplifikacji, delecji oraz detekcji translokacji nie zrównoważonych [26],
  - *array* CGH – rozwinięcie powyższej techniki w kierunku takiego zwiększenia precyzji, że analizuje się reorganizacje materiału genetycznego w obrębie poszczególnych genów [27],
- Po drugie, zmapowanie ludzkiego genomu pozwala na odniesienie ustaleń cytogenetycznych do występowania

nia określonych onkogenów, genów supresorowych i innych genów czynnych w procesie nowotworzenia [4]. W tej sytuacji analiza uszkodzeń chromosomów jest najczęściej pierwszym etapem wskazującym na regiony zawierające jeszcze nierozpoznane onkogeny i geny supresorowe. Również planowanie doświadczeń nad utratą heterozygotyczności rozpoczyna się od analizy delecji, złamań i amplifikacji rozpoznanych wcześniej w badaniach cytogenetycznych.

W nowotworach głowy i szyi najczęściej występują następujące aberracje chromosomowe: utrata (p – ramię krótkie, q – ramię długie): 3p, 5q, 8p, 18q, 21q, Y; amplifikacje: 3q, 5p, 7p, 8q, 11q13; miejsca złamań chromatyd: 1q13, 1p36, 3q21, 5p14, 7p13, 9q32 [4, 23–26]. Zestawienie to zwraca uwagę na częsty i wysoki stopień rearanżacji materiału genetycznego w chromosomach 3 i 8. Ponadto zastanawia częsta utrata chromosomu płciowego Y przy jednoczesnym zachowaniu go w leukocytach krwi obwodowej i prawdopodobnie również w prawidłowej tkance otaczającej raka krtani. Sugestie wyjaśniające tę obserwację idą w kierunku powiązania wypadania chromosomu Y z nadmierną zapadalnością mężczyzn na raka krtani lub zmierzają do identyfikacji w chromosomie Y genów związanych z progresją choroby nowotworowej. Z pewnością wyklucza się związek utraty chromosomu Y z wiekiem pacjentów. Jednak ostatnio pojawiają się ostrzeżenia o nadinterpretacji utraty chromosomu Y w komórkach nowotworu. Wydaje się, że niska zawartość informacyjna chromosomu Y powoduje, że jego utrata nie jest letalna dla komórek, i dlatego w niestabilnym kariotypie nowotworowym nieproporcjonalnie często występują komórki pozbawione chromosomu Y [28].

Badania poznawcze w zakresie cytogenetyki przyniosły sugestie aplikacyjne. Ponieważ techniki w obrębie cytogenetyki klasycznej są względnie proste i tanie, dlatego podano szereg propozycji wykorzystania określonych uszkodzeń chromosomów jako markerów przebiegu nowotworów głowy i szyi i ich stosowania do pogłębiania diagnostyki. Zestawienie najlepiej udokumentowanych propozycji znajduje się w tab. 2. (wg [25]).

Mnogość aberracji chromosomowych w nowotworach głowy i szyi oraz dynamika występowania aberracji w przebiegu choroby zachęciły do poszukiwania zmian charakterystycznych dla danego stadium choroby. Badania nad tym zagadnieniem zostały ukierunkowane po opublikowaniu przez zespół Sidranskyego (Houston, USA) modelu progre-

sji genetycznej przebiegającej równolegle z postępem choroby nowotworowej (ryc. 1). Model ten, znany jako hipoteza Califano [29], okazał się bardzo inspirujący dla kolejnych badań [30]. Jednym z oczekiwań badawczych opracowanym na podstawie tego modelu jest identyfikacja markera chromosomowego, który jest odpowiedzialny za występowanie przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych. Cel ten nie został jeszcze osiągnięty.

### Genetyczne uwarunkowanie indywidualnej podatności na czynniki rakotwórcze

Nowotwory głowy i szyi mają bezsprzeczne uwarunkowanie środowiskowe związane w pierwszym rzędzie z intensywnym paleniem tytoniu i nadużywaniem mocnych napojów alkoholowych [31]. Jednocześnie wiadomo, że nowotwory występują tylko u części osób prowadzących powyższy styl życia. Równocześnie stwierdza się raki u ludzi o niskiej ekspozycji na rakotwórcze. Zatem istnieje dodatkowy czynnik, który decyduje, u kogo – nawet w warunkach identycznej ekspozycji – wystąpi choroba. Wskazania idą w kierunku czynnika genetycznego, chociaż obserwacje kliniczne rzadko mówią o rodzinnym występowaniu nowotworów głowy i szyi. Niemniej z ośrodków kierowanych przez Snowa (Amsterdam, Holandia) i Schantz (Nowy Jork, USA) pochodzą dobrze udokumentowane prace, oparte na dużym materiale klinicznym, które dowodzą, że występowanie nowotworów w rodzinie jest czynnikiem znacznie podnoszącym ryzyko wystąpienia nowotworów głowy i szyi, za czym najprawdopodobniej kryje się czynnik genetyczny [32, 33].

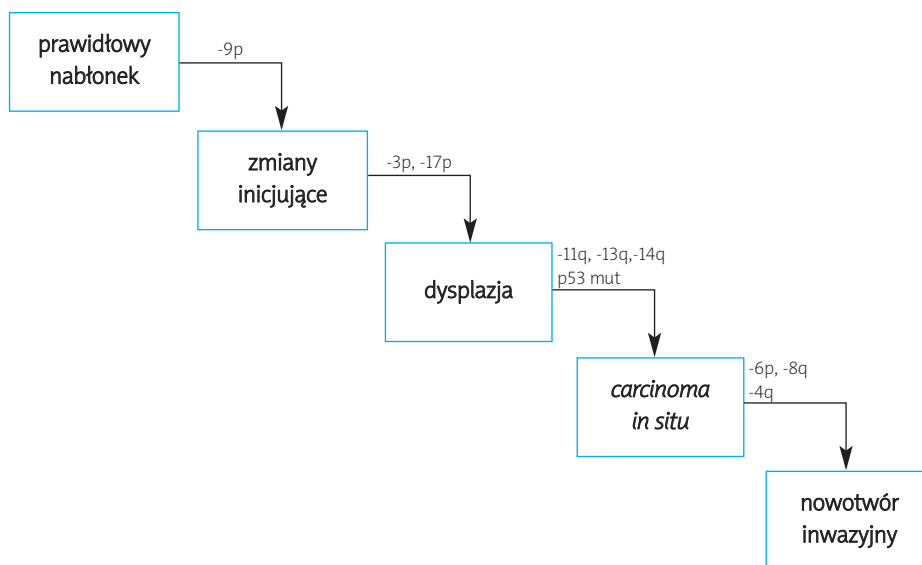
Identyfikacja czynnika genetycznego wystąpienia danej cechy patogenicznej w odniesieniu do chorób nowotworowych zmierza w dwóch kierunkach [34]. Poszukuje się genów tzw. wysokiej penetracji, których ekspresja prowadzi do rozwoju określonej choroby, lub też tzw. genów niskiej penetracji, które warunkują takie zakłócenia metabolizmu, że czynnik patogeniczny może doprowadzić do inicjacji różnych nowotworów w poszczególnych narządach. Liczba poznanych genów wysokiej penetracji jest niewielka, a najbardziej znanymi są: gen *BRCA1* (rak piersi), gen *APC* (niektóre formy raków jelita grubego) i gen *ATM* (nowotwory towarzyszące chorobie *ataxia-telangiectasia*). Nie wykryto dotąd genu wysokiej penetracji w przypadku nowotworów głowy i szyi. Pozostaje zatem poszukiwanie zróżnicowania genetycznego na poziomie genów odpowiedzialnych za metabolizm kan-

**Tabela 2.** Zestawienie aberracji chromosomowych o udowodnionej lub potencjalnej wartości diagnostycznej.

**Table 2.** Chromosome aberrations with proven or potential diagnostic significance

Aberracja chromosomowa	Onkogeny, geny supresorowe	Udział w nowotworzeniu
ampl 11q13	<i>CCND1 (PRAD1), FGF3, FGF4, EMS1</i>	krótkie przeżycie, złe rokowania
del 18q11.1–q12.3 i 18q21.1–q23	<i>DCC, DPS4/Smad4, MADR2/Smad2</i>	agresywny charakter nowotworu
del 3p	niezidentyfikowane geny supresorowe	wczesna faza, zmiany dysplastyczne
ampl 3q21–q29	<i>PIK3CA, not p63</i>	wczesna faza, progresja
złamanie 3p14	<i>FHIT</i>	progresja
del 9p21	<i>p16, p16b</i>	wczesna faza
del 13q14 i 13q12.	<i>Rb i BRCA2</i>	przerzutowanie (?)





**Ryc. 1.** Model dynamiki uszkodzeń chromosomów w przebiegu nowotworów głowy i szyi wg Califano i wsp. [29]

**Fig. 1.** Model of dynamics of chromosome alterations in the progression of head and neck tumours according to Califano et al. [29]

cerogenów chemicznych i usuwanie uszkodzeń DNA. Są to geny niskiej penetracji.

Geny kodujące enzymy odpowiedzialne za procesy aktywacji metabolicznej kancerogenu, detoksykacji i naprawy DNA są często polimorficzne. Oznacza to, że w populacji występują pewne warianty strukturalne danego genu (genotypy), za czym postępuje zróżnicowanie aktywności enzymatycznej (fenotypy).

Publikowane dotąd wyniki przynoszą niejednorodny obraz. Wydaje się, że obecny stan wiedzy na temat uwarunkowania genetycznego ryzyka wystąpienia oraz charakteru przebiegu choroby można opisać następująco:

- pojedyncze geny enzymów metabolizujących kancerogeny oraz enzymów naprawczych w minimalnym stopniu modulują ryzyko wystąpienia nowotworu głowy i szyi; dopiero koincydencja wystąpienia pewnych wariantów genowych zmienia ryzyko genetyczne w istotny sposób,
- rola czynnika genetycznego uwidacznia się wyraźniej przy umiarkowanej ekspozycji na dym tytoniowy, bowiem wysoka ekspozycja maskuje znaczenie czynnika genetycznego,
- czynnik genetyczny zarysowuje się silniej w przypadku drugich pierwotnych nowotworów niż w przypadku pojedynczych guzów pierwotnych [35, 36],
- porównanie trzech ww. grup genów wskazuje na geny kodujące enzymy naprawcze jako najsilniej determinujące ryzyko genetyczne.

Badania podstawowe nad biologią nowotworów głowy i szyi osiągnęły stan umożliwiający przeniesienie wyników w stronę aplikacyjną. W artykule przedstawiono pewne zastosowania polegające głównie na wykorzystaniu wykrywanych alteracji chromosomowych jako markerów przebiegu choroby. Jednocześnie rozwija się odrębny nurt, który osiągnięcia biologii molekularnej wprowadza do strategii planowania terapii celowanej, co pozostaje jednak poza ramami niniejszej pracy.

#### Piśmiennictwo

1. Sarasin A. An overview of the mechanisms of mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 2003; 544: 99-106.
2. Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1-6.
3. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Med* 2006; 10: 789-99.
4. Akervall J. Genomic screening of head and neck cancer and its implications for therapy planning. *Eur Arch ORL* 2006; 263: 297-304.
5. Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RCK. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* 2006; 59: 445-53.
6. Szyfter K, Banaszewski J, Jałoszyński P, et al. Carcinogen:DNA adducts in tobacco smoke-associated cancer of the upper respiratory tracts. *Acta Bioch Polon* 1999; 46: 275-87.
7. Phillips DH. DNA adducts as markers of exposure and risk. *Mutat Res* 2005; 577: 284-92.
8. Matullo G, Peluso M, Polidoro S, et al. Combination of DNA repair gene SNPs and increased levels of DNA adducts in a population-based study. *Cancer Epid Biomark Prevent* 2003; 12: 674-7.
9. Gajęcka M, Rydzanicz M, Jaskuła-Sztul R, et al. Reduced DNA repair capacity in laryngeal cancer subjects. *Adv Otorhinolaryngol (Basel)* 2005; 62: 25-37.
10. Papadimitrakopoulou VA, Shin DM, Hong WK. Molecular and cellular biomarkers for field cancerization and multistep process in head and neck tumorigenesis. *Cancer Metast* 1996; 15: 53-76.
11. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 776-81.
12. Jarmuż M, Grenman R, Golusinski W, et al. Aberrations of 11q13 in laryngeal squamous cell lines and their prognostic significance. *Cancer Genet Cyto* 2005; 160: 82-8.
13. Huan X, Gollin SM, Raja S, et al. High-resolution mapping of the 11q13 amplicon and identification of a gene TAOS1, that is amplified and overexpressed in oral cancer cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002; 99: 11369-74.
14. Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Develop* 2001; 10: 81-93.
15. Gerl R, Vaux DL. Apoptosis in the development and treatment of cancer. *Carcinogenesis* 2005; 26: 263-70.
16. Cory S, Adams JM. The Bcl-2 family of the cellular Life-or-death switch. *Nature Rev Cancer* 2002; 2: 647-56.

17. Olivier M, Hussain SP, Caron de Fromental C, et al. TP53 mutation spectra and load; a tool for generating hypotheses on the etiology of cancer. *IARC Sci Publ* 2004; 157: 247-70.
18. Garinis GA, Patrinos GP, Spanakis NE, et al. DNA hypermethylation: when tumour suppressor gene go silent. *Human Genet* 2002; 111: 115-27.
19. Kujawski M, Rydzanicz M, Sarlomo-Rikala M, et al. Rearrangement involving the 13q chromosome arm committed to the progression of laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 137: 54-8.
20. Hickman S, Moroni MC, Helin K. The role of p53 and pRB in apoptosis and cancer. *Curr Opin Genet Develop* 2002; 12: 60-6.
21. Szyfter K, Jałoszyński P, Kujawski M, et al. Niestabilność genetyczna w przebiegu płaskonabłonkowego raka krtani. *Nowotwory* 2002; 52 (suppl. 3): 26-31.
22. Fukasawa K. Centrosome amplification, chromosome instability and cancer development. *Cancer Lett* 2005; 230: 6-19.
23. Jin Y, Jin Ch, LvM, et al. Karyotypic evolution and tumor progression in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Genet Cyto* 2005; 156: 1-7.
24. Wreesmann VB, Singh B. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: biologic insights and clinical opportunities. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 449-59.
25. Gollin SM. Chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of the head and neck: window to the biology of disease. *Head & Neck* 2001; 23: 238-53.
26. Bockmühl U, Schlüns K, Schmidt S, et al. Chromosomal alterations during metastasis formation of head and neck squamous cell carcinoma. *Genes Chromos Cancer* 2002, 33: 29-35.
27. Pinard R, de Wintewr A, Sarkis GJ, et al. Assessment of whole genome amplification-induced bias through high-throughput, massively parallel whole genome sequencing. *BMC Genomics* 2006; 7: 216.
28. Kujawski M, Jarmuż M, Rydzanicz M, et al. Frequent chromosome Y loss in primary, second primary and metastatic squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Lett* 2004; 208: 95-111.
29. Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: Implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996; 56: 2488-92.
30. Braakhuijs BJM, Tabor MP, Kummer A. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clonical implications. *Cancer Res* 2003, 63: 1727-30.
31. Le Marchand L. The predominance of the environment over genes in cancer causation: implications for genetic epidemiology. *Cancer Epid Biomark Prevent* 2005; 14; 1037-9.
32. Cloos J, Reid CB, Snow GB, et al. Mutagen sensitivity: Enhanced risk assessment of squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B, 367-72.
33. Yu GP, Zhang ZF, Hsu TC, et al. Family history of cancer, mutagen sensitivity, and increased risk of head and neck cancer. *Cancer Lett* 1999; 146: 93.
34. Szyfter K. Rola czynnika genetycznego w powstawaniu i przebiegu płaskonabłonkowego raka krtani. *Post Chir Głowy Szyi* 2002; 1: 5-19.
35. Gal TJ, Huang WY, Chen Ch, et al. DNA repair gene polymorphisms and risk of second primary neoplasms and mortality in oral cancer patients. *Laryngoscope* 2005, 115: 2221-31.
36. Rydzanicz M, Wierzbicka M, Gajęcka M, et al. The impact of genetic factor on the incidence of multiple primary tumors of the head and neck. *Cancer Lett* 2005; 224: 263-78.

#### Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Krzysztof Szyfter**  
Instytut Genetyki Człowieka  
Polska Akademia Nauk  
ul. Strzeszyńska 32  
60-479 Poznań  
tel. +48 61 657 92 20  
faks +48 61 823 30 11  
e-mail: szyfkris@man.poznan.pl