

Indywidualna hormonalna terapia zastępcza?

Individual hormone replacement therapy?

Krzysztof Drews, Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Postępy nauk podstawowych, w tym biologii molekularnej, pozwalają na coraz ściślejsze ich powiązanie z naukami klinicznymi, wyjaśniając wiele problemów związanych z etiologią i patogenezą niektórych chorób. W artykule krótko przedstawione zostały możliwości indywidualizacji hormonalnej terapii zastępczej do potrzeb stosujących ją pacjentek w zależności od polimorficznych wariantów ich genotypów. Na tej podstawie wyodrębniono grupy kobiet, które powinny unikać ekspozycji na estrogeny oraz te, które stosując preparaty hormonalne w okresie przekwitania mogą odnieść szczególne korzyści.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, polimorfizmy genetyczne

(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 38–47)

Wstęp

Substytucja hormonalna zalecana jest jako standardowe postępowanie i jest jedną z najczęściej przepisywanych form leczenia, stosowanych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych hormonalna terapia zastępcza (HTZ) stosowana jest codziennie przez ok. 15 mln kobiet. Wiadomo, że właściwie dobrana HTZ stanowi skuteczną metodę łagodzenia objawów wypadowych, wpływa korzystnie na metabolizm tkanki kostnej, ograniczając ryzyko wystąpienia osteoporozy. Poprawia także profil lipidowy, obniżając liczbę chorób powstających na tle miażdżycy, mimo iż kwestionuje się obecnie znaczenie HTZ w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia. Jednak w świetle ostatnich danych przytoczonych w badaniach *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), *Women's Health Initiative* (WHI) oraz *One Million Women Study* (MWS) wywiązała się dyskusja, co do możliwej indywidualizacji HTZ i bezpieczeństwa jej stosowania [1–3]. Objawy wypadowe są z reguły pierwszym powodem zgłoszenia się pacjentki do lekarza ginekologa celem rozpoczęcia hormonalnej terapii zastępczej okresu meno-

pauzy. Coraz częściej jednak spotykamy się z wątpliwościami lekarzy i pacjentek, czy proponowana forma HTZ jest przystosowana do ich indywidualnych potrzeb. Zainteresowanie to wynika z obawy przed niekorzystnymi skutkami HTZ – powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi, a przede wszystkim rakiem sutka.

W ostatnich latach odnotowano znaczny postęp wiedzy w zakresie biologii molekularnej i genetyki. Prawdopodobnie zmiany w genotypie typu polimorfizmu genetycznego (równoczesne występowanie w danej populacji różnych alleli tego samego genotypu) mogą odgrywać ważną rolę w odpowiedzi na stosowaną formę i dawkę w terapii HTZ. Postępy w biologii molekularnej i możliwość badania polimorfizmów genetycznych pozwalają lepiej odpowiedzieć na zasadnicze pytania:

- ▶ w zakresie chorób układu krążenia: która kobieta może szczególnie skorzystać z kardioprotekcyjnych efektów HTZ?
- ▶ w zakresie powikłań zakrzepowych: która kobieta jest szczególnie narażona na wystąpienie powikłań zakrzepowych i incydentów naczyniowych wskutek stosowania HTZ?

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych Katedry Perinatologii i Ginekologii Akademii Medycznej w Poznaniu; kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews



- ▮ profilaktyka osteoporozy: która kobieta zagrożona jest wystąpieniem osteoporozy?
- ▮ jak można uniknąć nadmiernie wysokich poziomów estrogenów odpowiedzialnych za wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka i raka endometrium podczas stosowania HTZ?

Na niektóre z postawionych powyżej pytań można odpowiedzieć już na obecnym etapie wiedzy. Uwarunkowania genetyczne mogą mieć znaczący wpływ na produkcję, biodostępność oraz biodegradację zarówno estrogenów, jak i innych steroidów płciowych. Wiedza o predyspozycji genetycznej kobiety pozwala ustalić również zakres produkcji hormonów w jej organizmie, metabolizm oraz efekt ich kumulacji w tkankach. Ułatwia to indywidualną poradę lekarską i zlecenie terapii hormonalnej. Dotyczy to w szczególności stosowanej w wieku rozrodczym antykoncepcji doustnej oraz HTZ w okresie klimakterium. U pacjentek o różnej odpowiedzi na stosowaną HTZ można w ten sposób uniknąć nadmiernie wysokich stężeń dawkowanych estrogenów, a tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem HTZ.

Działanie estrogenów

Od dawna znane jest wielokierunkowe oddziaływanie estrogenów na układ rozrodczy człowieka. W wielu badaniach również wykazano, że estrogeny mają bezpośredni lub pośredni wpływ na szereg procesów metabolicznych w organizmie. Oddziaływanie estrogenów na serce i naczynia obejmuje regulację genetyczną, regulację transportu jonów i modulację syntezy białek. Estrogeny wpływają na rozszerzenie naczyń krwionośnych (wieńcowych, szyjnych, macicznych) za pomocą modulacji stężenia tlenu azotu, prostacykliny, endoteliny oraz dzięki regulacji przepuszczalności błon komórkowych dla jonów wapnia. Poprzez zwiększenie wrażliwości naczyń wieńcowych na działanie bodźców beta-adrenergicznych ta grupa steroidów płciowych wpływa na regulację autonomicznych czynności naczyń wieńcowych. Powodują również zwiększenie szczelności komórek śródbłonna naczyń [4, 5]. W dodatku, oprócz działań na naczynia, estrogeny przejawiają szereg efektów układowych, jak modulacja układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz wpływ na agregację płytek krwi, ponadto stymulują czynniki wzrostu i modulują zmiany stężenia lipidów w surowicy krwi.

Estrogeny mają też wpływ na wzrost produkcji w komórkach wątroby czynnika II (protrombiny), VII, IX oraz X – czynników biorących udział w kaskadzie krzepnięcia. Dowodem na to jest następujący wzrost poziomu kompleksów trombina-antytrombina oraz wzrost poziomu fibrynopeptydu A w surowicy krwi. Z drugiej strony, pod wpływem estrogenów następuje

spadek poziomu antytrombiny III oraz fibrynogenu (substratu dla działania trombiny). Z działaniem estrogenów łączy się również spadek stężenia białka C, prowadzący do wzrostu poziomu aktywnego czynnika V krzepnięcia (czynnika Va). Estrogeny stymulują również aktywność kaskady fibrynolitycznej poprzez wzrost plazminogenu, spadek poziomu inhibitora aktywacji plazminogenu i zmniejszenie adhezji płytek krwi. W rezultacie estrogeny wywierają efekt kompensacyjny na układ krzepnięcia – zaczynający się proces wykrzepiania jest natychmiast kompensowany przez przebiegający równolegle proces fibrynolizy. Procesy te przebiegają jednak z przewagą w kierunku krzepnięcia. Podawanie małych dawek estrogenów naturalnych nie wpływa zasadniczo na zmiany w układzie krzepnięcia, jednak estrogeny syntetyczne, mimo opisanych powyżej działań fibrynolitycznych, mogą nasilać proces wykrzepiania krwi.

Obecność receptorów estrogenowych potwierdzono w obrębie osteoblastów, osteoklastów oraz makrofagów. Estrogeny mogą więc działać bezpośrednio na tkankę kostną, jak również pośrednio poprzez oddziaływanie na wydzielanie niektórych cytokin. Udowodniony jest już wpływ estrogenów na tkankę kostną poprzez regulację genu interleukiny-6. Hamując jego ekspresję, estrogeny powodują spadek aktywności interleukiny-6, a tym samym zahamowanie pobudzenia osteoklastów [3, 6].

Obecnie, dzięki postępom wiedzy z zakresu genetyki i biologii molekularnej, niektóre z tych funkcji mogą podlegać regulacji, co ma niebagatelne znaczenie w przypadku stosowania HTZ, a także form doustnej antykoncepcji hormonalnej.

HTZ a polimorfizmy układu krzepnięcia

Od dawna podejrzewano, że stosowanie pewnych form HTZ może być przyczyną wystąpienia choroby żylna-zakrzepowej. W licznych badaniach klinicznych i doświadczalnych potwierdzono, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest zaburzeniem uwarunkowanym współdziałaniem wielu czynników, m.in. genetycznych. Obecnie jednostka ta włączona jest w obraz trombofilii, która określana jest jako występowanie rzadkich defektów genetycznych, prowadzących do wzrostu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, szczególnie w układzie żylnym. Rozszerzona definicja trombofilii obejmuje również nabyte zaburzenia w układzie krzepnięcia, predysponujące do zakrzepicy zarówno żyłnej, jak i tętniczej. Kompensacyjne efekty działania estrogenów w HTZ ulegają zmianie dzięki obecności jednego lub kilku polimorfizmów genetycznych, zmieniających ekspresję białek biorących udział w regulacji procesu krzepnięcia i fibrynolizy. Polimorfizmy dotyczące genów układu krzepnięcia i fibrynolizy u pacjen-



tek z HTZ mogą być przyczyną wzrostu ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowych.

Występowanie czynnika V Leiden uwarunkowane jest obecnością mutacji punktowej w genie kodującym czynnik V (G1691A). Obecność tej mutacji powoduje jednocześnie zmianę w łańcuchu białkowym czynnika V, gdzie w pozycji 506 łańcucha aminokwas arginina jest zastępowany przez glutaminę (Arg506Gln, R506Q). Następstwem tego jest niepodatność cząsteczki czynnika V, czyli jej *oporność*, na działanie trawienne białka C [7, 8]. Aktywne białko C jest proteazą o właściwościach przeciwkrzepliwych, która w warunkach prawidłowych ogranicza proces krzepnięcia krwi poprzez proteolityczny rozkład aktywnej postaci V oraz VIII czynnika krzepnięcia. Reakcja ta przebiega w obecności nieenzymatycznego kofaktora – białka S. Wystąpienie oporności na działanie białka C związane jest z obecnością genotypu hetero- lub homozygotycznego (AG, AA). W większości badań obecność mutacji Leiden potwierdzono w 1–4% w populacji kaukaskiej [9, 10]. Mutacja ta jest uważana za najczęstszy defekt genetyczny w etiologii żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych jest największe wśród kobiet z obecnością mutacji Leiden (genotyp GA oraz AA), które ekspozowane są na zwiększony poziom endo- lub egzogennych estrogenów. **W przeprowadzonych badaniach w grupie kobiet nosicielek mutacji Leiden przy obecności jednego zmutowanego allela A odnotowano 2,7-krotny wzrost ryzyka zakrzepicy [11, 12], natomiast obecność dwóch zmutowanych alleli A podnosi to ryzyko o 40–80, a nawet 100 razy [13].** Wykazano, że przy stosowaniu HTZ u kobiet o genotypie dzikim GG ryzyko zakrzepicy wzrasta 3,8 razy. Kobiety stosujące więc HTZ i będące zarazem nosicielkami zmutowanych alleli A genu czynnika V znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakrzepicy, zawału serca oraz udaru mózgu. Badania w grupie kobiet stosujących HTZ, przeprowadzone przez Gluecka i wsp., dostarczyły dowodów na wystąpienie zawału serca lub udaru mózgowego u 12,5% kobiet nosicielek mutacji Leiden, w porównaniu z 4,3% kobiet stosujących HTZ, ale bez obecności mutacji Leiden [14]. **W konsekwencji klinicznej przytoczonych wyżej obserwacji w grupie kobiet nosicielek mutacji Leiden zalecane jest ostrożne przepisywanie HTZ w zmniejszonych dawkach oraz stosowanie estrogenów naturalnych (w terapii polecane jest również rozważenie zastosowania preparatów zawierających fitoestrogeny).**

Podobnie jak w przypadku czynnika V Leiden, ryzyko zakrzepicy wzrasta wielokrotnie u kobiet z obecnością polimorfizmu G20210A w genie czynnika II krzepnięcia – protrombiny. W populacji ogólnej obecność tego polimorfizmu stwierdza się w 2–4% [15]. Mutacja G20210A związana jest ze wzrostem stężenia

protrombiny w surowicy krwi o 20%. Wiąże się to również z od 2,7 do 4,8 razy wyższym ryzykiem wystąpienia żylnych choroby zatorowo-zakrzepowej i większą częstością występowania zawału serca oraz udaru mózgu w porównaniu z osobnikami, u których nie stwierdza się występowania tego polimorfizmu [16, 17]. Obecność tej mutacji podnosi również ryzyko zakrzepicy u pacjentów z czynnikiem Leiden. Przy obecności mutacji G20210A u kobiet przyjmujących egzogenne estrogeny, podobnie jak w przypadku nosicielek mutacji Leiden, ryzyko zakrzepicy żylnych oraz tętniczej dramatycznie wzrasta. Potwierdzono znacząco wyższą częstość występowania zmutowanych alleli 20210A genu kodującego czynnik II w grupie kobiet przyjmujących HTZ. W badaniach Psaty i wsp. udowodniono, że kobiety z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzono występowanie polimorfizmu G20210A, a które przyjmują HTZ, mają większe ryzyko wystąpienia zawału serca w porównaniu z kobietami nienosicielkami mutacji. **W grupie kobiet nosicielek zmutowanego allela A (genotyp hetero- lub homozygotyczny), stosujących HTZ, ryzyko wystąpienia zakrzepicy i zawału serca wzrasta ok. 10-krotnie w porównaniu z kobietami z genotypem typu dzikiego (G20210G), niestosującymi HTZ [18].**

Nie mniej ważny jest udział polimorfizmu czynnika VII (prokonwertyny) krzepnięcia we wzroście ryzyka zakrzepicy i zawału serca. Czynnik VII bierze udział w indukcji w zewnątrzpochođnej kaskadzie krzepnięcia, powodując przekształcenie nieaktywnej postaci czynnika X w aktywny enzym proteolityczny – czynnik Xa. W genie kodującym czynnik VII (chromosom 13) wykryto istnienie kilku polimorfizmów, z których największe znaczenie przypisuje się polimorfizmowi, powodującemu zamianę aminokwasu argininy na glutaminę w pozycji 353 łańcucha białkowego czynnika VII (R353Q) [19]. Częstość występowania w populacji ogólnej zmutowanego allela Q (genotyp hereto- lub zmutowany homozygotyczny) wynosi ok. 20%. Osobnicy ci mają ok. 20–25% niższy poziom czynnika VIIc (*coagulant activity*) oraz VIIag (*antigen concentration*). Obydwa warianty czynnika VII są czynnikami zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej. Potwierdzono, że osobnicy z genotypem typu dzikiego RR, wykazują o 20–25% zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy i zawału serca w porównaniu z osobnikami z obecnością jednego lub dwóch zmutowanych alleli. Co więcej, spośród osobników z homozygotycznym genotypem typu dzikiego RR poziom czynnika VIIc koreluje z poziomem trójglicerydów, czego nie potwierdzono u osobników z genotypami RQ oraz QQ. **U pacjentek w wieku okolomenopauzalnym z genotypem RR stosujących HTZ potwierdzono wzrost ryzyka zakrzepicy. W terapii tej grupy kobiet zaleca się małe dawki estrogenów naturalnych.**



Mniej zbadanym problemem jest zależność między występowaniem epizodów zakrzepowych a obecnością polimorfizmów genów: inhibitora aktywacji plazminogenu (PAI-1 – *plasminogen activator-inhibitor-1*), (polimorfizm 4G/5G) oraz fibrynogenu (polimorfizm – 455G/A) [20]. Fizjologiczna rola PAI-1 polega na zahamowaniu plazminogenu oraz urokinazy. Wzrost aktywności PAI-1 powoduje w rezultacie redukcję fibrynolizy oraz gotowość zakrzepową. Polimorficzne mutacje w regionie promotorowym genu PAI-1 prowadzą, poprzez zmiany w transkrypcji, do wzrostu stężenia PAI-1 w surowicy krwi. Kobiety ze wzrostem aktywności PAI-1 wykazują więc zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy i choroby wieńcowej [21]. **Ponieważ estrogeny powodują wzrost stężenia plazminogenu i spadek poziomu PAI-1 w surowicy, kobiety w okresie okołomenopauzalnym mogą osiągnąć specjalne korzyści z efektu obniżenia PAI-1, spowodowane stosowaniem HTZ. Zależnie od potwierdzonego genotypu PAI-1 stosowanie terapii hormonalnej jest dobrą opcją dla kobiet demonstrujących subiektywne objawy menopauzy. Proponuje się także zaprzestanie palenia papierosów oraz unikanie długotrwałych pobyków w łóżku.**

HTZ a polimorfizm receptorów estrogenowych

Receptory dla estrogenów (ERs – *estrogen receptors*) są cytoplazmatycznymi receptorami steroidowymi. W organizmie ludzkim istnieją 2 rodzaje receptorów estrogenowych α oraz β , które modulują ekspresję protein odpowiedzialnych za funkcje w poszczególnych komórkach wielu linii tkankowych. Gen kodujący ER- α położony jest na krótkim ramieniu chromosomu 6 (6q24.1), ma długość 140 kilo par zasad i składa się z 8 eksonów. W toku badań wykazano, że polimorfizm w zakresie receptora ER- α wpływa na biologiczne działanie estrogenów. Szczególną uwagę zwrócono na znaczenie polimorfizmów restrykcyjnych Pvu II (P/p) oraz Xba I (X/x) w pierwszym intronie genu ER- α [22, 23]. Badania polimorfizmów receptorów estrogenowych w ostatnich latach szczególnie związane są z występowaniem osteoporozy, rakiem sutka i rakiem endometrium.

Definicja osteoporozy obejmuje zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*) oraz zmiany w mikroarchitekturze tkanki kostnej, a jej etiopatogeneza nie jest jeszcze w pełni poznana. Według obecnych poglądów osteoporoza to wynik działania czynników genetycznych (75%) oraz środowiskowych i zastosowanych leków (25%) [24–26]. W etiopatogenezie osteoporozy znany jest udział zaburzeń miesiączkowania typu *oligomenorrhoea*, *amenorrhoea primaria* i *secundaria*, przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników czy wczesna menopauza [6]. Te

właśnie zaburzenia nasunęły przypuszczenie o ważnej roli, jaką mogą pełnić estrogeny w powstawaniu osteoporozy [27, 28]. Deficyt estrogenów jest główną przyczyną rozwoju osteoporozy pomenopauzalnej i zwiększenia liczby złamań kości w starszym wieku [29]. Pierwsze spostrzeżenia nt. wpływu czynników genetycznych na BMD pojawiły się już w roku 1973, w badaniach Smitha i wsp. Grupa ta znalazła silniejszą korelację BMD u bliźniąt monozygotycznych w porównaniu z bliźniętami dwuzygotycznymi [30]. Znalezione też szereg innych dowodów udziału czynników genetycznych w powstawaniu osteoporozy. Córki kobiet z osteoporozą mają niższy poziom BMD w porównaniu z córkami kobiet z prawidłowym poziomem BMD. Potwierdzono wyższą BMD w rasie czarnej, co wiąże się z mniejszym ryzykiem złamań kości na tle osteoporozy. Stwierdza się niższą BMD u kobiet i mężczyzn, których krewni I stopnia mają potwierdzoną osteoporozę, oraz niższą BMD u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, z obciążonym wywiadem rodzinnym (złamania szyjki kości udowej). Na podstawie tych obserwacji wysunięto hipotezę, że na wartość BMD może mieć wpływ kilka genów, które mogą również przejawiać działanie wspólne. Prawdopodobnie istnieniem polimorfizmów genetycznych można tłumaczyć nie tylko skłonność do rodzinnego występowania osteoporozy, ale również szybciej lub wolniej postępujący proces choroby.

Po raz pierwszy korelację polimorfizmu Pvu II oraz Xba I genu ER- α z wartością BMD potwierdzono u kobiet w populacji japońskiej [31]. Willing i wsp. wykazali znaczący związek między występowaniem polimorfizmu Pvu II oraz Xba I a BMD, mierzonym w kręgach lędźwiowych w grupie 253 kobiet w wieku pre- i postmenopauzalnym w populacji kaukaskiej [32]. Natomiast w badaniach przeprowadzonych w Korei w grupie kobiet pomenopauzalnych przyjmujących HTZ nie znaleziono dowodów potwierdzających związek genotypów ER- α z BMD [33]. W niektórych pracach sugeruje się również interakcje genowe między polimorfizmami genu receptora witaminy D (VDR – *vitamin D receptor*) oraz genu ER. Gennari i wsp. sugerują, że pacjentki nosicielki genotypu VDR/ER BB/PP mają zdecydowanie niższą gęstość kości (badanie kręgów lędźwiowych L2–L4) w porównaniu z genotypem bb/pp [34]. Dane te sugerują, że allele Pvu II lub alternatywnie Xba I genu ER- α mogą być wyznacznikiem BMD poprzez ich interakcję z allelami VDR u kobiet postmenopauzalnych. Mechanizm molekularny tych potencjalnych interakcji nadal pozostaje nieznany. W badaniach przeprowadzonych przez Denga i wsp. nie znaleziono natomiast istotnej korelacji między wpływem polimorfizmów ER samych lub w korelacji z polimorfizmem VDR na BMD i markery metabolizmu tkanki kostnej [35].

U pacjentek z obecnością polimorfizmów Pvu II lub Xba I, oprócz HTZ, można stosować alternatyw-



ne terapie, dodatkowo wpływające protekcyjnie na gęstość kości. W zależności od oznaczonego genotypu receptorów ER- α i VDR u kobiet w okresie klimakterium proponuje się stosowanie profilaktyki (odpowiednia podaż wapnia, białka, witaminy D), kontrolę masy ciała i stosowanie diety. W grupie kobiet o zwiększonym ryzyku, potwierdzonym badaniem polimorfizmów genetycznych, może to opóźnić lub zapobiec procesowi wystąpienia osteoporozy. Pacjentki te wymagają stosowania większych dawek estrogenów w HTZ.

W związku z możliwą interakcją między genami ER oraz VDR w wyznaczaniu wartości BMD u kobiet w wieku okołomenopauzalnym, istotnym wydaje się również uwzględnienie znaczenia polimorfizmów genu VDR w odniesieniu do stosowanej HTZ. Witamina D jest ważnym biologicznym czynnikiem regulującym poziom wapnia oraz wiodącym czynnikiem w regulacji biologii komórek tkanki kostnej. Polimorfizm genu kodującego receptor witaminy D może być więc istotnym czynnikiem biorącym udział w wystąpieniu osteoporozy. Polimorfizm VDR koreluje z gęstością kości mierzoną w kręgach, kości biodrowej oraz kończynach.

Znaczenie polimorfizmu VDR było intensywnie badane w latach 90. XX w. W genie VDR opisano występowanie trzech polimorfizmów restrykcyjnych – Bsm I, Apa I oraz Taq I. Pierwsze badania o dużym znaczeniu dotyczące polimorfizmów genu VDR i ich wpływu na BMD przeprowadzili Morisson i wsp., w 1992 r. [36]. W zakresie polimorfizmu Bsm I prace te wykazywały korelację występowania określonego genotypu ze stężeniem osteokalcyny w osoczu krwi. Odkrycie to sugerowało istnienie funkcjonalnych różnic poziomu osteokalcyny, uważanej od dawna za marker przemiany kostnej i wskazywało, że różnice w odpowiedzi na działanie genu VDR powodują różnice w wielkości BMD. Wykazano również, że występowanie homozygotycznego genotypu bb skorelowane jest z wyższym wynikiem BMD w porównaniu z homozygotycznym genotypem BB. Dodatkowo obecność genotypu BB przesunęła próg występowania złamań kostnych o 8–10 lat wcześniej w porównaniu z genotypem bb.

Przy badaniu polimorfizmu Taq I genu VDR wykazano, że genotyp tt jest skorelowany z niską gęstością mineralną kości, a miejsce restrykcyjne Taq I jest silnie związane z występowaniem polimorfizmu Bsm I (*linkage disequilibrium*). W większości badań allel t występuje w połączeniu z allelem B (t występuje w połączeniu z B, natomiast T w połączeniu z b). Wykazano, że homozygoty bb i TT pod względem genotypu VDR mają wyższą gęstość mineralną kości w porównaniu z osobnikami o genotypie BB i tt [37–39]. Znaczący wpływ występowania polimorfizmu genu VDR na BMD wykazano m.in. w badaniach Morrisona i wsp. (1992, 1994), Fleeta i wsp. (1995), Riggsa i wsp. (1995) [29, 36, 40, 41], tej pozytywnej korelacji nie po-

twierdzono w badaniach Hustmeyera i wsp. (1994), Garnero i wsp. (1995), Schollera i wsp. (1995) [42–44].

Przy potwierdzeniu obecności genotypu korelującego z niską wartością BMD wskazane jest stosowanie wyższych dawek w HTZ oraz, przeciwnie, przy stwierdzeniu niższego ryzyka złamań kości HTZ nie jest konieczna jako postępowanie zapobiegające wystąpieniu osteoporozy.

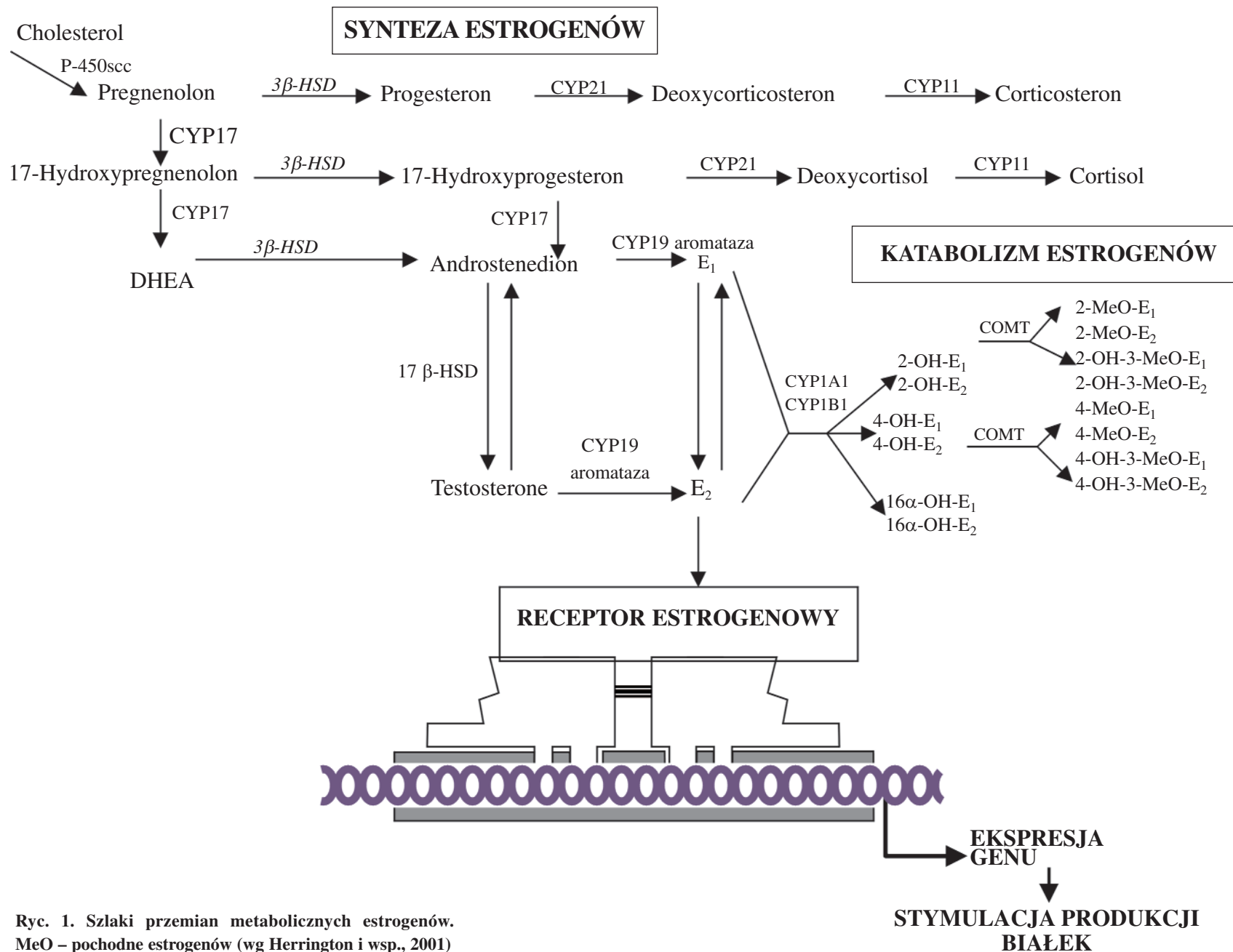
HTZ a polimorfizm układu renina-angiotensyna

U kobiet po menopauzie dochodzi do zaburzeń gospodarki lipidowej, co prowadzić może do wystąpienia nadciśnienia tętniczego i powoduje zwiększone ryzyko powstawania incydentów sercowo-naczyniowych. Wiadomym jest, że podawanie w tym okresie estrogenów powoduje wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL – *high density lipoprotein*) i trójglicerydów oraz spadek stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – *low density lipoprotein*) i całkowitego cholesterolu, a tym samym wpływa korzystnie na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. W ostatnich jednak latach zwrócono uwagę na możliwą rolę polimorfizmów genetycznych układu renina-angiotensyna w powstawaniu nadciśnienia tętniczego, także u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. W szczególności zwrócono uwagę na polimorfizm genu kodującego angiotensynogen (AGT – *angiotensinogen*) [45].

AGT i jego pochodne – angiotensyna I oraz II – pełnią ważną rolę w regulacji ciśnienia krwi. Angiotensyna II jest najsilniejszym czynnikiem wazopresyjnym w organizmie ludzkim, podwyższającym ciśnienie tętnicze krwi, zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe, wpływającym na napięcie naczyń i regulującym wydzielanie aldosteronu. Gen kodujący AGT zlokalizowano na długim ramieniu chromosomu 1 (1q42-43). Gen ten, o długości 13 kb, zbudowany jest z 5 eksonów oraz 4 intronów. W obrębie eksonu 2 oraz 3 stwierdzono istnienie kilku polimorfizmów, z których jeden *M235T* (zamiana tyminy na cytozynę) w obrębie nukleotydu 704 w eksonie 2, co pociąga za sobą zamianę aminokwasu metioniny na treoninę w pozycji 235. Łańcuch białkowego angiotensynogenu. Polimorfizm ten został dokładnie przeanalizowany w związku z występowaniem nadciśnienia samoistnego. Częstość występowania allela T235 w populacji kaukaskiej wynosi 0,4. Potwierdzono również, że polimorfizm genu AGT związany jest z występowaniem nadciśnienia samoistnego u kobiet w okresie menopauzy.

W prewencji chorób sercowo-naczyniowych, w tym szczególnie choroby wieńcowej, duże znaczenie ma prowadzenie regularnego trybu życia. Proponuje się więc zwrócenie uwagi pacjentek na właściwą dietę, unikanie





Ryc. 1. Szlaki przemian metabolicznych estrogenów.
MeO – pochodne estrogenów (wg Herrington i wsp., 2001)

nadmiernego przyrostu masy ciała czy niepalenie papierosów. **Czysty progesteron znosi efekty działania estroge-
nu na układ renina-angiotensyna. Z tego powodu u kobiet nosicielek genotypu predysponującego do
wystąpienia nadciśnienia w okresie stosowania HTZ
powinna nastąpić redukcja dawki estrogenów oraz
rozważone może być zastosowanie czystego progeste-
ronu. Pacjentki stosujące doustną formę antykoncepcji
powinny pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską,
szczególnie w pierwszym okresie stosowania leków.**

HTZ a znaczenie polimorfizmów związanych z metabolizmem estrogenów

Szeroko rozważa się zależność między stosowa-
niem HTZ a zachorowalnością na raka sutka. Wydaje
się, że estrogeny nie mają udziału w powstawaniu komórek
nowotworowych, a jedynie promują ich proliferację. Wiadomo,
że obok innych czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu,
jak wiek, predyspozycje rodzinne (wywiad w kierunku obciążenia
rakiem sutka u matki oraz sióstr), wystąpienie pierwszej i ostatniej
miesiączki, czy dieta, w patogenezie raka sutka ważną rolę
odgrywają także czynniki genetyczne. Zwraca się tu uwagę na
występowanie mutacji w genach supresorowych – TP 53, BRCA 1,
BRCA 2 oraz protoonkogenach – Ha-ras i Ki-ras [46–48]. Coraz
częściej opisywany jest także związek obecności polimorfizmów
genetycznych enzymów biorących udział w przemianach
metabolicznych estrogenów z występowaniem raka sutka. Badania
te obejmują enzymy mające wpływ na regulację syntezy i katabolizmu
estrogenów (ryc. 1.).

Niektóre z enzymów należących do rodziny cytochromu
P450 (CYP450) są odpowiedzialne za metabolizm hormonów
steroidowych, w tym za reakcje konwersji estronu do estradiolu
oraz także za jego katabolizm. Niestety, tylko niewielka liczba
danych dotyczy efektów działania enzymów cytochromu P450
w odpowiedzi klinicznej na stosowaną HTZ.

O-metylotransferaza katecholowa (COMT) – estrogeny
katecholowe są grupą metabolitów estrogenowych, z obecnością
dodatkowej grupy hydroksylowej w pozycji 2 lub 4 w pierścieniu
fenolowym A. Metabolity te wykazują podobieństwo strukturalne
do amin katecholowych i ulegają dalszej degradacji pod wpływem
działania enzymu COMT. Dzięki temu enzymowi następuje
metylacja estrogenów katecholowych, które następnie ulegają
sprzężaniu z glukuronianami. Obecność polimorfizmu w genie
COMT wiąże się z ograniczeniem procesu powstawania
pochodnych katecholowych estrogenów – 2-metoksyestronu
oraz 2-metoksyestradiolu. Wynikiem jest stała, wysoka ekspozycja
tkanek na działanie estrogenów i ich pochodnych. **Nosicielki
mutacji tego enzymu wykazują znaczny wzrost ryzyka wystąpienia
raka sutka (podwyższony**

ny poziom estrogenów w tkankach, OR=2,2, 95% CL 1,4–4,6) [49].
**U kobiet otyłych wykazujących obecność polimorfizmu COMT
ryzyko wystąpienia raka sutka wzrasta 8 razy (OR 3,6, 95% CL 1,1–11,9) [50].**

**U kobiet tych zaleca się stosowanie możliwie najniższych
dawek estrogenów. Alkohol podwyższa stężenie estrogenów
we krwi i tkankach, dlatego nosicielki polimorfizmu powinny
unikać jego spożywania w dużych ilościach. W celu utrzymania
niskiego poziomu 17-beta estradiolu poleca się stosowanie
inhibitorów sulfatazy (tibolon) oraz induktorów sulfotransferazy
(progesteron).**

Cytochrom P4501A1 (CYP1A1) – enzym ten warunkuje
powstanie metabolitów estrogenów oraz ich pochodnych
hydroksyestronu i hydroksyestradiolu. CYP1A1 bierze udział
również w metabolizmie egzogennych kancerogenów, jak
poliaromatyczne hydrokarbony. Polimorfizm T6235C (m2) w
eksonie 7 genu CYP1A1 warunkuje wzrost stężenia estrogenów
w tkankach i zwiększenie ryzyka wystąpienia raka sutka i
endometrium. Podkreślany jest dodatkowo, ok. 5-krotny,
wzrost ryzyka raka sutka u palących papierosy kobiet nosicielek
ww. mutacji [51]. **W czasie prowadzenia terapii HTZ zaleca się
stosowanie aktywnych estrogenów w niskich dawkach. Ponadto,
kobiety wykazujące polimorfizm w zakresie genu CYP1A1
powinny unikać palenia papierosów oraz stosować się do
zaleceń dietetycznych.**

Cytochrom P4501B1 (CYP1B1) – podobnie jak enzym
CYP1A1, bierze udział w hydroksylacji estronu oraz 17-beta-
estradiolu oraz w metabolizowaniu prokancerogenów. W genie
CYP1B1 opisano występowanie czterech polimorfizmów
Arg48Gly, Ala119Ser, Leu432Val, Asn453Ser, których obecność
wpływa na zahamowanie aktywności enzymu CYP1B1. W
konsekwencji u nosicielek polimorficznych alleli stwierdza się
podwyższone stężenie estrogenów w surowicy i tkankach oraz
zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów estrogenozależnych.
Alternatywą jest stosowanie podczas HTZ tibolonu, który nie
prowadzi do kumulacji estrogenów w tkankach. Ponadto zaleca się
stosowanie odpowiedniej diety.

Cytochrom P450 17-alfa hydroksylaza (CYP17) – pełni ważną
rolę w syntezie steroidów, uczestnicząc w reakcji powstawania
dehydroepiandrosteronu oraz androstendionu. W genie cytochromu
CYP17 wykazano obecność polimorfizmu T34C, który warunkuje
zwiększone powstawanie estradiolu w organizmie kobiet nosicielek
mutacji. **U kobiet tych stężenie surowicze endogennych
estrogenów jest wyższe o 57%, natomiast progesteronu o 30% [52,
53]. W grupie kobiet nosicielek polimorficznych alleli wykazano
zwiększone ryzyko wystąpienia raka sutka. W czasie stosowania
HTZ zaleca się zdecydowanie stosowanie możliwie najniższych
dawek estrogenów. Szczególną ostrożność należy wykazać w
przypad-**



ku stosowania androgenów w HTZ. Podkreślane są także naturalne metody obniżenia estrogenów – spadek masy ciała oraz intensywne ćwiczenia fizyczne.

Aromataza – cytochrom P450 19 (CYP19) – jest kluczowym enzymem biosyntezy hormonów steroidowych. Bierze udział w transformacji androstendionu do estronu oraz testosteronu do estradiolu. W genie CYP19 wykazano istnienie polimorfizmu C1558T, którego obecność może powodować 2-krotny wzrost ryzyka rozwoju raka sutka (OR= 2,0, 95% CL 1,3–3,1) [54]. Natomiast obecność innych mutacji genu CYP19 znacząco redukuje możliwość rozwoju raka sutka (OR=0,39, 95% CL 0,17–0,89) [54, 55]. **W przypadku obecności zmutowanych alleli 1558T polecane jest ograniczenie stosowania HTZ. Aktywność enzymu CYP19 wzrasta pod wpływem alkoholu, zwraca się więc uwagę na unikanie nadmiernego spożycia alkoholu. Polecane są intensywne ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała.** Androgeny, które wywierają efekt hamujący na aromatazę, mogą być w większym stopniu stosowane u kobiet nosicielek mutacji C1558T.

17-beta-dehydrogenaza steroidowa typu I (HSD I) – jest jednym z ważniejszych enzymów biorących udział w produkcji estradiolu, katalizuje bowiem konwersję estronu w wysokoaktywny estradiol. Obecność mutacji A27C w regionie promotorowym genu HSD I jest przyczyną redukcji aktywności promotora i tym samym aktywności enzymu (ok. 45%), w wyniku czego stwierdza się niższe poziomy estradiolu w tkankach. **Obecność tego polimorfizmu wyjaśnia, dlaczego u niektórych kobiet, mimo stosowania HTZ, objawy wypadowe w okresie klimakterium nie ulegają zmniejszeniu. Opisana mutacja prowadzi do obniżenia poziomu estrogenów w tkankach i może stanowić przeciwwagę innych polimorfizmów podwyższających stężenie estrogenów we krwi.**

Podsumowanie

Przedmiotem intensywnych badań w ostatnich latach jest indywidualizacja HTZ w stosunku do potrzeb każdej pacjentki. Celem tych dociekań jest odpowiedź na pytanie, dlaczego stosowane w ramach HTZ estrogeny u jednych kobiet pełnią rolę ochronną przed epizodami chorób sercowo-naczyniowych i nie wpływają na wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka i powikłań za-

krzepowych, u innych wywołują zwiększone ryzyko powstania i rozwoju wymienionych wyżej powikłań. Dzisiejszy poziom wiedzy, dzięki rozwojowi nauk podstawowych, w tym biologii molekularnej, może zapewnić właściwy dobór kliniczny kandydatek do stosowania HTZ, wykluczenie kobiet z bezwzględny przeciwwskazaniami, odpowiedni dobór dawki i schematu HTZ, drogi podania leku oraz dostosowanie wielkości dawki leku do stopnia osobniczej tolerancji estrogenu lub gestagenu u każdej kobiety. Przytoczone w pracy dane sugerują, że efekty stosowania HTZ mogą być daleko bardziej kompleksowe, niż to wynikało z wcześniej przeprowadzonych badań, oraz że różnorodne czynniki genetyczne mogą odgrywać ważną rolę w modulowaniu zarówno ryzyka, jak i korzyści wynikających ze stosowania HTZ.

Znaczenie wyników przeprowadzonych dotąd badań dotyczy niesłychanie ważnych problemów zdrowia publicznego w grupie kobiet postmenopauzalnych: zapobiegania wystąpieniu raka sutka, osteoporozy i chorób sercowo-krążeniowych. Oszacowano, że podczas kiedy w roku 1990 w wiek menopauzalny wkroczyło 467 mln kobiet, to już w roku 2030 liczba kobiet w okresie przekwitania wzrośnie do 1,2 mld. Liczby te świadczą o randze problemu i są powodem prowadzenia dalszych intensywnych badań nad wypracowaniem odpowiedniego sposobu stosowania HTZ. Oczywiście, nadal lekarza ginekologa obowiązuje odpowiednia kwalifikacja kliniczna pacjentek, które mogą się poddać HTZ, oraz dostosowanie rodzaju terapii i drogi podania HTZ do chorób występujących u pacjentki oraz przewidywanej tolerancji leku. Zwraca się uwagę na współpracę z lekarzami innych specjalności (kardiolog, diabetolog, endokrynolog, dietetyk). Ważne jest również objęcie ciągłą opieką pacjentki z HTZ: okresowe zalecanie badań – ginekologicznego, ultrasonograficznego, cytologicznego, laboratoryjnego oraz mammografii.

Obecnie wiadomo już, że warianty polimorfizmów genetycznych mają wpływ na syntezę i metabolizm endogennych i egzogennie podawanych hormonów. Właściwe zastosowanie tej wiedzy w praktyce pozwoli na uniknięcie automatycznego kwalifikowania pacjentek do terapii hormonalnej, indywidualizację dawki u każdej pacjentki i podwyższy bezpieczeństwo stosowania HTZ.

Summary

The progress in basic science and molecular biology allows closer connection of them with clinical investigations, which help in explanation of many problems involved in aetiology and pathogenesis of several diseases. In this paper we have briefly reviewed the modern possibilities of hormone replacement therapy according to individual needs and polymorphic genotypes of treated women. On this basis we are able to distinguish the group of women,



which should avoid estrogens exposition, and those which could have benefits from hormonal therapy during menopause.

Key words: hormonal replacement therapy, genetic polymorphism

Piśmiennictwo

1. Dębski R, Pertyński T. Analiza wyników badania Women's Health Initiative. Ginekologia po Dyplomie 2002; 4 (4): 25-9.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.
3. Neves-e-Castro M, Samsioe G, Doren M, et al. Results from WHI and HERS II – implications for women and the prescriber of HRT. Maturitas 2002; 42: 255-8.
4. Skałba P. Budowa i czynność układu podwzgórze-przysadkamózgowa-jajnik. W: Endokrynologia ginekologiczna. Red. Skałba P. PZWL, Warszawa 1998; 44-92.
5. Tolbert T, Oparil S. Cardiovascular effects of estrogen. Am J Hypertens 2001; 14: 186-93.
6. Warenik-Szymankiewicz A. Leczenie hormonalne osteoporozy. W: Leczenie osteoporozy. Red. Lorenz RS, Warenik-Szymankiewicz A. Osteoforum, Warszawa 1999; 21-62.
7. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369 (6475): 64-7.
8. Dahlback B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. Haemostasis 1994; 24: 139-51.
9. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995; 346: 1133-4.
10. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4 047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. JAMA 1997; 277: 1305-7.
11. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia Study. Lancet 1993; 342: 1503-6.
12. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332: 912-7.
13. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood 1995; 85: 1504-8.
14. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al. The Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). Am J Cardiol 1999; 84: 549-54.
15. Degen SJ, Davie EW. Nucleotide sequence of the gene for human prothrombin. Biochemistry 1987; 26: 6165-77.
16. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. Blood 1998; 91: 3562-5.
17. Leroyer C, Mercier B, Oger E, et al. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. Thromb Haemost 1998; 80: 49-51.
18. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al. Hormone replacement therapy. Prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. JAMA 2001; 285: 906-13.
19. O'Hara PJ, Grant FJ, Haldeman BA, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K-dependent protein participating in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 5158-62.
20. Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the human plasminogen-activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine protease family. Eur J Biochem 1988; 176: 609-16.
21. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, et al. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. J Biol Chem 1993; 268: 10739-45.
22. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. EMBO J 1988; 7: 3385-8.
23. Taylor JA, Lewis KJ, Lubahn DB. Estrogen receptor mutations. Mol Cell Endocrinol 1998; 145: 61-6.
24. Eisman JA. Vitamin D Receptor Gene Alleles and Osteoporosis: An Affirmative View. J Bone Miner Res 1995; 10 (9): 1289-93.
25. Hobson EE, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathophysiology and management of osteoporosis. Clin Endocrinol 2001; 54: 1-9.
26. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, et al. Genetic Factors in Bone Turnover. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72 (4): 808-13.
27. Ganong W. Kontrola hormonalna przemiany wapniowej i fizjologia tkanki kostnej. W: Fizjologia. Podstawy fizjologii lekarskiej. PZWL, Warszawa 1994; 21: 467-83.



28. Seeman E, Hopper JL, Young NR, et al. *Do genetics factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study.* Am J Physiol 1996; 270: 320-7.
29. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. *A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men.* J Bone Miner Res 1998; 13: 763-73.
30. Smith DM, Nance WE, Kang KW, et al. *Genetic factors in determining bone mass.* J Clin Invest 1973; 52: 2800-8.
31. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al. *Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene.* J Bone Miner Res 1996; 11: 306-11.
32. Willing M, Sowers M, Aron D, et al. *Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction.* J Bone Miner Res 1998; 13: 695-705.
33. Han KO, Moon IG, Kang YS, et al. *Nonassociation of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and estrogen responsiveness to hormone replacement therapy in Korean postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 991-5.
34. Gennari L, Becherini L, Masi L, et al. *Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: evidence of multiple gene contribution to bone mineral density.* J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 939-44.
35. Deng HW, Li J, Li JL, et al. *Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes.* Hum Genet 1998; 103: 576-85.
36. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, et al. *Contribution of transacting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin.* Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 6665-9.
37. Ralston SH. *The genetics of osteoporosis.* Bone 1999; 25 (1): 85-6.
38. Rizzoli R, Bonjour J-P, Ferrari SL. *Osteoporosis, genetics and hormones.* J Mol Endocrinol 2001; 26: 79-94.
39. Stewart TL, Ralston SH. *Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis.* J Endocrinol 2000; 166: 235-45.
40. Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, et al. *The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women.* J Bone Miner Res. 1995; 10: 985-90.
41. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. *Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles.* Nature 1994; 367, 284-7.
42. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, et al. *Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women.* J Bone Miner Res 1995; 10: 1283-88.
43. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, et al. *Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus.* J Clin Invest. 1994; 94: 2130-4.
44. Scholler J, Jorgensen HL, Sand JC. *The impact of common allelic variations at the vitamin D receptor locus on bone mass is not clinically relevant.* J Bone Miner Res 1995; 10 (1): 161-3.
45. Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, et al. *Angiotensinogen in human essential hypertension.* Hypertension 1996; 28: 1123-25.
46. Auersperg N, Edelson MI, Mok SC, et al. *The biology of ovarian cancer.* Semin Oncol 1998; 25 (3): 281-304.
47. Daly M, Ostram GI. *Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer.* Semin Oncol 1998; 25 (3): 255-64.
48. Lynch HT, Casey MJ, Lynch J, et al. *Genetics and ovarian carcinoma.* Semin Oncol 1998; 25 (3): 265-80.
49. Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, et al. *Genetic polymorphisms in catechol O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk.* Cancer Res 1998; 58: 2107-10.
50. Lavigne JA, Helzlsouer KJ, Huang HY, et al. *An association between the allele coding for a low activity variant of catechol O-methyltransferase and the risk for breast cancer.* Cancer Res 1997; 57: 5493-7.
51. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, et al. *Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk.* Cancer Res 1995; 55: 3483-5.
52. Feigelson HS, Coetzee GA, Kolonel LN, et al. *A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer.* Cancer Res 1997; 57: 1063-5.
53. Feigelson HS, McKean Cowdin R, Pike MC, et al. *Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy.* Cancer Res 1999; 59: 3908-10.
54. Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N, et al. *Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk.* Oncogene 2000; 19: 1329-33.
55. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, et al. *Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women.* Int J Cancer 2000; 89: 325-8.

Adres do korespondencji

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Katedry Perinatologii i Ginekologii
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Polna 33
60-535 Poznań

