

# Polimorfizmy genów kompleksu enzymatycznego CYP450 jako potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej macicy

*CYP19 gene polymorphism as the potential risk factor of endometrial cancer*

Bartosz Kulig<sup>1</sup>, Karolina Przybyłowska<sup>2</sup>, Beata Smolarz<sup>3</sup>, Krzysztof Szyłto<sup>1</sup>, Andrzej Kulig<sup>3</sup>, Hanna Romanowicz-Makowska<sup>3</sup>

*Kompleks enzymów CYP450 jest odpowiedzialny za syntezę i metabolizm hormonów estrogenowych i progesteronu. Obserwacje wielu autorów, wynikające z kwerendy piśmiennictwa wykazują silną zależność między polimorfizmem genów kompleksu CYP450 a aktywnością enzymów uczestniczących w metabolizmie estrogenów. W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa, opisujący wpływ polimorfizmu genów kompleksu CYP450 na wystąpienie raka błony śluzowej macicy i innych nowotworów hormonozależnych.*

*Słowa kluczowe: polimorfizm, CYP, rak endometrium*

*(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 48–52)*

## Rak endometrium

Rak błony śluzowej trzonu macicy (RE) należy do najczęstszych nowotworów złośliwych narządów rodnych. Według polskiego rejestru nowotworów znajduje się on na 6. miejscu wśród nowotworów złośliwych u kobiet, z częstością zachorowań 5,6%. Wyróżnia się 2 typy RE: typ I jest związany z nadmierną stymulacją estrogenową (80% wszystkich RE) oraz typ II rozwijający się niezależnie od poziomu estrogenów [1]. Ekspozycja błony śluzowej trzonu macicy na estrogeny przy braku lub niskim poziomie progesteronu indukuje rozwój raka. Duża liczba receptorów estrogenowych w błonie

śluzowej macicy sprawia, że po nadmiernej podaży estrogenów zarówno endogennych, jak i egzogennych, np. ETZ, dochodzi do uaktywnienia procesu proliferacji [2]. Dodatkowo, niski poziom progesteronu, który wpływa na obniżenie liczby receptorów estrogenowych oraz aktywuje przemianę estradiolu do estronu mającego obniżone powinowactwo do receptora, powoduje nasilenie zmian w endometrium [3]. Progesteron zmniejsza aktywność proliferacyjną komórek endometrium dzięki uaktywnieniu różnicowania komórkowego, przeciwdziałając w ten sposób procesom rozrostowym błony śluzowej [4]. Do czynników zwiększonego ryzyka występowania raka endometrium należą: brak lub obniżony

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii Operacyjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik: dr hab. n. med. Krzysztof Szyłto

<sup>2</sup>Katedra Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego; kierownik: prof. dr hab. Janusz Błasiak

<sup>3</sup>Pracownia Biologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig



poziom endogennego progesteronu manifestujący się bezowulacyjnymi cyklami, wczesna pierwsza miesiączka, późna menopauza, a także otyłość, hiperlipidemia oraz cukrzyca. Wysokim czynnikiem ryzyka jest również stosowanie ETZ bez komponenty progesteronowej. Zespół policystycznych jajników (PCOS) oraz nowotwory produkujące estrogeny zwiększają ryzyko transformacji nowotworowej w endometrium, szczególnie wśród młodych kobiet [5]. W przypadku otyłości zwiększone ryzyko wystąpienia raka endometrium może być związane z aktywnością aromatazy systemu CYP21, konwertującej androgeny nadnerczy do estrogenów, której wysoki poziom wykazują komórki tkanki tłuszczowej – adipocyty [6]. Ponadto hiperinsulinemia często towarzysząca otyłości stymuluje produkcję androgenów w jajnikach u kobiet po menopauzie. Pacjentki po menopauzie z rakiem endometrium wykazywały zwiększony poziom hormonu luteinizującego, który jest czynnikiem nasilającym produkcję androgenów w jajnikach. Reasumując, aromatyzacja androgenów produkowanych przez jajniki i nadnercza prowadzi do podwyższenia poziomu estronu i estradiolu w surowicy [7]. W przypadku RE typu II przy małej liczbie receptorów estrogenowych stymulacja hormonalna nie daje efektu proliferacyjnego, ujawniającego się różnymi postaciami rozrostu. Raki endometrium rozwijające się u tych kobiet nie są związane z pierwotnymi stanami rozrostowymi, przeciwnie mają podłoże w stanach zanikowych błony śluzowej, która już w warunkach fizjologicznych słabo odpowiada na stymulację estrogenową. Pacjentki z tej grupy charakteryzują się brakiem zaburzeń lipidowych i ogólnie szczupłą budową ciała, z reguły nie przyjmują ETZ [8].

## Hormony w transformacji nowotworowej endometrium

W odróżnieniu od przyjętego założenia o kancerogenezie wywoływanej przez związki chemiczne, wirusy, oraz inicjatory i promotory transformacji nowotworowej, nowotwory hormonozależne mają odmienny mechanizm powstawania. Hormony zarówno endogenne, jak i egzogenne, aktywują proliferację, zwiększając liczbę podziałów komórkowych [2]. Stwarza to okazję do kumulowania się przypadkowych mutacji powstających podczas replikacji DNA, a więc w tym przypadku proces transformacji nowotworowej nie wymaga specyficznych inicjatorów. Nagromadzenie mutacji powstających w czasie powielania materiału genetycznego w komórkach dzielących się daje początek złośliwemu fenotypowi komórek. Jednak stymulacja proliferacji przez hormony jest w równym stopniu istotna podczas trwania całego procesu progresji. Terapia z zastosowaniem leków blokujących działanie enzymów stymulujących podziały komórkowe prowadzi do zahamowania postępu nowotworu do stanu, w którym zachodzą tylko procesy niezależne od hormonów. Stosowanie terapii antyhor-

monalnej w przypadku nowotworów hormonozależnych skutecznie hamuje ich rozwój, przez co wydłuża się czas wolny od nawrotu choroby oraz zmniejsza się śmiertelność pacjentek [9]. Pojawienie się złośliwego fenotypu zależne jest od wystąpienia podczas podziałów szeregu mutacji somatycznych. Zidentyfikowano wiele genów bezpośrednio zaangażowanych w progresję nowotworów hormonozależnych. Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2, związane z występowaniem nowotworów piersi oraz jajnika, mogą również być czynnikiem zwiększonego ryzyka występowania hormonozależnych nowotworów trzonu macicy, ponieważ ich produkty białkowe biorą udział w naprawie DNA, dlatego upośledzenie ich funkcji będzie sprzyjało nagromadzeniu błędów w materiale genetycznym [10]. Również mutacje w genie supresorowym *p53* oraz amplifikacja w późniejszych stadiach progresji onkogenu *nuc2* mogą mieć udział w rozwoju nowotworów hormonozależnych [11].

Sugeruje się, że udział estradiolu w transformacji nowotworowej nie ogranicza się do mitogennego działania, ale jako słaby kancerogen i mutagen jest zdolny do indukowania mutacji. Metaboliczna konwersja estradiolu do 4-hidroksyestradiolu, a następnie aktywacja tego katecholu prowadzi do powstania reaktywnych związków – semichinonu i chinonu, które mogą powodować uszkodzenia DNA [12]. Należy jednak pamiętać że udział estradiolu jako słabego kancerogenu w indukcji mutacji nie jest znaczący.

## Polimorfizmy genów kompleksu CYP450

Ze względu na silny związek między dysproporcją poziomów estrogenu i progesteronu a występowaniem RE sugeruje się, że polimorfizmy genów kodujących białka enzymatyczne szlaków metabolicznych hormonów płciowych mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka endometrium, a co za tym idzie – stać się genetycznym markerem ryzyka wystąpienia tego nowotworu.

### CYP11A

Etapem krytycznym, decydującym o nasileniu syntezy hormonów steroidowych, jest odszczepienie łańcucha bocznego od cholesterolu przez CYP11a związanego z wewnętrzną błoną mitochondrium, prowadzące do powstania pregnenolonu [13]. Zwiększona aktywność tego enzymu związana jest z nasileniem syntezy androgenów oraz prekursorów hormonów steroidowych. Gen *CYP11a* znajduje się w chromosomie 15 (q23-q24), jego długość wynosi ok. 20 kbp i zbudowany jest on z 9 eksonów i 8 intronów. Ekspresję tego genu wykazują głównie jajniki, nadnercza oraz komórki skóry. Polimorfizm powtórzeń  $(ttta)_n$  w regionie promotorowym genu *CYP11a* ma znaczący wpływ na poziom testosteronu oraz jest związany z rozwojem hiperandrogenizmu



w PCOS, natomiast nie wiadomo, czy ma wpływ na rozwój raka endometrium [14]. U pacjentów z wrodzoną niewydolnością nerek zidentyfikowano mutację prowadzącą do podstawienia Arg/Trp w pozycji 353 [15]. Podstawienie to powodowało znaczne obniżenie aktywności tego enzymu, co sugeruje, że mutacja ta może mieć znaczący wpływ na produkcję hormonów steroidowych. Nie ma danych określających związek między tą mutacją i występowaniem raka endometrium.

### CYP17

Gen *CYP17* znajduje się w 10. chromosomie, obejmuje 6 569 par zasad i składa się z 8 eksonów. Enzym *CYP17* wykazuje aktywność 17-alpha-hydroksylazy oraz 17,20-liazy i katalizuje reakcję 17-alpha-hydroksylacji pregnenolonu i progesteronu, a także 17,20-lizy 17-alpha-hydroksypregnenolonu i 17-alpha-hydroksyprogesteronu, przez co ma znaczący wpływ na regulację biosyntezy hormonów płciowych. W regionie promotorowym genu *CYP17* stwierdzono podstawienie T/C, którego konsekwencją jest powstanie miejsca wiążącego dla czynnika transkrypcyjnego Sp-1 [16]. Wykazano zależność między występowaniem allelu C oraz wzrostem poziomu estrogenów, androgenów i progesteronu w surowicy kobiet przed i po menopauzie [17, 18]. Istnieją jednak doniesienia, w których nie zaobserwowano znaczących różnic w poziomie hormonów w powiązaniu z polimorfizmem *CYP17* [19]. Nie wykazano również zależności między tym polimorfizmem oraz typowymi czynnikami ryzyka występowania RE. Ponadto wykazano obniżone ryzyko występowania raka endometrium u kobiet z allelem C. Ze względu na powiązanie występowania allelu C z wyższymi poziomami krążących estrogenów i androgenów u kobiet po menopauzie oraz na podstawie wyników ostatnich badań można przyjąć, że występuje jedynie słaba korelacja między polimorfizmem a regulacją biosyntezy hormonów steroidowych u kobiet po menopauzie.

Wśród kobiet, które kiedykolwiek stosowały ERT, wykazano znacząco wyższe ryzyko RE dla kobiet z homozygotą T/T, natomiast podobna korelacja u kobiet, które nigdy nie stosowały ERT, nie wystąpiła [20]. Sugeruje się, że ryzyko wystąpienia RE nie wzrośnie, dopóki zwiększonemu poziomowi estrogenów będzie przeciwstawiony odpowiednio wysoki poziom progesteronu. Niewielkie zatem zmiany poziomu estronu i estradiolu, występujące przed menopauzą związane z polimorfizmem genu *CYP17*, nie zwiększają ryzyka występowania RE, dopóki poziom progesteronu będzie wystarczająco wysoki do indukcji złuszczenia błony śluzowej w każdym cyklu miesięczkowym. Wytlumaczeniem różnicy w występowaniu większego ryzyka RE u kobiet stosujących ERT po menopauzie może być różnica w wiązaniu i metabolizowaniu estrogenów. Występowanie allelu T może powodować zmniejszenie, a allelu C –

zwiększenie metabolizowania i wiązania tych hormonów poprzez zmiany aktywności enzymów [20].

### CYP19

*CYP19* jest genem kodującym aromatazę, która uczestniczy w przekształceniu androstendionu do estronu oraz testosteronu do estradiolu [21]. Aromataza znajduje się m.in. w warstwie ziarnistej pęcherzyka Graafa, adipocytach, fibroblastach skóry i tkanki tłuszczowej, tkance kostnej i mózgowej. Aktywność tego enzymu w tkance tłuszczowej zwiększa się wraz z wiekiem i stopniem otyłości [22]. Aktywność aromatazy *CYP19* wykazano w nowotworowo zmienionym endometrium tylko w komórkach podścieliska, nie ma jej natomiast w obszarze prawidłowego endometrium lub obszarze rozrostu atypowego [23, 24]. Zauważono, że zwiększona aktywność aromatazy *CYP19* powoduje wzrost poziomu estrogenów w obszarze guza nowotworowego, produkowane wewnątrz guza estrogeny mogą pełnić funkcję autokrynnego i mitogennego czynnika rozwoju nowotworu, niezależnie od poziomu estrogenów w surowicy. Zależności między ekspresją genu *CYP19*, aktywnością aromatazy *CYP19* i rozwojem raka endometrium nie są jednak w pełni wyjaśnione.

Gen *CYP19* znajduje się w 15. chromosomie (q21.1) i obejmuje ok. 123 kpz. z czego 30 kpz po stronie 3' stanowi część kodującą (10 eksonów), natomiast obszar 93 kpz po stronie 5' jest regionem zawierającym sekwencje regulatorowe. Polimorfizm powtórzeń (TTTA)<sub>n</sub> w intronie 4 genu *CYP19* może predysponować do wystąpienia raka endometrium. W badaniach tych zauważono również powiązanie takiego genotypu ze zwiększonym poziomem estradiolu i testosteronu u kobiet po menopauzie [25]. Prowadzono również badania nad zależnością między polimorfizmem genu *CYP19* a występowaniem raka piersi. Zauważono, że allel kodujący Arg w kodonie 39 znacząco obniża ryzyko występowania raka piersi. Natomiast w przypadku polimorfizmu powtórzeń tetranukleotydu TTTA homozygoty z allelem, w którym występuje 10 lub więcej powtórzeń TTTA w intronie 4, zwiększają ryzyko występowania raka piersi [26]. Inne badania dowodzą, że występowanie allelu zawierającego 12 powtórzeń TTTA znacząco zwiększa występowanie raka piersi [27]. Ten sam autor w innym badaniu opisał silne powiązanie między zamianą nukleotydu C/T w eksonie 10 genu *CYP19* a wystąpieniem raka piersi. Co więcej, występował związek ze stopniem zaawansowania nowotworu i zwiększoną produkcją mRNA aromatazy *CYP19* wewnątrz guza [28]. Dwa rozbieżne wyniki pochodzą z badań nad populacją kobiet w Wielkiej Brytanii: w jednych polimorfizm w intronie 4 i 6 nie miał wpływu na występowanie raka piersi [29], natomiast w innej grupie badanych wykazano zwiększone ryzyko występowanie raka piersi



w przypadku alleli z 8 i 10 powtórzeń TTTA w intronie 4. W przypadku raka prostaty częstość alleli z jednym i dwoma powtórzeniami TTTA w intronie 4 była znacząco wyższa w porównaniu z grupą porównawczą. Stwierdzono także, że 10-krotna liczba powtórzeń TTTA w intronie 4 zwiększała ryzyko wystąpienia endometriozy. Zwiększony poziom estrogenów u kobiet po menopauzie występował również w przypadku polimorfizmu G/A w eksonie 3 genu *CYP19* [30]. Poziom ten był wyższy u kobiet z homozygotą AA w porównaniu z homozygotą GG. W badaniach tych dowiedziono również, że u starszych kobiet z allelem G istnieje zwiększone ryzyko osteoporozy i złamań.

### COMT

17 $\beta$ -estradiol metabolizowany jest na drodze 16 $\alpha$ -hydroksylacji do katecholowych pochodnych estrogenów takich jak 16 $\alpha$ -, 2-hydroksy oraz 4-hydroksy-estron/estradiol, które inaktywowane są przez metylację zależną od katechol-O-metylotransferazy (COMT) [31]. W przypadku, kiedy nie dojdzie do metylacji katecholowych pochodnych estrogenów, konwertowane są one do semichinonu i chinonu. Zarówno katecholowe pochodne estrogenów, jak i semichinon i chinon, powodują oksydacyjne uszkodzenie DNA [32, 33]. Zamiana nukleotydu G/A w 158. kodonie genu COMT powoduje zamianę waliny metioniną, czego następstwem jest obniżenie aktywności COMT (COMT-LL). W wielu pracach badano wpływ niskiej aktywności enzymu COMT na rozwój nowotworu. W większości dotyczyły one raka piersi. Stwierdzono, że u kobiet z niską aktywnością enzymu COMT (COMT-LL) występuje 4-krotnie częściej rak piersi, zarówno u tych przed, jak i po menopauzie [34, 35]. W innych badaniach stwierdzono 2-krotny wzrost zapadalności na raka z COMT-LL u kobiet przed menopauzą. U kobiet po menopauzie korelacja była odwrotna [36]. W badaniach przeprowadzonych na grupie fińskich kobiet z rakiem piersi stwierdzono zmniejszone ryzyko raka piersi u kobiet po menopauzie z COMT-LL, szczególnie u tych, które posiadały niski BMI (*body mass index*) ( $\leq 25,4 \text{ kg/m}^2$ ). Odwrotna korelacja występowała wśród kobiet po menopauzie, u których pierwsza miesiączka wystąpiła wcześniej ( $\leq 12$ . roku życia) lub które przyjmowały estrogeny przez długi okres ( $> 30$  mies.). Podobne wyniki uzyska-

no jeszcze w innych badaniach, są jednak doniesienia, które nie potwierdzają tej zależności [37, 38].

### CYP21B

U kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których jajniki nie wykazują już aktywności, jednym ze znaczących źródeł estrogenów jest tkanka tłuszczowa, gdzie w adipocytach dochodzi do konwersji androstendionu do estronu katalizowanej przez aromatazę CYP21. U pacjentek tych wykazano, że nadwaga wyrażona przez BMI wykazuje liniową zależność ze zwiększającym się poziomem estronu w surowicy, co sugeruje znaczący udział aromatazy CYP21 adipocytów w syntezie tego hormonu [6].

Gen CYP21B znajduje się w 6. chromosomie (p21.3), obejmuje ok. 3,4 kbp, a składa się z 10 eksonów i 9 intronów. Podstawienie T/A w egzonie 4 genu *CYP21B* powoduje substytucję An/Ile, czego konsekwencją jest obniżenie aktywności CYP21 do 2%. Polimorfizm ten związany jest z występowaniem zespołu dziedzicznej hiperplazji nadnerczy, natomiast nie badano wpływu tego polimorfizmu na występowanie raka endometrium [39].

### Podsumowanie

Dotąd analizowano niezależnie wpływ wariantów polimorficznych genów kompleksu CYP450 na zachowanie się poziomu endogennych hormonów steroidowych oraz ryzyko wystąpienia nowotworów. Badanie współzależności między wariantami polimorficznymi genów kompleksu CYP450 pozwoli na pełną ocenę wpływu tych polimorfizmów, zarówno na poziom hormonów, jak i na ryzyko wystąpienia raka endometrium. Wykazanie zależności między wariantami polimorficznymi i natężeniem syntezy endogennych estrogenów oraz zwiększonym ryzykiem występowania raka endometrium pozwoli na zastosowanie tych polimorfizmów jako czynników predykcyjnych w tym typie nowotworu. Istotne z punktu widzenia profilaktyki jest poszukiwanie zależności między wariantami polimorficznymi różnych genów we wzajemnym modyfikowaniu ryzyka wystąpienia nowotworu, co pomogłoby w określaniu grup największego ryzyka.

### Summary

*The enzymatic P 450 complex is responsible for synthesis and metabolism of estrogens and progesterone. A strong relationship between polymorphism in the CYP 450 complex and enzyme activity has been observed in many articles. This article is a summary of available data, described influence polymorphism CYP 450 gene on endometrial cancer and other hormone – dependent cancers.*

**Key words:** *polymorphism, CYP, endometrial cancer*





## Piśmiennictwo

1. Sherman ME. *Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach*. Mod Pathol. 2000; 13 (3): 295–308.
2. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. *Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle*. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 297–304.
3. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, et al. *Endogenous hormones as a major factor in human cancer*. Cancer Res 1982; 42 (8): 3232–9.
4. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. *Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer*. J Natl Cancer Inst 1996; 88 (16): 1127–35.
5. Thomas DB. *Do hormones cause breast cancer?* Cancer 1984; 53: 595–604.
6. Zumoff B. *Relationship of obesity to blood estrogens*. Cancer Res 1982; 42: 3289–94.
7. Hiney JK, Srivastava V, Dearth RK, et al. *Influence of estradiol on insulin-like growth factor-1-induced luteinizing hormone secretion*. Brain Res. 2004; 1013: 91–7.
8. Van Gorp T, Neven P. *Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature*. Maturitas 2002; 42 (2): 93–104.
9. Lax SF. *Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification*. Virchows Arch. 2004; 444 (3): 213–23.
10. de Carvalho M, Jenkins J, Nehrebecky M, et al. *The role of estrogens in BRCA1/2 mutation carriers: reflections on the past, issues for the future*. Cancer Nurs 2003; 26 (6): 421–30.
11. Whang JD, Lee JH. *Molecular genetics of gynecologic cancer*. J Korean Med Sci 1997; 12 (5): 383–9.
12. Yager JD, Liehr JG. *Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 203–32.
13. Kristensen VN, Borresen-Dale AL. *Molecular epidemiology of breast cancer: genetic variation in steroid hormone metabolism*. Mutat Res 2000; 462 (2-3): 323–33.
14. Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, et al. *Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production*. Hum Fertil (Camb) 2000; 3 (2): 77–9.
15. Ingelman-Sundberg M. *Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes*. Mutat Res 2001; 482 (1-2): 11–9.
16. Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. *Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17*. Hum Mol Genet. 1994; 3 (10): 1873–6.
17. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, et al. *Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations*. Cancer Res 1998; 58 (4): 585–7.
18. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. *The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer*. Cancer Res 1999; 59 (5): 1015–20.
19. Christofer A, Haiman S, Hankinson E, et al. *A polymorphism in CYP 17 and Endometrial Cancer Risk*. Cancer Res 2001; 61: 3955–60.
20. McKean-Cowdin R, Feigelson HS, Pike MC, et al. *Risk of endometrial cancer and estrogen replacement therapy history by CYP17 genotype*. Cancer Res. 2001; 61 (3): 848–9.
21. Means GD, Mahendroo MS, Corbin CJ, et al. *Structural analysis of the gene encoding human aromatase cytochrome P 450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis*. J Biol Chem 1989; 264: 19386–91.
22. Tang YM, Green BL, Chen GF, et al. *Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls*. Pharmacogenetics 2000; 10 (9): 761–6.
23. Bulun SE, Economos K, Miller D, Simpson ER. *CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors*. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79 (6): 1831–4.
24. Bulun SE, Noble LS, Takayama K, et al. *Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression*. J Steroid Biochem Mol Biol 1997; 61 (3-6): 133–9.
25. Berstein LM, Imyanitiv EN, Suspitsin EN, et al. *CYP19 gene polymorphism in endometrial cancer patients*. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127 (2): 135–8.
26. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, et al. *Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women*. Int J Cancer. 2000; 89 (4): 325–8.
27. Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, et al. *A rare CYP19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer*. Pharmacogenetics. 1998; 8 (1): 43–8.
28. Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N, et al. *Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk*. Oncogene 2000; 19 (10): 1329–33.
29. Healey CS, Dunning AM, Durocher F, et al. *Polymorphisms in the human aromatase cytochrome P450 gene (CYP19) and breast cancer risk*. Carcinogenesis. 2000; 21 (2): 189–93.
30. Somner J, McLellan S, Cheung J, et al. *Polymorphisms in the P450 c17 (17-hydroxylase/17,20-Lyase) and P450 c19 (aromatase) genes: association with serum sex steroid concentrations and bone mineral density in post-menopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (1): 344–51.
31. Ball P, Knuppen R. *Biphasic modulation of pituitary sensitivity to GnRH by oestrogens: the effects of A- and D-ring substitution on LH release in cultured pituitary cells*. Acta Endocrinol 1980; 232: 1–127.
32. Martucci CP, Fishman A. *P 450 enzymes of estrogen metabolism*. J Pharmacol Ther 1993; 57 (2-3): 237–57.
33. Yager JD, Liehr JG. *Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1996; 36: 203–32.
34. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, et al. *Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility*. Cancer Res 1999; 59 (19): 4870–5.
35. Yim DS, Parkb SK, Yoo KY, et al. *Relationship between the Val158Met polymorphism of catechol O-methyltransferase and breast cancer*. Pharmacogenetics 2001; 11 (4): 279–86.
36. Thompson PA, Shields PG, Freudenheim JL, et al. *Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk*. Cancer Res. 1998; 58 (10): 2107–10.
37. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, et al. *Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility*. Cancer Res; 59 (19): 4870–5.
38. Bergman-Jungstrom M, Wingren S. *Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene polymorphism and breast cancer risk in young women*. Br J Cancer 2001; 85 (6): 859–62.
39. Amor M., Parker KL, Globerman H, et al. *Mutation in the CYP21B gene (ile172-to-asn) causes steroid 21-hydroxylase deficiency*. Proc Natl Acad Sci 1988; 85: 1600–4.

## Adres do korespondencji

**dr Hanna Romanowicz-Makowska**

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

