

Folia Medica Lodziensia

tom 41 numer 1

2014

Spis treści

<i>Agnieszka Jeleń, Anna Koziróg, Aleksandra Sałagacka, Monika Talarowska, Piotr Galecki, Ewa Balcerczak</i>	5
Czy „cichy” polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) C1236T genu <i>ABCB1</i> jest związany z predyspozycją do rozwoju depresji i skutecznością jej leczenia? – badanie wstępne Is the „silent” single nucleotide polymorphism (SNP) C1236T of <i>ABCB1</i> gene associated with predisposition to depression development and efficiency of therapy? – preliminary study	
<i>Michał Bednarek, Maria Constantinou, Bogdan Kałużewski</i>	17
Analysis of polymorphisms / mutations of PTEN, CDKN2A, TP53 genes and of hMSH6 gene in endometrial hyperplasia and carcinoma Analiza polimorfizmów/mutacji genów PTEN, CDKN2A, TP53 oraz genu hMSH6 w rozrostach oraz rakach endometrium	
<i>Agnieszka Wosiak, Aleksandra Sałagacka, Ewa Balcerczak, Marta Żebrowska</i>	33
Analiza częstości występowania polimorfizmu C421A genu <i>ABCG2</i> w przypadkach raków żołądka w regionie łódzkim Analysis of the incidence of <i>ABCG2</i> gene C421A polymorphism in cases of gastric cancer in the Łódź region	
<i>Dominika Porembińska, Marek Paradowski, Kamila Olszowiec, Rafał Nikodem Wlazel</i>	47
Ocena profilu lipidowego u pacjentów aglomeracji łódzkiej leczonych statynami Lipid profile evaluation in Lodz agglomeration patients treated with statins	
<i>Piotr Ciesielski, Anna Krześlak</i>	65
Zaburzenia procesu O-GlcNAcytacji w nowotworach Alterations of O-GlcNAcylation process in cancers	
<i>Agnieszka Szymczyk, Ewa Forma</i>	93
Udział zaburzeń szlaku FGF/FGFR w transformacji nowotworowej piersi, jajnika oraz błony śluzowej trzonu macicy The role of FGF/FGFR signaling pathway disorders in breast, ovarian and endometrial cancerogenesis	

Czy „cichy” polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) C1236T genu *ABCB1* jest związany z predyspozycją do rozwoju depresji i skutecznością jej leczenia? – badanie wstępne

Is the „silent” single nucleotide polymorphism (SNP) C1236T of *ABCB1* gene associated with predisposition to depression development and efficiency of therapy? – preliminary study

AGNIESZKA JELEŃ¹, ANNA KOZIRÓG¹, ALEKSANDRA SAŁAGACKA¹,
MONIKA TALAROWSKA², PIOTR GAŁECKI², EWA BALCERCZAK¹

¹Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki,
Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

²Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: Według danych Światowej Organizacji Zdrowia depresja dotyka około 350 milionów osób na całym świecie. Jednak pomimo powszechnego występowania, zarówno etiologia tej choroby, jak i przyczyny oporności na leczenie w dalszym ciągu nie są w pełni poznane. Gen *ABCB1* koduje glikoproteinę P, która jest jednym z elementów bariery krew-mózg. Główną funkcją białka jest usuwanie związków toksycznych, w tym także leków, co może wskazywać na potencjalny związek między prawidłowym działaniem glikoproteiny P a predyspozycją do rozwoju zaburzeń depresyjnych czy niepowodzeniem terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

Celem pracy była ocena polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism* - SNP) C1236T genu *ABCB1* wśród chorych na zaburzenia depresyjne nawracające (ang. *recurrent depressive disorder* - rDD) oraz oszacowanie potencjalnego związku tego polimorfizmu z odpowiedzią na terapię lekami przeciwdepresyjnymi.

Materiał i metody: Polimorfizm C1236T oceniono w grupie 30 pacjentów, u których zdiagnozowano rDD. Genotyp określono wykorzystując technikę automatycznego sekwencjonowania metodą Sangera. Otrzymane wyniki porównano z wynikami grupy kontrolnej, którą stanowiło 96 dawców krwi z lokalnego banku krwiodawstwa.

Wyniki: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów ($p=0,0665$) i alleli ($p=0,1489$) polimorfizmu C1236T genu *ABCB1* między grupą pacjentów z rDD a grupą

kontrolną. Nie wykazano również zależności pomiędzy C1236T a wiekiem w chwili diagnozy rDD ($p=0,0807$), nasileniem objawów depresji przed rozpoczęciem terapii ($p=0,7956$) czy skutecznością leczenia przeciwdepresyjnego ($p=0,2051$).

Wnioski: Na podstawie wyników badania wstępnego, stwierdzono brak wpływu polimorfizmu C1236T genu *ABCB1* na predyspozycję do rozwoju rDD, nasilenie objawów depresji w chwili diagnozy czy skuteczność terapii przeciwdepresyjnej.

Słowa kluczowe: *ABCB1*, polimorfizm pojedynczego nukleotydu, C1236T, glikoproteina P, depresja, farmakogenomika, podatność.

Abstract

Introduction: According to the World Health Organization about 350 million people around the world are affected by depression. Despite the high prevalence of this disease the mechanism of depression origination as well as the causes of the resistance to therapy are still not fully understood. *ABCB1* gene encode P-glycoprotein which is one of the components of blood-brain barrier. The main function of this protein is the efflux of many toxic compounds, including drugs, which may indicate potential association between the proper functioning of P-glycoprotein and the susceptibility to the development of depressive disorders or the failure of antidepressant therapy.

The objective of this study was to evaluate single nucleotide polymorphism (SNP) C1236T of the *ABCB1* gene in the group of patients with recurrent depressive disorder (rDD) and to estimate the possible association of this polymorphism with the response to antidepressant therapy.

Material and methods: C1236T was evaluated in 30 patients with rDD. Genotyping was performed using automated sequencing (the Sanger method). The results were compared with those obtained from the control group which consisted of 96 blood donors from the local blood bank.

Results: No statistically significant difference in the frequency of genotypes ($p=0.0665$) and allele ($p=0.1489$) for the SNP C1236T of *ABCB1* gene was found between the patients with rDD and the control group. No correlation between C1236 and the age when the disease was stated ($p=0.0807$). Neither the association between genotypes and the severity of depressive symptoms before treatment ($p=0.7956$) nor the association with effectiveness of the therapy ($p=0.2051$) were found.

Conclusions: On the basis of the results of the preliminary study, C1236T of *ABCB1* gene have no influence on the predisposition to rDD, the severity of depressive symptoms and the efficiency of antidepressant therapy have not been stated, either.

Key words: *ABCB1*, single nucleotide polymorphism, C1236T, P-glycoprotein, depression, pharmacogenomics, susceptibility.

Analysis of polymorphisms / mutations of *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53* genes and of *hMSH6* gene in endometrial hyperplasia and carcinoma

Analiza polimorfizmów/mutacji genów *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53*
oraz genu *hMSH6* w rozrostach oraz rakach endometrium

MICHAŁ BEDNAREK, MARIA CONSTANTINO, BOGDAN KAŁUŻEWSKI

Chair of Clinical and Laboratory Genetics, Department of Clinical Genetics, Medical University of Lodz

Abstract

Endometrial cancer belongs to the most frequent malignancies in the female genital organs with a growing incidence trend. The molecular changes, which are specific for particular stages of neoplastic transformation or the histopathological type of neoplasm, have not yet been described in any more uniform way. The goal of the undertaken studies was the evaluation of the polymorphisms / mutations of *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53* suppressor genes and of *hMSH6* gene of incorrectly paired base-pairs in a group of female patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The studies involved forty-four (44) female patients: five (5) cases, despite the fact that clinical inclusion criteria had been met, no hyperplastic features were confirmed in a histopathological analysis. Twenty-six (26) patients with histopathologically confirmed endometrial hyperplasia and thirteen (13) patients with diagnosed carcinoma of uterine body mucosa were added into the study. The sequencing method was used for the identification of mutations / polymorphisms in *MSH6*, *CDKN2A*, *PTEN* and *TP53* genes. Two changes were identified in *TP53* gene: R175H G>A (CGC>CAC) polymorphism in exon 5 and R213R (CGA>CGG) synonymic change in exon 6 in 15% of the examined patients (2/13 cases of endometrial cancer). Regarding DNA sequence of exon 3 in *MSH6* gene, the following polymorphism was found in 29% of the patients: D180D (GAT>GAC). None of the patients demonstrated any changes, either in DNA sequence of *CDKN2A* gene or in exons 2, 5, 7 and 8 of the *PTEN* gene.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53*, *hMSH6*.

Streszczenie

Rak endometrium należy do najczęstszych nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych. Rejestruje się stały wzrost liczby zachorowań. Dotychczas nie zostały jednoznacznie opisane zmiany molekularne, specyficzne dla poszczególnych etapów transformacji nowotworowej lub typu histopatologicznego nowotworu. Celem podjętych badań była analiza poli-morfizmów/mutacji genów supresorowych *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53* oraz genu naprawy błędnie sparowanych zasad hMSH6 w grupie pacjentek z rozrostem endometrium oraz rakiem endometrium. Badaniami objęto 44 pacjentki: w 5 przypadkach, pomimo spełnienia klinicznych kryteriów włączenia, histopatologicznie nie potwierdzono cech rozrostu, do dalszych badań włączono 26 pacjentek z histopatologicznie potwierdzonym rozrostem endometrium oraz 13 pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem błony śluzowej trzonu macicy. Do identyfikacji mutacji/polimorfizmów w genach MSH6, *CDKN2A*, *PTEN* i *TP53* wykorzystano metodę sekwencjonowania. W genie *TP53* wykryliśmy dwie zmiany: polimorfizm R175H G>A (CGC>CAC) w egzonie 5 oraz zmianę synonimiczną R213R (CGA>CGG) w egzonie 6 u 15% badanych (2/13 przypadków raka endometrium). W sekwencji DNA egzonu 3 genu MSH6 u 29% pacjentek został wykryty polimorfizm: D180D (GAT>GAC). U żadnej z pacjentek nie została wykryta zmiana w sekwencji DNA genu *CDKN2A* oraz w egzonach 2; 5; 7 i 8 genu *PTEN*.

Słowa kluczowe: rozrost endometrium, rak endometrium, *PTEN*, *CDKN2A*, *TP53*, *hMSH6*

Analiza częstości występowania polimorfizmu C421A genu *ABCG2* w przypadkach raków żołądka w regionie łódzkim

Analysis of the incidence of *ABCG2* gene C421A polymorphism
in cases of gastric cancer in the Łódź region

AGNIESZKA WOSIAK, ALEKSANDRA SAŁAGACKA, EWA BALCERCZAK,
MARTA ŻEBROWSKA

Zakład Biochemii Farmaceutycznej i Diagnostyki Molekularnej,
Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Farmakogenomiki,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: W niniejszej pracy poszukiwano związku między występowaniem wariantów dla polimorfizmu C421A w obrębie genu *ABCG2*, a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka żołądka. Występowanie wariantu polimorficznego 421 C>A prowadzi do zmniejszonej aktywności białka BCRP, kodowanego przez gen *ABCG2*. Ze względu na obecność białka BCRP w obrębie przewodu pokarmowego i związaną z tym rolę ochronną, zmniejszenie ilości białka BCRP będące efektem badanego polimorfizmu może zwiększać predyspozycję do rozwoju raka. Głównym celem pracy było porównanie częstości występowania genotypów dla polimorfizmu C421A pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiło DNA wyizolowane z 19 mrożonych skrawków tkankowych pobranych od pacjentów z rakiem żołądka i z 44 prób krwi obwodowej pobranych od osób zdrowych. Izolację DNA z badanych materiałów biologicznych przeprowadzono wykorzystując metodę kolumnien-kową. Następnie, uzyskane próby DNA poddawano reakcji łańcuchowej polimerazy, by powielić badany fragmentu genu *ABCG2*. Celem określenia genotypów dla polimorfizmu C421A na mnożony w reakcji PCR fragment genu *ABCG2* poddawano analizie metodą RFLP z użyciem enzymu MseI.

Wyniki: U wszystkich badanych, bez względu na płeć, wiek oraz stopień zaawansowania klinicznego raka żołądka, wykazano obecność genotypu C/C, czyli homozygoty dzikiej dla polimorfizmu C421A. Wśród 44 osób z grupy kontrolnej również u wszystkich stwierdzono genotyp C/C.

Wnioski: Nie wykazano różnic w częstości występowania genotypów dla polimorfizmu C421A między grupą badaną i kontrolną. W obydwu grupach zaobserwowano tylko jeden z możliwych genotypów dla badanego polimorfizmu - genotyp C/C. Z uwagi na stwierdzenie u wszystkich badanych osób z obu grup tylko genotypu C/C dla polimorfizmu C421A nie oceniano zależności między występowaniem genotypów C421A a stopniem zaawansowania nowotworu, wiekiem i płcią badanych osób. Mimo, że nie wykazano korelacji między polimorfizmem C421A a podatnością na rozwój raka żołądka, jednoznaczne wykluczenie udziału białka BCRP w patogenezie tej jednostki chorobowej jest możliwe dopiero po przeprowadzeniu większej ilości analiz na większych grupach badanych.

Słowa kluczowe: *ABCG2*, BCRP, C421A, gen, polimorfizm, rak żołądka

Abstract

Introduction: In the present thesis the association between the variants of C421A polymorphism of *ABCG2* gene and the risk of gastric cancer development were searched. The occurrence of polymorphic variant 421 C > A leads to the weakening of the activity of BCRP protein which is encoded by the *ABCG2* gene. Due to the presence of BCRP protein in the gastrointestinal tract and its protective role the reduction of the amount of BCRP protein which is the result of the tested polymorphism may lead to the increased predisposition to cancer development. The main aim of this study was to compare the frequency of C421A polymorphism genotypes between the examined and the control groups.

Material and methods: The material for the research consisted of DNA isolated from 19 scraps of the tumor tissue taken from patients with gastric cancer and 44 samples of peripheral blood collected from healthy individuals. DNA was extracted from the tested materials by microcolumn-method. Then the obtained samples of DNA were subjected to polymerase chain reaction (PCR) to amplify the *ABCG2* gene fragment. To determine C421A polymorphism genotypes *ABCG2* gene fragments amplified by PCR the were analyzed by RFLP method using a digestive enzyme *MseI*.

Results: All the examined patients irrespectively of gender, age and clinical stage showed the presence of genotype C/C, which is homozygous wild for C421A polymorphism. All 44 persons from the control group also showed the presence of genotype C/C.

Conclusions: No differences in the occurrence of C421A genotypes between the study group and the control group were found. In both the groups 100% of the results for the C/C genotype were obtained. Due to the presence of only one genotype (C/C) for the C421A polymorphism in all the patients no relationship between the occurrence of C421A genotypes and tumor stage, age and gender of the examined patients was evaluated. Although no correlation between the C421A polymorphism and the susceptibility to the development of gastric cancer was found the exclusion of the participation of BCRP protein in the pathogenesis of this disease is possible only after the increase of the number of analyses on larger groups of respondents.

Key words: *ABCG2*, BCRP, C421A, gene, polymorphism, gastric cancer.

Ocena profilu lipidowego u pacjentów aglomeracji łódzkiej leczonych statynami

Lipid profile evaluation in Lodz agglomeration patients treated with statins

DOMINIKA POREMBIŃSKA¹, MAREK PARADOWSKI¹,
KAMILA OLSZOWIEC², RAFAŁ NIKODEM WLAZEŁ²

¹Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów w Łodzi

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Molekularnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: U ponad połowy populacji europejskiej, w tym także polskiej, zaburzona jest gospodarka lipidowa ustroju. Zaburzenia te występują pod postacią podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego (TCh) we krwi (> 5 mmol/L lub 190 mg/dL) z towarzyszącymi często zwiększonymi stężeniami cholesterolu (Ch) w miażdżycorodnej frakcji LDL (LDL-Ch) oraz triglicerydów (TG). U części osób występuje również obniżenie stężenia Ch w antymiażdżycorodnej frakcji HDL (HDL-Ch, tzw. „dobry cholesterol”). Takie zaburzenia prowadzą do wzmożonego rozwoju miażdżycy i w konsekwencji do wzrostu częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych (ChSN), które są główną przyczyną zgonów na świecie. W celu utrzymania należytego profilu lipidowego krwi zaleca się, poza stosowaniem odpowiedniej diety i zwiększonej aktywności fizycznej, leczenie hipolipemizujące z użyciem leków z grupy statyn. **Celem niniejszej pracy** była ocena porównawcza profilu lipidowego (TCh, LDL-Ch, HDL-Ch i TG) w dwóch grupach pacjentów populacji łódzkiej: w grupie nieleczonych i w grupie przyjmujących statyny oraz ustalenie czy stosowanie statyn wpływa na poprawę profilu lipidowego.

Materiał i metody: Badaniom poddano 91 pacjentów (57 kobiet i 34 mężczyzn w wieku od 36 do 81 lat, średnia 62 lata) Podstawowej Opieki Zdrowotnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi. Utworzono 2 grupy: grupa badana A (n=52, w tym 35 kobiet i 17 mężczyzn) osoby przyjmujące regularnie lek z grupy statyn oraz grupa porównawcza K (n=39, w tym 22 kobiet i 17 mężczyzn) obejmująca pacjentów nieleczonych statynami. U wszystkich badanych oznaczono podstawowe parametry profilu lipidowego: TCh, HDL-Ch, LDL-Ch oraz TG.

Wyniki: Wykazano znamienne niższe wartości stężeń w całej grupie A w porównaniu do całej grupy K dla TCh (4,70 vs 5,88 mmol/L przy stężeniu zalecanym < 5,0 mmol/L) i dla LDL-Ch (2,97 vs 4,14 mmol/L przy stężeniu zalecanym < 3,0 mmol/L). Stwierdzono, że u osób leczonych statynami (gr. A) wartości zalecane dla wszystkich 4 parametrów profilu lipidowego występują u 17 z 52 badanych (32,7%), zaś u ludzi niestosujących statyn tylko u 2 z 39 badanych (5,1%).

Wnioski: Profil lipidowy (TCh, LDL-Ch, HDL-Ch i TG) u ludzi poddanych leczeniu statynami jest bardziej zbliżony do wartości zalecanych niż u osób nieleczonych. Dotyczy to szczególnie, w sposób znamienne statystycznie, niższych stężeń TCh i LDL-Ch występujących u osób leczonych. Wyniki badań potwierdzają wcześniejsze dane, że stosowanie terapii lekami hipolipemizującymi istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych przez utrzymanie prawidłowego profilu lipidowego.

Słowa kluczowe: profil lipidowy, statyny, cholesterol całkowity, LDL-Ch, HDL-Ch, triglicerydy

Abstract

Introduction: In more than the half of the population in Europe, including Poland, blood lipid profile is abnormal. These abnormalities are: high total cholesterol (TCh) levels (> 5.0 mmol/L or 190 mg/dL), often accompanied by the increased concentrations of cholesterol (Ch) in the atherogenic LDL (LDL-Ch) and the elevated levels of triglycerides (TG). In some people we also observe the decrease in the concentration of Ch in antiatherogenic HDL (HDL-Ch, so-called "good cholesterol"). Such abnormalities lead to the progression of atherosclerosis and, consequently, to the increase in the occurrence of cardiovascular diseases (CVD) which are the leading causes of death worldwide. In maintaining proper blood lipid profile a lipid-lowering therapy with the use of statins is recommended, in addition to maintaining a proper diet and increased physical activity.

The aim of this study was to compare the lipid profile (TCh, LDL-Ch, HDL-Ch and TG) in two groups of patients of Lodz population: in a group of patients receiving statins vs a group of patients without corresponding treatment. This will also allow to evaluate the impact of statins on improving the lipid profile in subjects.

Material and methods: The study involved 91 patients (57 women and 34 men, at the age from 36 to 81 years, mean 62 years) of Primary Health Care of the Military Teaching Hospital of Lodz - Central Veterans Hospital. We created 2 groups: group A (n=52, 35 women and 17 men) taking regularly statins and control group K (n=39, 22 women and 17 men). In all the patients the basic parameters of the lipid profile were assessed: TCh, HDL-Ch, LDL-Ch and TG.

Results: There was a statistically relevant lower level of TCh in the whole group A in comparison to group K (4.70 vs. 5.88 mmol/L with a recommended level of < 5.0 mmol/L) and the LDL-Ch (2.97 vs 4.14 mmol/L with a recommended level of < 3.0 mmol/L). We found that in group A the recommended values for all 4 lipid profile parameters were present in 17 of 52 patients (32.7%), while in group K only in 2 of 39 patients (5.1%).

Conclusion: Lipid profile (TCh, LDL-Ch, HDL-Ch and TG) in patients undergoing treatment with statins is significantly closer to the recommended values comparing to untreated patients. This applies particularly to significantly lower levels of TCh and LDL-Ch in patients that undergo treatment. The results confirm the

previous data that a proper lipid-lowering therapy significantly effects in the reduction of the risk of cardiovascular disease by adequate maintenance of lipid profile.

Key words: blood lipid profile, statins, total cholesterol, LDL-Ch, HDL-Ch, triglycerides

Zaburzenia procesu O-GlcNAcytacji w nowotworach

Alterations of O-GlcNAcylation process in cancers

PIOTR CIESIELSKI¹, ANNA KRZEŚLAK²

¹Katedra Cytobiochemii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,
Uniwersytet Łódzki, Pomorska 141/143, 90-236 Łódź

²Oddział Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, II Klinika Urologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi,
Pabianicka 62, 93-513 Łódź

Streszczenie

O-GlcNAcyłacja jest odwracalną potranslacyjną modyfikacją białek polegającą na przyłączeniu wiązaniem O-glikozydowym pojedynczych reszt β -N-acetylo-glukozaminy (GlcNAc) do seryny lub treoniny. W proces O-GlcNAcyłacji włączone są dwa enzymy: O-GlcNAc transferaza (OGT), enzym odpowiedzialny za przyłączanie reszt N-acetyloglukozaminy i β -N-acetyloglukozaminidaza (OGA), która katalizuje reakcję odłączania reszt GlcNAc. Dynamiczna i odwracalna O-GlcNAcyłacja odgrywa istotną rolę w regulacji szeregu procesów komórkowych, takich jak przekazywanie sygnału, metabolizm, transkrypcja, translacja, degradacja białek w proteasomach i cykl komórkowy. Ponieważ O-GlcNAcyłacja dotyczy reszt seryny lub treoniny, które znajdują się w miejscach rozpoznawanych przez kinazy białkowe, wpływa ona na poziom fosforylacji wielu białek i istnieje ścisła zależność pomiędzy tymi modyfikacjami. Ostatnie badania wskazują, że w komórkach nowotworowych dochodzi do znacznego zwiększenia poziomu O-GlcNAcyłacji. Hiper-O-GlcNAcyłację stwierdzono w różnych typach nowotworów, włączając w to guzy łagodne np. płuc, prostaty, piersi, jelita grubego, trzustki, wątroby a także białaczki np. przewlekłą białaczkę limfatyczną. Zaburzenia O-GlcNAcyłacji związane są ze zmianami w komórkach nowotworowych ekspresji enzymów odpowiedzialnych za ten proces, tj. OGT i OGA. Hiper-O-GlcNAcyłacja wpływa na proliferację, przeżycie i metabolizm komórek nowotworowych, jak również zwiększa ich zdolność do inwazji i metastazy. Prezentowana praca stanowi przegląd aktualnych informacji dotyczących roli O-GlcNAcyłacji w regulacji szlaków przekazywania sygnałów, cyklu komórkowego, czynników transkrypcyjnych oraz enzymów i innych białek związanych z metabolizmem komórek nowotworowych.

Słowa kluczowe: O-GlcNAcylation, nowotwory, cykl komórkowy, czynniki transkrypcyjne, transdukcja sygnału, glikoliza, metastaza.

Abstract

O-GlcNAcylation is a post-translational modification involving the addition of a N-acetylglucosamine moiety to the serine/threonine residues of cytosolic or nuclear proteins. Two enzymes are responsible for cyclic O-GlcNAcylation: O-GlcNAc transferase (OGT) which catalyzes the addition of the GlcNAc moiety from UDP-GlcNAc to target proteins and O-GlcNAcase (OGA) which catalyses the hydrolytic removal of the sugar moiety from proteins. Dynamic and reversible O-GlcNAcylation is emerging as an important regulator of diverse cellular processes, such as signal transduction, metabolism, transcription, translation, proteasomal degradation and cell cycle. O-GlcNAcylation occurs on serine or threonine residues of proteins at sites that may also be phosphorylated. Therefore, an extensive crosstalk exists between phosphorylation and O-GlcNAcylation. Recent studies indicate that increased O-GlcNAcylation is a general feature of cancer. Elevated O-GlcNAcylation (hyper-O-GlcNAcylation) occurs in many human malignancies including solid tumors such as lung, prostate, breast, colorectal, liver, pancreatic cancers as well as non-solid cancers such as chronic lymphocytic leukemia. The changes in O-GlcNAcylation are associated with the changes in OGT and OGA expression levels. Hyper-O-GlcNAcylation may be linked to the various hallmarks of cancer, including cancer cell proliferation, survival, invasion, metastasis and metabolism. This paper reviews recent findings related to O-GlcNAc-dependent regulation of signaling pathways, cell cycle, transcription factors, and metabolic enzymes in cancer cells.

Key words: O-GlcNAcylation, cancers, cell cycle, transcription factors, signal transduction, glycolysis, metastasis.

Udział zaburzeń szlaku FGF/FGFR w transformacji nowotworowej piersi, jajnika oraz błony śluzowej trzonu macicy

The role of FGF/FGFR signaling pathway disorders in breast, ovarian and endometrial cancerogenesis

AGNIESZKA SZYMCZYK, EWA FORMA

Katedra Cytobiochemii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) oraz ich receptory (FGFR) stanowią liczną rodzinę białek zaangażowanych w regulację wielu procesów kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania komórek. Na przestrzeni ostatnich lat wykazano, że zaburzenia szlaku FGF/FGFR odgrywać mogą istotną rolę w transformacji nowotworowej wielu narządów, w tym piersi, jajnika i endometrium. Nieprawidłowa ekspresja genów kodujących FGF i ich receptory, a także ich mutacje skutkować mogą m.in. zaburzeniami procesów wzrostu i apoptozy. Zaburzenia sygnalizacji szlaku FGF/FGFR mogą również leżeć u podstaw nabywania przez komórki nowotworowe oporności na terapię hormonalną.

Słowa kluczowe: FGF, FGFR, rak piersi, rak jajnika, rak endometrium

Abstract

Fibroblast growth factors (FGFs) and their receptors (FGFRs) are the members of a large protein family involved in the regulation of many cellular processes which are essential for proper functioning of cells. It was found that the dysregulation of FGF/FGFR signaling pathway can lead to the cancerogenesis of many tissues including the breast, the ovary and the endometrium. The alteration in FGF and FGFR gene expression and their mutation may induce growth and survival signals and suppress apoptosis. The Dysregulation of FGF/FGFR signaling pathway can also promote endocrine therapy resistance.

Key words: FGF, FGFR, breast cancer, ovarian cancer, endometrial cancer.