

# GENETIKA RAKA DOJK IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

## GENETICS OF BREAST CANCER AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Ksenija Geršak, Jasmina Živa Černe

Inštitut za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

**Izhodišča** Najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek raka dojk so povezani z daljšo izpostavljenostjo estrogenom. Prevladujoča teorija govori o endogenih in eksogenih estrogenih kot stimulatorjih celične proliferacije, pri čemer se zaradi večjega števila celičnih delitev poveča možnost mutacij. Novejši dokazi pa podpirajo tudi vlogo oksidativnih presnovkov, predvsem katehol estrogenov, ki spodbudijo nastanek tumorja. Med posamezniki obstajajo precejšnje razlike v metabolnih poteh estrogena in katehol estrogenov. Vzrok teh razlik so polimorfizmi v genih, ki kodirajo odgovarjajoče encime. V članku so povzeti polimorfni geni, ki kodirajo encime, vključene v biosintezo estrogena (CYP17, CYP19, 17 $\beta$ -HSD), in geni za encime, vključene v metabolizem estrogena, reaktivnih kisikovih in drugih intermediatov (COMT, CYP1A1, CYP1B1, GST, MnSOD) ter njihov vpliv na tveganje za nastanek raka dojk. Informacije o polimorfizmih v teh genih postajajo pomembne za opredeljevanje tveganja in koristi hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ).

**Zaključki** Izsledki farmakogenomskih raziskav polimorfizmov v genih, ki sodelujejo pri sintezi in metabolizmu estrogena, bi lahko igrali pomembno praktično vrednost: ženskam bi pred predpisovanjem HNZ ponudili genetsko svetovanje, opredelili genotip in tako ustrezno, individualno prilagodili vodenje pomenopavznega obdobja vsake posameznice.

**Ključne besede** hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ); biosinteza estrogena; metabolizem estrogena; rak dojk; genetski polimorfizmi

---

### Abstract

**Background** The major known risk factors for female breast cancer are associated with prolonged exposure to increased levels of oestrogen. The predominant theory suggests that enhanced cell proliferation, induced either by endogenous or exogenous oestrogens, increases the number of cell divisions and thereby the possibility for mutation. However, current evidence also supports a role for oxidative metabolites, in particular catechol oestrogens, in the initiation of breast cancer. There is a considerable inter-individual variability in the metabolic pathways of both oestrogen and catechol oestrogens which are attributed to polymorphisms in the genes encoding for the respective enzymes. In this paper the potential role of polymorphic genes encoding for enzymes involved in oestrogen biosynthesis (CYP17, CYP19, 17 $\beta$ -HSD) and conversion of the oestrogen metabolites and their by-products (COMT, CYP1A1, CYP1B1, GSTs, MnSOD) in modulating individual susceptibility to breast cancer are reviewed. Information about polymorphisms in these genes is becoming important to determine the risk and benefits of hormone replacement therapy (HRT).

**Conclusions** The findings of pharmacogenomic studies about polymorphisms in oestrogen synthesizing and metabolizing genes could have an important clinical value: before prescribing HRT, we would offer women genetic counselling and define their genotype. Thus, we would be able to organize an individualized postmenopausal period for each woman accordingly.

**Key words** hormone replacement therapy (HRT); oestrogen biosynthesis and metabolism; breast cancer; genetic polymorphisms

---

## Uvod

Rak dojke je najpogostejši rak pri ženskah. V Sloveniji je njegova groba incidenca za obdobje 2001–2005 106/100.000 žensk.<sup>1</sup> Dedne dejavnike opazamo le pri četrtini vseh bolnic, pri čemer se zarodne mutacije v genih z visoko penetranco in predispozicijo za razvoj raka dojke (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, ATM) pojavljajo le pri 5 % vseh primerov raka dojke.<sup>2</sup> Ostalih 95 % tumorjev pa je posledica mutacij oz. polimorfizmov še v neidentificiranih genih visoke penetrance ter v genih nizke penetrance in njihove interakcije z dejavniki okolja. Poleg obremenilne družinske anamneze in alkohola so nekateri najpomembnejši dejavniki tveganja za nastanek raka dojke povezani s hormonskimi oz. reprodukcijskimi lastnostimi:<sup>3</sup> zgodnja menarha, pozna prva nosečnost, brez otrok, pozna menopavza, debelost v pomenopavznem obdobju. Njihov skupni imenovalac je daljša izpostavljenost spolnim hormonom.

Veliko število eksperimentalnih in epidemioloških podatkov govori prav o povezavi med daljšo izpostavljenostjo estrogenom in karcinogenezo v dojki.<sup>4</sup> Raven estrogena v krvi je odvisna tako od endogene sinteze (v predmenopavzi so za to odgovorni jajčniki, v menopavzi pa periferna pretvorba iz androgenov), kakor tudi eksogeni, terapevtski posegi (HNZ). Mehanizem karcinogenega delovanja estrogenov, kot promotorjev rasti tumorja, razlagamo s stimulacijo proliferacije epitelnega tkiva dojke, pri čemer se zaradi večjega števila celičnih delitev poveča možnost mutacij.<sup>5</sup> Novejši dokazi pa podpirajo tudi vlogo oksidativnih presnovkov, predvsem katehol estrogenov, ki spodbudijo nastanek tumorja.<sup>6</sup> Ti hidroksilirani presnovki nastajajo v procesu deaktivacije iz estradiola in estrona ter nadalje tvorijo semikinone (CE-SQ) in kinone (CE-Q). Pri tem hkrati nastajajo še reaktivni kisikovi radikali, ki lahko poškodujejo DNK. V metabolizmu estrogena so vključeni citokromi P450 (CYP). Konjugacija katehol-estrogenov v največji meri poteka s pomočjo katehol-O-metiltransferaz (COMT). Kinoni se konjugirajo z glutationom, reakcijo pa katalizirajo glutation-S-transferaze (GST). Individualna aktivnost večine omenjenih encimov se razlikuje tudi za večkrat.<sup>7</sup> Prav zato postajajo informacije o polimorfizmih v genih, ki so vpleteni v metabolizem estrogena, kot tudi v njegovo endogeno sintezo, pomembne za opredeljevanje tveganja in koristi HNZ.

## Genetski polimorfizmi

Polimorfni geni nizke penetrance, ki jih obravnavamo kot kandidate pri tveganju za nastanek raka dojke, so številni: tisti, ki (a) kodi-

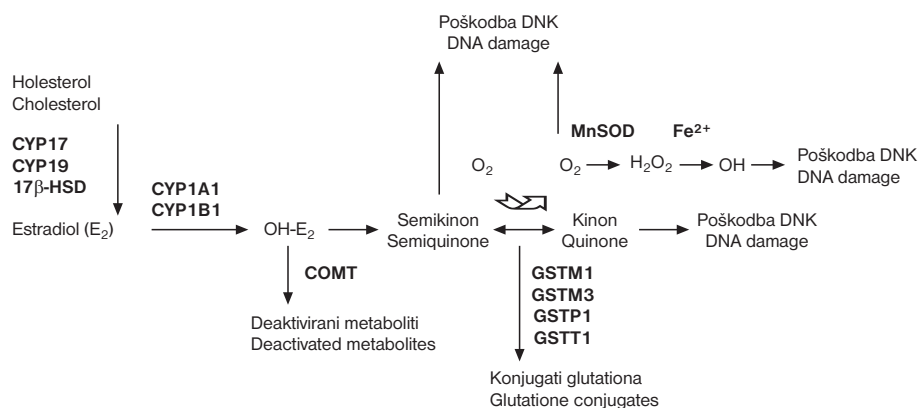
rajo rastne faktorje in imunske modulatorje, (b) sodelujejo pri celičnem ciklu, popravilu DNK in medcelični adheziji, (c) pri sintezi in metabolizmu estrogena, katehol estrogenov in kancerogenov ter (č) pri detoksifikaciji reaktivnih kisikovih in drugih posrednikov, nastajajočih pri teh reakcijah. Vsak od teh nosi le zmerno (odds ratio (OR) 1–1,5) ali malo večje (OR 1,5–2) tveganje za nastanek raka dojke. Ker pa gre za zelo pogoste polimorfizme, je populacijsko tveganje za raka dojke (population attributable risk, PAR) na osnovi teh genov ter njihove interakcije z dejavniki okolja precejšnje in celo večje kot PAR zaradi mutacij v genih visoke penetrance, kot sta BRCA1 in BRCA2.<sup>8</sup>

V članku so povzeti polimorfni geni, ki kodirajo encime, vključene v biosintezo in metabolizem estrogena (Sl. 1). V populaciji žensk nastanejo velike individualne razlike in čas izpostavljenosti estrogenom in njihovim presnovkom je različen. Z izpostavljenostjo in povezavo z rastjo, odvisno od hormonov, ter celičnimi poškodbami, lahko definiramo skupino z večjim tveganjem za nastanek raka dojke.

## Polimorfizmi v genih, ki so vključeni v sintezo estrogena

### CYP17

Gen CYP17 kodira encim citokrom P450 17 $\alpha$ , ki vključuje 17 $\alpha$ -hidroksilazno in 17,20-liazno aktivnost ter v jajčnikih in nadledvični žlezi katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v androstendion, prekursor testosterona in estrogenov. Neprevedena regija 5' gena CYP17 34bp pred začetkom iniciacije translacije vsebuje polimorfizem enega baznega para, T $\rightarrow$ C, ki tvori dodatno mesto Sp-1 (CCACC box) v promotorski regiji gena. Glede na to, da je število promotorskih elementov v regiji 5' sorazmerno z aktivnostjo promotorja, so predpostavili, da ta polimorfizem vpliva na večjo genško ekspresijo, večjo aktivnost encima in posledično večjo koncentracijo estrogenov v krvi.<sup>9</sup>



Sl. 1. Pregled polimorfnih encimov, ki sodelujejo pri sintezi in metabolizmu estrogena.<sup>7</sup>

Figure 1. A schematic presentation of enzymes with known polymorphisms involved in oestrogen biosynthesis and metabolism.<sup>7</sup>

Pri ženskah v predmenopavzi, homozigotnih za variantni alel A2, so opazili višjo raven estrogena in progesterona,<sup>10</sup> medtem pa pri ženskah v pomenopavzi z genotipom A2/A2 višjo raven estrogena in dehidroepiandrosterona.<sup>11</sup> Poleg tega je bilo uporabnic HNZ pri ženskah z genotipom A2/A2 dvakrat manj, imele so manjše klimakterične težave zaradi višje ravni estrogenov.<sup>12</sup> Kljub temu pa v številnih študijah ni bila dokazana povezava med polimorfizmom CYP17 in višjim tveganjem za nastanek raka dojke. Metaanaliza od Ye et al.<sup>13</sup> je potrdila, da polimorfizem -34T>C gena CYP17 ni neodvisni dejavnik tveganja za nastanek raka dojke (stopnja soglasja 1a). Vendar analiza ni vključevala ene izmed največjih serij v literaturi na to temo Feigelsona et al.,<sup>14</sup> ki je ugotovila večje tveganje za raka dojke tako za homozigote A2/A2 (OR 1,45, 95 % CI 0,96–2,2), kot tudi za heterozigote A1/A2 (OR 1,29, 95 % CI 0,93–1,75) (stopnja soglasja 2a).

### CYP19

Gen CYP19 kodira encim aromatazo, ki pretvori androstendion in testosteron v estron in estradiol. Encim je v stromalnih adipoznih celicah, ki obkrožajo tumor dojke, veliko bolj izražen kot v stromalnih celicah dlje od tumorja, kar kaže, da je encimska aromatazacija pomemben vir estrogenov za tumor dojke.<sup>15</sup>

V intronu 4, približno 80bp za eksonom 4, je tetranukleotidni polimorfizem (TTTA)<sub>n</sub>, ki lahko spremeni mesto izrezovanja mRNA. Našli so 7 različnih alelov s 7–13 ponovitvami tetranukleotida TTTA (TTTA)<sub>7–13</sub> in nekaj baznih parov pred tem polimorfizmom še delecijo treh baznih parov TCT, ki je v močnem vezavnem nesorazmerju z alelom (TTTA)<sub>7</sub>.<sup>16</sup>

Pomenopavznim ženskam z alelom (TTTA)<sub>8</sub> so izmerili višjo raven estradiola (+10,8 %, P = 0,08).<sup>17</sup> Povečano tveganje za raka dojke je bilo dokazano pri različnih populacijah za nosilce različnih alelov, metaanaliza Dunninga et al.<sup>18</sup> pa potrjuje alel (TTTA)<sub>10</sub> kot faktor tveganja za nastanek raka dojke (OR 2,33, 95 % CI 1,36–4,17) (stopnja soglasja 1a).

Ekson 10 (3'-UTR) vsebuje polimorfizem enega baznega para, C→T, ki je v močnem vezavnem nesorazmerju s polimorfizmom (TTTA)<sub>n</sub>. Predvideva se, da naj bi ta polimorfizem povečal transkripcijo in stabilnost aromatazne mRNA.<sup>19</sup> Frekvenca polimorfnega alela T je bila visoka predvsem pri bolnicah s poznim stadijem bolezni in velikimi tumorji, kar kaže na večjo sintezo estrogena pri posameznicah, homozigotnih za ta alel.<sup>20</sup>

### 17β-HSD

Gen 17β-HSD kodira encim 17β-hidroksisteroid dehidrogenazo, ki katalizira reverzibilno pretvorbo estrona v estradiol in je izražen tako v normalnem kot tudi v malignem tkivu dojke.

V povezavi s tveganjem za raka dojke sta bila v genu 17β-HSD analizirana dva polimorfizma; polimorfizem enega baznega para, A→G v eksonu 6 (Ser312Gly) in C→T v intronu 5.<sup>21</sup> Povezava med njima in povečanim tveganjem za nastanek raka dojke ni bila dokazana.<sup>21, 22</sup>

## Polimorfizmi v genih, ki so vključeni v metabolizem estrogena in reaktivnih kisikovih ter drugih intermediatov

### CYP1A1

Gen CYP1A1 kodira encim citokrom P450 1A1 (aril hidrokarbon hidroksilaza), ki v številnih ekstrahepatičnih tkivih, tudi dojki, katalizira 2-hidroksilacijo estradiola.

V genu CYP1A1 so bili identificirani 4 polimorfizmi: m1 (T→C v 3' neprevedeni regiji), m2 (A→G v eksonu 7; Ile462Val), m3 (T→C v 3' neprevedeni regiji; polimorfizem je prisoten le v afriško-ameriški populaciji) in m4 (C→A v eksonu 7; Thr461Asp). Polimorfizma m1 in m2 sta v vezavnem nesorazmerju, in vodita v višjo encimsko aktivnost. Tako naj bi povečala aktivacijo karcinogenov,<sup>23</sup> medtem ko je polimorfizem m4 povezan z manjšo katalitsko aktivnostjo za progesteron.<sup>24</sup> Metaanaliza študij pri belkah kaže na povezavo med heterozigotnimi nosilkami variantnega alela m1 in večjim tveganjem za raka dojke (OR 1,33, 95 % CI 1,06–1,66)<sup>25</sup> (stopnja soglasja 1a). Večje tveganje za nastanek raka dojke so ugotovili tudi pri Kitajkah v pomenopavzi, homozigotnih za variantni alel m1 (OR 2,97, 95 % CI 1,14–7,76).<sup>26</sup> Pri afriško-ameriški populaciji povezave ni bilo zaznati.<sup>27</sup> Pri primerjavi vseh študij, ne glede na etnično poreklo, povezave med polimorfizmom m1 in rakom dojke ni bilo.

Prav tako niso našli povezave med rakom dojke in polimorfizmom m2, razen v primeru kombiniranja dveh študij, ki so obravnavale le ženske v pomenopavzi;<sup>25, 28</sup> heterozigotne nosilke variantnega alela m2 (OR 1,59, 95 % CI 1,07–2,37), homozigotne nosilke variantnega alela m2 pa (OR 2,53, 95 % CI 0,92–6,96), čeprav slednja povezava ni bila statistično značilna (stopnja soglasja 2a). Povezave med afriško-ameriškim specifičnim variantnim alelom m3 in polimorfizmom m4 ter rakom dojke niso našli.<sup>27</sup>

### CYP1B1

Gen CYP1B1 kodira encim citokrom P450 1B1 (aril hidrokarbon hidroksilaza), ki katalizira 4-hidroksilacijo estradiola. Encim se v dojki nahaja v visokih koncentracijah, soumeščen s CYP19, kar kaže na možnost visoke lokalne tvorbe potencialno karcinogenih presnovkov estrogena.<sup>15</sup>

V genu CYP1B1 so bili identificirani štiri polimorfizmi: C→G v eksonu 2 (Ala48Gly), G→T v eksonu 2 (Ala119Ser), C→G v eksonu 3 (Leu432Val), A→G v eksonu 3 (Asn453Ser). Ženske v pomenopavzi, z genotipoma val/leu ali leu/leu imajo v primerjavi z drugim tipom val/val višjo raven estradiola (8,37 %, P = 0,05). Podobno, višjo raven estradiola (16,5 %, P = 0,03) so izmerili tudi tistim z genotipoma asn/ser ali ser/ser.<sup>29</sup> Variantni aleli teh polimorfizmov, predvsem Val<sup>432</sup>, imajo večjo 4-hidroksilazno aktivnost.<sup>30</sup> To dejstvo je zanimivo, saj bi v takšnem primeru pričakovali nižje vrednosti estradiola, ne pa višjih. Polimorfizem v kodonu 432 so analizirali v treh študijah. Med različnimi populacijami so bile velike razlike v frekveni variantnih alelov, povezava med tem polimorfi-

zmom in rakom dojčk pa ni bila dokazana.<sup>8</sup> Povezavo so odkrili med polimorfizmom v kodonu 119 in rakom dojčk pri ženskah, heterozigotnih za variantni alel (OR 1,62, 95 % CI 1,15–2,29)<sup>31</sup> (stopnja soglasja 2a). Pri ženskah, homozigotnih za variantni alel, pa je bilo tveganje statistično neznačilno nižje (OR 0,6, 95 % CI 0,11–3,31). Povezave med polimorfizmom v kodonu 453 in rakom dojčk niso našli.<sup>32</sup>

### COMT

Gen COMT kodira encim katehol-O-metiltransferazo, ki metilira in na ta način deaktivira katehol estrogene. Ti imajo posledično manjšo afiniteto vezave na estrogenske receptorje. Raven encima je v primerjavi z normalnim tkivom v tumorskem tkivu dojčk višja.<sup>33</sup>

Polimorfizem enega baznega para, G→A, spremeni aminokislino valin v metionin v kodonu 108 oz. 158, če gre za citosolno oz. membransko vezano obliko encima. Variantni alel COMT-L kodira encim s tri- do štirikrat manjšo aktivnostjo kot pa divji tip COMT-H alel,<sup>34</sup> vendar pa statistično značilne povezave med tem polimorfizmom in ravno estradiola pri pomenopavznih ženskah niso našli.<sup>35</sup> Ameriška študija polimorfizma COMT-L je ugotovila večje tveganje za nastanek raka dojčk pri ženskah v premenopavzi in manjše tveganje za ženske v pomenopavzi,<sup>36</sup> medtem pa druga študija ženskam v Tajvanu pripisuje večje tveganje le v pomenopavzi<sup>26</sup> (stopnja soglasja 2a). V nasprotju je bilo večje tveganje za nastanek raka dojčk ugotovljeno tako za pred- in pomenopavzne ženske iz Koreje<sup>27</sup> (stopnja soglasja 2a). Pri primerjavi vseh študij, tako za pred- in pomenopavzne ženske, večje tveganje ni bilo dokazano.<sup>8</sup> Razlike v tveganju glede na menopavzni status pripisujemo etničnemu poreklu, na tveganje v povezavi s tem polimorfizmom pa vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so BMI (BMI ≤ 25,4; OR 0,33, 95 % CI 0,13–0,83), starost pri menarhi (≤ 12 let; OR 8,59, 95 % CI 1,85–39,8) in HNZ (HNZ ≥ 30 mesecev; OR 4,02, 95 % CI 1,13–14,3).<sup>38</sup>

### GSTs in MnSOD

Številni podatki kažejo na to, da je oksidativni stres dejavnik tveganja za raka dojčk.<sup>39</sup> Pri metabolizmu estradiola nastali katehol estrogene vstopajo v redoks reakcije preko semikinonov do kinonov, pri čemer nastajajo tudi reaktivni kisikovi intermediati. V detoksifikacijo produktov oksidativnega stresa se vključujejo glutation peroksidaze (GSTs), ki katalizirajo konjugacijo glutationa s kinoni. Podobno superoksid dizmutaze (MnSOD) ščitijo celice pred prostimi radikali tako, da katalizirajo pretvorbo dveh superoksid radikalov v vodikov peroksid in kisik.<sup>40</sup>

Polimorfizem enega baznega para v genu, ki kodira MnSOD, C→T (Ala-9Val) na mestu -9 mitohondrijske signalne sekvence, spremeni strukturo proteina, ki tako ne vstopi v mitohondrij. V nasprotju s prvotno hipotezo, da je MnSOD V alel faktor tveganja za raka dojčk, je Ambrosone et al. pokazal štirikrat večje tveganje za raka dojčk pri ženskah z genotipom MnSOD AA, še posebej je bilo to značilno za ženske v predmenopavzi in z nizko antioksidantno dieto<sup>41</sup> (stopnja soglasja 2a). Podobno je Mitrunen et al. dokazal 1,7-krat

večje tveganje za nosilke alela A in hkrati našel statistično značilno interakcijo med HNZ in genotipom MnSOD; ženske, ki so bile uporabnice HNZ in nosilke MnSOD alela A so imele 2,5-krat večje tveganje za nastanek raka dojčk<sup>42</sup> (stopnja soglasja 2a).

Pri polimorfizmih GSTM1 in GSTT1 gre za delecijo celotnega gena. Izguba encima funkcije pri homozigotih z delecijo na obeh alelih lahko pomeni okvarjeno zmožnost odstranjevanja kancerogenov in tako večje tveganje za nastanek raka dojčk. Gen GSTM1 ima 3 funkcionalno različne genotipe (GSTM1-0; homozigotna delecija, GSTM1a in GSTM1b), GSTT1 pa dva (GSTT1-0; homozigotna delecija in GSTT1+; en oz. dva prisotna alela).<sup>43</sup> Metaanaliza v povezavi s polimorfizmom GSTM1-0 je pokazala le malo višje tveganje za raka dojčk (OR 1,13, 95 % CI 1,00–1,26) (stopnja soglasja 1a), medtem pa pri študijah polimorfizma GSTT1 povezave z rakom dojčk ni bilo.<sup>8</sup>

Polimorfizem v genu GSTP1, Ile→Val v kodonu 105 (Ile105Val) zmanjša konjugacijsko aktivnost encima (44). Metaanaliza v povezavi s tem polimorfizmom kaže na zmerno večje tveganje za raka dojčk pri ženskah, homozigotnih za alel Val (OR 1,86, 95 % CI 1,05–3,3)<sup>8</sup> (stopnja soglasja 1a).

### Zaključki

HNZ je še vedno najbolj učinkovita oblika preprečevanja klimakteričnih simptomov.<sup>45</sup> Čeprav je povezava med HNZ in povečanim tveganjem za raka dojčk fiziološko verjetna, pa si rezultati v mnogih raziskavah nasprotujejo, zato je opazovano tveganje le zmerno ali malo večje (46). Izsledki farmakogenomskih raziskav polimorfizmov v genih, ki sodelujejo pri sintezi in metabolizmu estrogene, bi tako lahko imeli pomembno praktično vrednost: ženskam bi pred predpisovanjem HNZ ponudili genetsko svetovanje, opredelili genotip in tako ustrezno, individualno prilagodili vodenje pomenopavznega obdobja vsake posameznice.

Edino merilo uporabe HNZ bi moralo biti nenehno preverjanje koristi in tveganja za vsako posameznico ter prilagajanje odmerka, vrste in trajanja HNZ glede na izsledke.

### Komentar

Glede na rangiranje s hierarhijo dokazov ugotavljamo, da imajo najvišjo stopnjo soglasja (stopnja soglasja 1a): metaanaliza,<sup>18</sup> ki potrjuje, da je alel (TTTA)<sub>10</sub> v genu CYP19 za encim aromatazo dejavnik tveganja za nastanek raka dojčk; metaanaliza<sup>25</sup> pri belkah, ki kaže na povezavo med heterozigotnimi nosilkami variantnega alela m1 v genu CYP1A1 za encim citokrom P450 1A1 in večjim tveganjem za raka dojčk; metaanaliza,<sup>8</sup> ki kaže na povezavo med homozigotnimi nosilkami za alel Val v genu GSTP1 za enega od encimov glutation peroksidaze in večjim tveganjem za raka dojčk pri ženskah.

Visoko stopnjo soglasja (stopnja soglasja 2a) imajo tudi naslednje ugotovitve: raziskava,<sup>14</sup> da je tveganje za raka dojčk večje pri ženskah, ki so nosilke ali homo-

zgoti alela A2 v genu CYP17 za encim citokrom P450 17 $\alpha$ ; raziskava,<sup>31</sup> ki kaže na povezavo med polimorfizmom G→T v eksonu 2 (Ala119Ser) gena CYP1B1 za encim citokrom P450 1B1, in rakom dojlk pri ženskah, heterozigotnih za variantni alel; raziskavi,<sup>26,37</sup> da je tveganje za raka dojlk večje pri ženskah v predmenopavzi in pomenopavzi, če so nosilke polimorfizma COMT-L; raziskavi,<sup>41, 42</sup> da je tveganje za raka dojlk večje pri ženskah, ki so nosilke ali homozigoti za alel A gena MnSOD za superoksidno dizmutazo. Še posebej je bilo to značilno za ženske v predmenopavzi, uporabnice HNZ<sup>42</sup> in z nizko antioksidantno dieto.<sup>41</sup>

## Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2008.
2. Easton D, Ford D, Peto J. Inherited susceptibility to breast cancer. *Cancer Surv* 1993; 18: 95–113.
3. Travis C, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 239–47.
4. Kendall A, Folkerd EJ, Dowsett M. Influences on circulating oestrogens in postmenopausal women: Relationship with breast cancer. *J Steroid Biochem & Mol Biol* 2007; 103: 99–109.
5. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Oestrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17–35.
6. Yager JD. Endogenous oestrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 67–73.
7. Mitrnun K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Research* 2003; 544: 9–41.
8. De Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med genet* 2002; 39: 225–42.
9. Feigelson HS, Coetzee GA, Kolonel LN, Ross RK, Henderson BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1063–5.
10. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17alpha gene (CYP17) polymorphism is associated with serum oestrogen and progesterone concentration. *Cancer Res* 1998; 58: 585–7.
11. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 1015–20.
12. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Pike MC, Coetzee GA, Kolonel LN, Nomura AM, et al. Cytochrome P450c17 alpha gene (CYP17) polymorphism predicts use of hormone replacement therapy. *Cancer Res* 1999; 59: 3908–10.
13. Ye Z, Parry JM. The CYP17 MspA1 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2002; 17: 119–26.
14. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Henderson BE. Concerning the CYP17 MspA1 polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2002; 17: 445–6.
15. Jefcoate CR, Liehr JG, Santen RJ, Sutter TR, Yager JD, Yue W, et al. Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of oestrogens. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 95–112.
16. Healey CS, Dunning AM, Durocher F, Teare D, Pharoah PD, Luben RN, et al. Polymorphisms in the human aromatase cytochrome P450 gene (CYP19) and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2000; 21: 189–93.
17. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, De Vivo I, Colditz GA, Willett WC, et al. A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk. *Int. J Cancer* 2000; 87: 204–10.
18. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 27: 843–54.
19. Kristensen VN, Harada N, Yoshimura N, Haraldsen E, Lonning PE, Erikstein B, et al. Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk. *Oncogene* 2000; 19: 1329–33.
20. Folkerd EJ, Martin LA, Kendall A, Dowsett M. The relationship between factors affecting endogenous estradiol levels in postmenopausal women and breast cancer. *J Steroid Biochem & Mol Biol* 2006; 102: 250–5.
21. Mannermaa A, Peltoketo H, Winqvist R, Ponder BA, Kiviniemi H, Easton DF, et al. Human familial and sporadic breast cancer: analysis of the coding regions of the 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene (EDH17B2) using a single-strand conformation polymorphism assay. *Hum Genet* 1994; 93: 319–24.
22. Feigelson HS, McKean-Cowdin R, Coetzee GA, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE. Building a multigenic model of breast cancer susceptibility: CYP17 and HSD17B1 are two important candidates. *Cancer Res* 2001; 61: 785–9.
23. Landi MT, Bertazzi PA, Shields PG, Clark G, Lucier GW, Garte SJ, et al. Association between CYP1A1 genotype, mRNA expression and enzymatic activity in humans. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 242–6.
24. Schwarz D, Kisselev P, Schunck WH, Chernogolov A, Boidol W, Cascorbi I, et al. Allelic variants of human cytochrome P450 1A1 (CYP1A1): effect of T461N and I462V substitutions on steroid hydroxylase specificity. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 519–30.
25. Lymberis SC, Parhar PK, Katsoulakis E, Formenti SC. Pharmacogenomics and breast cancer. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 31–55.
26. Huang CS, Shen CY, Chang KJ, Hsu SM, Chern HD. Cytochrome P4501A1 polymorphism as a susceptibility factor for breast cancer in postmenopausal Chinese women in Taiwan. *Br J Cancer* 1999; 80: 1838–43.
27. Bailey LR, Roodi N, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, Parl FF. Breast cancer and CYP1A1, GSTM1 AND GSTT1 polymorphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans. *Cancer Res* 1998; 58: 65–70.
28. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, et al. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphism and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Res* 1995; 55: 3483–5.
29. De Vivo I, Hankinson SE, Li L, Colditz GA, Hunter DJ. Association of CYP1B1 polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 489–92.
30. Hanna IH, Dawling S, Roodi N, Guengerich FP, Parl FF. Cytochrome P450 1B1 (CYP4501B1) pharmacogenetics: association of polymorphisms with functional differences in oestrogen hydroxylation activity. *Cancer Res* 2000; 60: 3440–4.
31. Watanabe J, Shimada T, Gillam EM, Ikuta T, Suemasu K, Higashi Y. Association of CYP1B1 genetic polymorphism with incidence to breast and lung cancer. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 25–33.
32. Bailey LR, Roodi N, Dupont WD, Parl FF. Association of cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5038–41.
33. Tenhunen J, Heikkilä P, Alanko A, Heinonen E, Akillä J, Ulmanen I. Soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase in normal and malignant mammary gland. *Cancer Lett* 1999; 144: 75–84.
34. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243–50.
35. Dunning AM, Dowsett M, Healey CS, Tee L, Luben RN, Folkerd E, et al. Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 936–45.
36. Thomson PA, Shields PG, Freudenheim JL, Stone A, Vena JE, Marshall JR, et al. Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk. *Cancer Res* 1998; 58: 2107–10.
37. Yim DS, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Chung HH, Kang HL, et al. Relationship between the Val158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase and breast cancer. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 279–86.
38. Mitrnun K, Jourenkova N, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, et al. Polymorphic catechol-O-methyltransferase gene and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 635–40.

39. Djuric Z, Depper JB, Uhley V, Smith D, Lababidi S, Martino S, et al. Oxidative DNA damage levels in blood from women at high risk for breast cancer are associated with dietary intakes of meats, vegetables, and fruits. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 524-8.
40. Thompson PA, Ambrosone C. Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in oestrogen metabolizing enzymes in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 125-34.
41. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 602-6.
42. Mitrunen K, Sillanpaa P, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2001; 22: 827-9.
43. Rebbeck TR. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 733-43.
44. Zimniak P, Nanduri B, Pikula S, Bandorowicz PJ, Singhal SS, Srivastava SK, et al. Naturally occurring human glutathione S-transferase GSTP1-1 isoforms with isoleucine and valine in position 104 differ in enzymic properties. *Eur J Biochem* 1994; 224: 893-9.
45. Uršič-Vrščaj M. Hormonsko nadomestno zdravljenje in rak. *Zdrav Vestn* 2003; 72 Supl. II: 15-8.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.

---

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14

---