

Dorota Gumieła^{1,2}

Dysfunkcja mitochondrium w przebiegu raka jajnika

Mitochondrial dysfunction in ovarian cancer

¹ Katedra Biochemii i Biologii Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Studentka prawa, Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Dorota Gumieła, ul. Świąćckiego 6, Poznań 60-842, e-mail: dgumieła@ump.edu.pl

¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

² Student of law, Department of Law and Administration, Adam Mickiewicz University, Poznań, Poland

Correspondence: Dorota Gumieła, Świąćckiego 6, Poznań 60-842, Poland, e-mail: dgumieła@ump.edu.pl

Streszczenie

Mitochondria są obecne w prawie wszystkich komórkach eukariotycznych (z wyjątkiem krwinek czerwonych) i odpowiadają głównie za produkcję ATP, do której dochodzi w wyniku oddychania tlenowego. Mitochondrialne DNA (mtDNA) to kolistą cząsteczka złożona z 16 596 par zasad, odpowiedzialna za kodowanie 37 spośród wszystkich 25 000 genów. Mutacje upośledzają wydolność energetyczną mitochondriów, a w efekcie funkcjonowanie komórek i tkanek. W mtDNA do mutacji dochodzi szybciej niż w jądrowym DNA. Przyczyną wzmożonego tempa mutacji w mtDNA jest większe narażenie na reaktywne formy tlenu powstające w wyniku fosforylacji oksydacyjnej, które uszkadzają nieosłonięte białka histonowe mtDNA. Pierwszym odkryciem sugerującym powiązania między chorobami nowotworowymi a uszkodzeniami mitochondriów była obserwacja przesunięcia procesu oddychania w kierunku glikolizy. Komórki nowotworowe aktywnie metabolizują glukozę do kwasu mlekowego, nie wykorzystując tlenu mimo jego obecności. Defekty łańcucha oddechowego mogą się wiązać z powstawaniem wolnych rodników i nasileniem stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. Mutacje w mitochondrialnym DNA to najczęściej przejście T→C lub G→A; ograniczają się do czterech regionów genomu mitochondrialnego: pętli D, 12S rRNA, 16S rRNA i cytochromu b. Dysfunkcje w DNA mitochondrialnym są obserwowane w raku jajnika i innych jednostkach chorobowych, a chemioterapia wydaje się w niewielkim stopniu uszkadzać mtDNA. Modyfikacja chemioterapii stosowanej u pacjentek z nowotworem jajnika może się przyczynić do zwiększenia uszkodzeń mtDNA, czego efektami byłyby wzrost skuteczności leczenia i wydłużenie życia chorych.

Słowa kluczowe: rak jajnika, mitochondria, mtDNA, mutacja, chemioterapia

Abstract

Mitochondria are present in almost all eukaryotic cells, except for red blood cells, and are primarily responsible for the production of ATP, which is a product of aerobic respiration. Mitochondrial DNA (mtDNA) is a circular molecule composed of 16,596 base pairs and responsible for coding 37 of all 25,000 genes. Mutations impair energy efficiency of mitochondria, and ultimately the functioning of cells and tissues. In mtDNA, mutations take place faster than in nuclear DNA. The reason for the increased rate of mutation in mtDNA is higher exposure to reactive oxygen species that arise from oxidative phosphorylation and damage unprotected mtDNA histone proteins. The first discovery suggesting a link of cancerous diseases with mitochondrial damage was the observation of the shift of the respiration process towards glycolysis. Cancer cells actively metabolize glucose to lactic acid, without the use of oxygen despite its presence. Respiratory chain defects may be associated with the formation of free radicals and an increase in oxidative stress in cancer cells. Mutations in mitochondrial DNA are most often T→C or G→A transitions and are limited to four regions of the mitochondrial genome: the D-loop, 12S rRNA, 16S rRNA and cytochrome b. Mitochondrial DNA dysfunctions are observed in women with ovarian cancer and in other disease entities, and the use of chemotherapy seems to damage mtDNA to a small degree. The modification of the currently used chemotherapy in patients with ovarian cancer can contribute to an increase in mtDNA damage, resulting in improved treatment efficacy and longer survival.

Keywords: ovarian cancer, mitochondria, mtDNA, mutation, chemotherapy

WSTĘP

Mitochondria są obecne w prawie wszystkich komórkach eukariotycznych (z wyjątkiem krwinek czerwonych) i odpowiadają głównie za produkcję ATP (adenozyno-5'-trifosforan), do której dochodzi w wyniku oddychania tlenowego. Organella komórkowe, będące źródłem energii, biorą udział w procesach termogenezy, produkcji wolnych rodników, apoptozy, metabolizmie lipidów, aminokwasów i węglowodanów. Liczba mitochondriów w komórce zależy od zapotrzebowania na energię, która pochodzi z fosforylacji oksydacyjnej⁽¹⁻³⁾. Ludzki genom mitochondrialny został całkowicie zsekwencjonowany, a każdy gen zidentyfikowany i scharakteryzowany⁽⁴⁾. Genom mitochondrialny koduje 37 spośród wszystkich 25 000 genów. Mitochondrium zbudowane jest z około 1000 białek, w tym 13 kodowanych w genomie mitochondrium. Inne białka mitochondrialne kodowane są w genomie jądrowym, a kolejne – syntetyzowane w cytoplazmie i importowane do mitochondriów⁽¹⁻³⁾. Mitochondrialne DNA (mtDNA) to kolistą cząsteczką złożoną z 16 596 par zasad. Mutacje w mtDNA przebiegają znacznie (nawet 10-krotnie) szybciej niż w jądrowym DNA, ponieważ nieosłonięte przez białka histonowe mtDNA jest bardziej narażone na reaktywne formy tlenu, które powstają w wyniku fosforylacji oksydacyjnej⁽⁴⁾. Mutacje upośledzają wydolność energetyczną mitochondriów, a w efekcie funkcjonowanie komórek i tkanek. Mutacje, do których dochodzi w komórkach linii płciowej, mogą się przyczyniać do chorób występujących w rodzinie. Te zaś, do których dochodzi w komórkach somatycznych, mogą być związane z obniżającą się wraz z wiekiem fosforylacją oksydacyjną. Mutacje w mtDNA można podzielić na punktowe i rearanżujące (delecje lub duplikacje fragmentów materiału genetycznego mitochondriów). Do 2008 roku opisano ponad 100 mutacji mtDNA w 11 genach strukturalnych podjednostek kompleksów I (dehydrogenaza NADH), II (oksydaza bursztynian-ubichinon), III (kompleks cytochromów bc1), IV (oksydaza cytochromowa) i V (syntaza ATP), w 22 genach kodujących tRNA i 2 rRNA, których znaczna część wiąże się z występowaniem chorób genomu mitochondrialnego^(4,5). Według innych danych literaturowych w skład kompletnego łańcucha oddechowego wchodzi cztery kompleksy, koenzym Q i cytochrom C. W obrębie łańcucha oddechowego dochodzi do oksydacji NADH lub FADH₂ (zredukowana forma dinukleotydu flawinoadeninowego), dającej początek transportowi elektronów wzdłuż łańcucha. Elektrony, które pochodzą z NADH, są przenoszone do kompleksu I, podczas gdy elektrony z FADH₂ przechodzą bezpośrednio do kompleksu II. FADH₂ powstaje pod wpływem dehydrogenazy bursztynianowej enzymu cyklu TCA, stanowiącego ważną część kompleksu II. W wyniku przeniesienia elektronów każdy składnik łańcucha jest kolejno utleniany i redukowany. W ostatnim etapie elektrony są przenoszone na cząsteczkę tlenu i redukują ją do wody.

INTRODUCTION

Mitochondria are present in almost all eukaryotic cells, except for red blood cells, and are primarily responsible for the production of ATP (adenosine triphosphate), which is a product of aerobic respiration. These cell organelles, which are sources of energy, participate in thermogenesis, free radical production, apoptosis as well as lipid, amino acid and carbohydrate metabolism. The number of mitochondria in a cell depends on the requirement for energy that is derived from oxidative phosphorylation⁽¹⁻³⁾. The human mitochondrial genome has been sequenced completely, and each gene has been identified and characterized⁽⁴⁾. The mitochondrial genome codes 37 of 25,000 genes. The mitochondrion is composed of approximately 1,000 proteins, including 13 coded in the mitochondrial genome. Other mitochondrial proteins are coded in the nuclear genome, and then synthesized in the cytoplasm and imported to mitochondria⁽¹⁻³⁾. Mitochondrial DNA (mtDNA) is a circular molecule composed of 16,596 base pairs. The rate of mitochondrial DNA mutations is much faster (even 10 times faster) compared with nuclear DNA as unprotected mtDNA histone proteins are more exposed to reactive oxygen species that arise from oxidative phosphorylation⁽⁴⁾. Mutations impair energy efficiency of mitochondria, and ultimately the functioning of cells and tissues. Mutations that occur in germ cell lines may contribute to familial occurrence of diseases, while mutations in somatic cells may be linked with age-related decrease in oxidative phosphorylation. Mitochondrial mtDNA mutations can be divided into point and rearrangement mutations (deletions or duplications of fragments of mitochondrial genetic material). Up to 2008, over 100 mtDNA mutations were reported in 11 structural genes within subunits of complex I (NADH dehydrogenase), complex II (succinate-ubiquinone oxidase), complex III (bc1 cytochrome complex), complex IV (cytochrome oxidase), and complex V (ATP synthase), in 22 genes coding tRNA, and 2 rRNA, most of which are associated with diseases of the mitochondrial genome^(4,5). According to the literature, the complete respiratory chain is composed of four complexes, coenzyme Q and cytochrome C. Within the respiratory chain, oxidation of NADH or FADH₂ (reduced form of flavin adenine dinucleotide) initiates electron transport along the chain. Electrons from NADH are transported to complex I while electrons from FADH₂ enter complex II directly. FADH₂ is produced under the influence of succinate dehydrogenase of TCA cycle enzyme, which is an important element of complex II. As a consequence of electron transport, each chain element is oxygenated and reduced. In the last stage, electrons are transported onto an oxygen molecule and reduce it to water. Oxidative phosphorylation produces 30–36 ATP molecules⁽⁶⁾. The inheritance of mtDNA is in many aspects different than inheritance according to the Mendel's principles⁽⁷⁾.

W efekcie fosforylacji oksydacyjnej powstaje 30–36 cząsteczek ATP⁽⁶⁾. Dziedziczenie mtDNA pod wieloma względami różni się od dziedziczenia zgodnego z prawami Mendla⁽⁷⁾ – informację genetyczną dziedziczy się wyłącznie po matce. Komórka jajowa cechuje się bowiem znacznie wyższą zawartością mitochondriów (około 100 000) niż plemnik (około 100). W wyniku zapłodnienia ojcowskie mitochondria są niszczone już przy około trzecim podziale zarodka. Zaburzenia funkcjonowania mitochondriów stanowią przyczynę wielu chorób, które mogą być powodowane przez mutacje w mtDNA^(1,3). Markerem biochemicznym świadczącym o dysfunkcji mitochondrium jest wysokie stężenie mleczanów w płynach ustrojowych, jednak nie towarzyszy ono wszystkim chorobom związanym z dysfunkcją mitochondrium⁽³⁾.

DYSFUNKCJA MITOCHONDRIMUM W PRZEBIEGU CHORÓB NOWOTWOROWYCH

Na możliwość powiązania dysfunkcji mitochondrium z chorobami nowotworowymi wskazywał już 70 lat temu Otto Warburg. Zaobserwował on, że w przebiegu nowotworów złośliwych dochodzi do przesunięcia procesu oddychania w kierunku glikolizy. Komórki nowotworowe metabolizują glukozę do kwasu mlekowego, nie wykorzystując tlenu mimo jego obecności. Defekty łańcucha oddechowego mogą się wiązać z tworzeniem wolnych rodników i nasileniem stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. W chorobach nowotworowych liczba mitochondriów ulega zmniejszeniu, za to ilość mRNA może się zwiększyć⁽³⁾. W tab. 1 przedstawiono 31 mutacji w genach i rejonach, których nadekspresję obserwuje się u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Geny uwzględnione w tabeli odpowiadają również za kodowanie enzymów⁽⁴⁾ decydujących o przemianach energetycznych w mitochondriach i ostatecznie składających się na łańcuch oddechowy⁽³⁾.

DYSFUNKCJA MITOCHONDRIMUM W PRZEBIEGU RAKA JAJNIKA

Genom mitochondrialny jest wysoce podatny na mutacje z powodu ciągłej ekspozycji na wolne rodniki. W przebiegu raka jajnika dochodzi do mutacji w rejonie *D-loop* (pętla D), 12S rRNA, 16S rRNA i genie mitochondrialnym *Cyt b*. W badaniu Liu i wsp. (2001), w którym pełnej analizie genetycznej poddano próbki tkanek z rejonu pierwotnego raka jajnika pobrane od 10 pacjentek w trakcie zabiegu, wykazano dużą częstość mutacji (60%) w badanych tkankach nowotworowych w porównaniu z tkankami zdrowymi pobranymi od tych samych kobiet (z rejonu szyjki macicy i słuźówki macicy). Większość zidentyfikowanych mutacji to przejście T→C lub G→A. Mutacje ograniczały się do czterech regionów genomu mitochondrialnego: pętli D, 12S rRNA, 16S rRNA i cytochromu b⁽⁹⁾. Należy mieć na uwadze, że usunięcie

In this case, genetic information is inherited only from the mother. An egg cell is characterized by a much higher content of mitochondria (approximately 100,000) than a sperm cell (approximately 100). As a result of fertilization, paternal mitochondria are destroyed as early as after the third embryonic division. Mitochondrial functional disorders are a reason of various diseases, which might be caused by mtDNA mutations^(1,3). A biochemical marker that indicates a mitochondrial dysfunction is a high lactate concentration in body fluids, but it does not accompany all diseases related with mitochondrial dysfunction⁽³⁾.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN NEOPLASTIC DISEASES

An association between mitochondrial dysfunction and cancer was noted by Otto Warburg 70 years ago. He observed that malignant cancers are characterized by a shift of the respiration process towards glycolysis. Cancer cells metabolize glucose to lactic acid without the use of oxygen despite its presence. Respiratory chain defects may be associated with the production of free radicals and an increase in oxidative stress in cancer cells. In cancer, the number of mitochondria is reduced, but the amount of mRNA may increase⁽³⁾. Tab. 1 presents 31 mutations in genes and regions whose overexpression is observed in patients with malignant diseases. Genes indicated in the table are also responsible for coding enzymes⁽⁴⁾ that decide about energy transformations in mitochondria and ultimately form the respiratory chain⁽³⁾.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN OVARIAN CARCINOMA

The mitochondrial genome is highly susceptible to mutations due to constant exposure to free radicals. In the course of ovarian cancer, mutations occur in the *D-loop*, 12S rRNA, 16S rRNA and mitochondrial *Cyt b*. Liu et al. (2001), who conducted a full genetic analysis of samples collected from the region of primary ovarian carcinoma of 10 patients, demonstrated a high prevalence of mutations (60%) in the tested cancer samples compared with healthy tissue of the same women (collected from the cervix and endometrium). Most identified mutations were T→C or G→A transitions and were limited to four regions of the mitochondrial genome: the *D-loop*, 12S rRNA, 16S rRNA and cytochrome b⁽⁹⁾. One must note that removal of all ovarian cancer foci during the primary surgery significantly improves survival. Complete cytoreduction is not, however, possible in each case. A procedure conducted in a reference center contributes to cytoreduction at a level of even 75–90%⁽¹⁰⁾. Single nucleotide polymorphism (SNP) in the *D-loop* of mtDNA is found in many cancers. Certain reports indicate that SNP in the *D-loop* may be helpful in predicting survival of patients with

wszystkich ognisk raka jajnika w trakcie pierwszej operacji znacznie wydłuża czas przeżycia. Całkowita cytoredukcja nie zawsze jest jednak możliwa. Zabieg przeprowadzany w ośrodku referencyjnym przyczynia się do cytoredukcji nawet o 75–90%⁽¹⁰⁾. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism*, SNP) w pętli D mitochondrialnego DNA występuje w wielu typach nowotworów. Niektóre raporty wskazują, że SNP w rejonie *D-loop* mogą być pomocne w prognozowaniu przeżycia osób chorujących na różne nowotwory złośliwe. Kong i wsp. (2013) włączyli do badania 89 pacjentek w wieku od 12 do 76 lat, leczonych w latach 2005–2009. U uczestniczek histologicznie potwierdzono pierwotnego nabłonkowego raka jajnika. Nie stosowano terapii hormonalnej ani chemioterapii neoadiuwantowej. Ostatecznie w badaniu znalazło się 60 kobiet: 39 w wieku poniżej 55 lat i 21 w wieku powyżej 55 lat. Stopień zaawansowania nowotworu ustalano według klasyfikacji FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). U 24 chorych stwierdzono I lub II stopień zaawansowania, a u 36 – III lub IV. W badaniu oceniono wpływ polimorfizmów SNP w rejonie *D-loop*: 309 (T/C), 324 (G/C) oraz 446 (A/C) na krzywe przeżycia w okresie 3 lat. Pacjentki z rzadko występującym allele 309 T żyły krócej niż chore z allele 309 C ($p < 0,05$). Analogiczny efekt stwierdzono w przypadku allele 324 G w porównaniu z C ($p < 0,05$) i 446 C w porównaniu z A ($p < 0,05$). Allele 309 i 324 zostały zakwalifikowane jako niezależne czynniki prognostyczne. Wyniki sugerują, że SNP w regionie pętli D może mieć znaczenie prognostyczne u kobiet z rakiem jajnika⁽¹¹⁾. Na istotność SNP w rejonie *D-loop* wskazują również rezultaty uzyskane przez Liu i wsp. (2016). W badaniu wzięły udział 93 pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika, leczone w latach 2005–2009 w uniwersyteckim szpitalu w Hebei. Grupę kontrolną stanowiły 93 zdrowe kobiety. Od wszystkich uczestniczek pobrano krew obwodową. U kobiet, u których zdiagnozowano raka jajnika, zaobserwowano wzrost częstości SNP – a co za tym idzie, wyższe ryzyko raka jajnika (ryzyko względne, *relative risk*, RR) – w następujących regionach: 73 A/G (RR = 123,76, $p < 0,05$), 207 G/A (RR = 4,86, $p < 0,05$) oraz 523C/del (RR = 1,98, $p < 0,05$)⁽¹²⁾. Do podobnych wniosków doszli Shi i wsp. (2002)⁽¹³⁾. Leki takie jak cisplatyna są skuteczne u około 50% pacjentów chorujących na raka⁽¹⁴⁾. Podstawą mechanizmu działania kompleksów platyny jest inhibicja replikacji DNA poprzez tworzenie wiązań wewnątrzniowych (wiązanie do atomów N7 sąsiadujących z guaniną). Spośród wszystkich połączeń tworzonych przez cisplatynę 65% stanowi dwufunkcyjne, 1,2-wewnątrzniowe połączenie, w którym kompleks platyny (II) tworzy krzyżowe wiązanie między dwoma sąsiednimi atomami N7 guaniny. Głównie takie wiązania odpowiadają za aktywność związków platyny⁽¹⁵⁾, które wiążą się z jądrowym DNA, czego skutkiem są krzyżowe wiązania wewnątrz DNA. W konsekwencji dochodzi do zahamowania transkrypcji, a ostatecznie do apoptozy i śmierci komórki.

various malignant diseases. Kong et al. (2013) enrolled 89 women aged from 12 to 76 years, treated in 2005–2009. Primary epithelial ovarian carcinoma was confirmed histologically in all the participants. No neoadjuvant hormonal therapy or chemotherapy was administered. Ultimately, 60 women were studied: 39 aged below 55 years and 21 aged over 55 years. The tumor stage was assessed according to the FIGO classification (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Twenty-four patients were in stage I or II, while 36 patients were in stage III or IV. The authors evaluated the effect of SNPs in the *D-loop* region: 309 (T/C), 324 (G/C) and 446 (A/C), on survival curves within 3 years. Patients with less frequent allele 309 T had a shorter survival than those with allele 309 C ($p < 0.05$). An analogous effect was found for allele 324 G compared with C ($p < 0.05$) and 446 C compared with A ($p < 0.05$). Alleles 309 and 324 were identified as independent prognostic factors. The results suggest that SNP within the *D-loop* may be of prognostic significance in ovarian carcinoma patients⁽¹¹⁾. The significance of SNP within the *D-loop* is also indicated by the results of Liu et al. (2016). The study included 93 patients with epithelial ovarian carcinoma treated in the university hospital in Hebei in 2005–2009. The control group comprised 93 healthy women. All the participants had peripheral blood collected. Increased SNP frequency was observed in patients with diagnosed ovarian carcinoma, which translated to a higher risk of this disease (relative risk, RR). This concerned the following regions: 73 A/G (RR = 123.76, $p < 0.05$), 207 G/A (RR = 4.86, $p < 0.05$), and 523C/del (RR = 1.98, $p < 0.05$)⁽¹²⁾. Similar conclusions were reached by Shi et al. (2002)⁽¹³⁾. Drugs such as cisplatin are effective in approximately 50% of patients with cancer⁽¹⁴⁾. The basis of the mechanism of action of platinum complexes is DNA replication inhibition through the creation of intrastrand links (linking to N7 atoms neighboring guanine). Of all cisplatin links, 65% are bifunctional 1,2-intrastrand links in which platinum complexes (II) create cross-links between two neighboring N7 guanine atoms. These links are responsible for the activity of platinum complexes⁽¹⁵⁾, which bind with nuclear DNA, thus resulting in cross-links inside DNA. As a result, transcription is inhibited, and ultimately apoptosis and cell death occur. Mitochondrial DNA is a potential target of anticancer medications⁽¹⁴⁾. In a study conducted by Shi et al. (2009), samples were obtained from 20 ovarian carcinoma patients. Chemotherapy was not used in 10 of them, while the remaining 10 received a varying number of chemotherapy courses. These were usually patients with stage III cancer. Platinum-based chemotherapy did not increase the number of new polymorphisms or mutations. Additionally, there were no alterations in amino acid sequences ($p > 0.05$). The results suggest that cytostatic-induced mtDNA injury is minor⁽¹⁶⁾. Similar dysfunctions are observed in the course of other cancers.

Typ nowotworu Type of cancer	Mutacja w genie/rejonie Mutation in gene/region	Zespół oddechowy Respiratory complex	Heteroplazmia/ homoplazmia Heteroplasmy/ homoplasmly
Rak trzustki Pancreatic cancer	D-loop	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND2	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND4	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND4L	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND6	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Homoplazmia Homoplasmly
	COXI	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmly
	COXII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmly
	COOXIII	Kompleks IV – oksydaza cytochromowa Complex IV (cytochrome oxidase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP Complex V (ATP synthase)	Homoplazmia Homoplasmly
D-loop	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly	
12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly	
16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly	
tRNA asparagina tRNA asparagine	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly	
tRNA arginina tRNA arginine	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly	

Typ nowotworu Type of cancer	Mutacja w genie/rejonie Mutation in gene/region	Zespół oddechowy Respiratory complex	Heteroplazmia/ homoplazmia Heteroplasmly/ homoplasmly
Rak piersi Breast cancer	D-loop	Brak None	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmly
	16S rRNA	Brak None	Heteroplazmia Heteroplasmly
	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND2	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND4	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Homoplazmia Homoplasmly
	ATPase 6	Kompleks V – syntaza ATP Complex V (ATP synthase)	Homoplazmia Homoplasmly
	D-loop	Brak None	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmly
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	16S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	Cyt b	Kompleks III – kompleks cytochromów bc1 Complex III (cytochrome bc1 complex)	Heteroplazmia Heteroplasmly
	12S rRNA	Brak None	Homoplazmia Homoplasmly
	16S rRNA	Brak None	Heteroplazmia Heteroplasmly
Rak jajnika Ovarian carcinoma	ND1	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmly
	ND4L	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Homoplazmia Homoplasmly
	ND5	Kompleks I – dehydrogenaza NADH Complex I (NADH dehydrogenase)	Hetero- i homoplazmia Hetero- and homoplasmly
Rak jelita grubego Colorectal carcinoma			

Potencjalnym celem leków przeciwnowotworowych jest mtDNA⁽¹⁴⁾. W badaniu przeprowadzonym przez Shi i wsp. (2009) pobrano tkanki od 20 pacjentek z rakiem jajnika. U 10 kobiet nie włączono chemioterapii, a u 10 stosowano chemioterapię w różnych liczbach kursów. Najczęściej były to chore, u których nowotwór znajdował się w III stopniu zaawansowania. Chemioterapia na bazie platyny nie zwiększyła liczby nowych polimorfizmów ani mutacji, nie doszło też do zmian w sekwencji aminokwasów ($p > 0,05$). Uzyskane wyniki sugerują, że uszkodzenia w mtDNA spowodowane przez leki cytotoksyczne są niewielkie⁽¹⁶⁾. Podobne dysfunkcje obserwuje się w przebiegu innych chorób nowotworowych.

PODSUMOWANIE

Dysfunkcje w mitochondrialnym DNA są obserwowane w raku jajnika i innych jednostkach chorobowych, a chemioterapia zdaje się mieć niewielki wpływ na mtDNA. Zastosowanie zmodyfikowanej chemioterapii, która w większym stopniu uszkadzałaby mtDNA, mogłoby się przyczynić do wzrostu skuteczności leczenia i do wydłużenia życia chorych na raka jajnika.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Piotrowska A, Jankauskaitė E, Bartnik E: Choroby mitochondrialne. *Postępy Biochem* 2016; 62: 111–115.
2. Płodzich A, Lachert E, Antoniewicz-Papis J: Wdrażanie nowych metod w krwiodawstwie i krwiolecznictwie. *J Transfus Med* 2013; 6: 151–153.
3. Brągoszewski P, Ostrowski J: Medycyna mitochondrialna. *Postępy Nauk Med* 2009; 2: 138–148.
4. Bal J (ed.): *Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013.
5. Drewa G, Ferenc T (eds.): *Genetyka medyczna. Podręcznik dla studentów*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
6. Lim MY, Roach JON: *Metabolizm i żywienie*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2012.

CONCLUSION

Mitochondrial DNA dysfunctions are observed in women with ovarian cancer and in other disease entities, and the use of chemotherapy seems to have little effect on mtDNA. The use of modified chemotherapy that would damage mtDNA to a greater degree could contribute to improved treatment efficacy and longer survival of ovarian carcinoma patients.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

7. Jameson E, Morris AAM: Mitochondrial disease – a review. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2011; 21: 80–83.
8. Carew JS, Huang P: Mitochondrial defects in cancer. *Mol Cancer* 2002; 1: 9.
9. Liu VW, Shi HH, Cheung AN et al.: High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 5998–6001.
10. Makarewicz M, Koper K, Śpiewankiewicz B et al.: Ograniczenia w leczeniu chirurgicznym raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2014; 12: 140–154.
11. Kong D, Shi S, Li Y: Single nucleotide polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA are associated with epithelial ovarian cancer prognosis. *Mitochondrial DNA* 2015; 26: 848–850.
12. Liu S, Shi S, Li Y et al.: Identification of sequence nucleotide polymorphisms in the D-loop region of mitochondrial DNA as a risk factor for epithelial ovarian cancer. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal* 2016; 27: 9–11.
13. Shi HH, Vincent L, Hextan N et al.: [Mutations in the D-loop region of mitochondrial DNA in ovarian tumors]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002; 24: 170–173.
14. Wisnovsky SP, Wilson JJ, Radford RJ et al.: Targeting mitochondrial DNA with a platinum-based anticancer agent. *Chem Biol* 2013; 20: 1323–1328.
15. Trynda-Lemiesz L, Śliwińska-Hill U: Kompleksy metali w terapii nowotworowej. *Terazniejszość i przyszłość. Nowotwory Journal of Oncology* 2011; 61: 465–474.
16. Shi H, Pan L, Song T: Impact of platinum on the whole mitochondrial genome of ovarian carcinomas both in vivo and in vitro. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 423–430.