

Ryszard Oliński, Zofia Walęś

ROLA USZKODZEŃ DNA W TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ KOMÓRKI

Uszkodzenia komórkowego DNA przez chemiczne i fizyczne kancerogeny wyjaśniasją mechanizm kancerogenezy wywołanej czynnikami środowiskowymi.

Żywe organizmy zawierają wiele enzymów reperujących takie uszkodzenia. Badania mechanizmów uszkodzeń cząsteczek DNA i jego enzymatycznej reperacji koncentrują się na powiązaniach, jakie występują między szkodliwym egzogennym czynnikiem i komórkowym DNA, molekularną naturą wprowadzonego uszkodzenia i procesami usuwającymi takie uszkodzenia. Lepsze poznanie uszkodzeń DNA i działanie mechanizmów reperujących może przyczynić się do zrozumienia podstaw transformacji nowotworowej na poziomie molekularnym.

Dwa dobrze udokumentowane fakty przemawiają za udziałem niezreperowanych czy też niedokładnie zreperowanych uszkodzeń DNA w kancerogenezie.

1. DNA jest w komórce główną molekułą - tarczą działania tego rodzaju czynników [13].

2. Niekompletna reperacja uszkodzeń DNA jest powiązana z kilkoma rzadkimi chorobami dziedzicznymi, w których wspólna jest duża predyspozycja do zachorowań na nowotwory [3, 6, 26, 27].

1. FIZYCZNE I CHEMICZNE KANCEROGENY
JAKO CZYNNIKI USZKADZAJĄCE DNA

Przyjmuje się że zdolność wywołania transformacji nowotworowej przez czynniki onkogenne związana jest z możliwością oddziaływania i indukowaniem zmian w komórkowym DNA [5, 6, 30] oraz z procesami metabolicznymi, które mają wpływ na ekspresję tych

uszkodzeń. Onkogenna aktywność związków chemicznych wydaje się być związana z ich charakterem elektrofilowym [23].

Jakkolwiek fizyczne i chemiczne kancerogeny wytwarzają wiele typów zmian w DNA [5], to wszystkie te modyfikacje mogą być zaliczone do dwóch klas:

- a) indukujące zmiany tylko w jednym paśmie cząsteczki DNA,
- b) wytwarzające zmiany w obu pasmach DNA.

Do pierwszej klasy zmian zaliczamy zerwanie wiązania fosfodwuestrowego w pojedynczym paśmie, zmianę w cząsteczce cukrowej i modyfikacje zasady azotowej.

Zerwanie wiązania fosfodwuestrowego w obu pasmach i międzypasmowe wiązania poprzeczne reprezentują uszkodzenia zaliczane do drugiej klasy.

Ogólnie można stwierdzić, że dany kancerogen wytwarza szerokie spektrum uszkodzeń w cząsteczce DNA [5, 13].

Promieniowanie gamma - czynnik fizyczny i metanosulfonian metylu (MMS) - czynnik chemiczny dobrze ilustrują powyższe twierdzenie. Promieniowanie gamma wytwarza w komórkowym DNA pęknięcia jednopasmowe, pęknięcia dwupasmowe, modyfikacje cząsteczki cukru i zasad azotowych. MMS atakuje w cząsteczce DNA wiele miejsc nukleofilowych, dając w efekcie oprócz fosfotrójestrów następujące pochodne zasad azotowych: guaninę zmetylowaną w pozycjach N-3, N-7 i O6, adeninę w N-1, N-3 oraz cytozynę w pozycji N-3 [27].

2. MECHANIZMY NAPRAWY USZKODZEŃ DNA WYSTĘPUJĄCE W KOMÓRKACH LUDZKICH

W kulturach komórek ludzkich wykryto trzy główne typy mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA [28] szeroko rozpowszechnione w całym świecie zwierzęcym i roślinnym:

- a) reperację przez wycinanie,
- b) reperację postreplikacyjną,
- c) reperację fotoenzymatyczną.

Omówienie wymienionych powyżej mechanizmów u bakterii i wirusów można znaleźć w pracach przeglądowych [1, 3]. U komórkowych eukariontów przebieg reperacji jest analogiczny chociaż charakteryzuje się pewną specyfiką

2. 1. REPERACJA PRZEZ WYCINANIE

W tym procesie reperacyjnym wycinany jest odcinek uszkodzonego pasma DNA, a następnie na matrycy pasma komplementarnego włączane są nowe nukleotydy [28].

W procesie reperacji przez wycinanie znane są dwie możliwości wycinania uszkodzeń:

- 1) wycinanie nukleotydów,
- 2) wycinanie zasad azotowych.

W pierwszym przypadku bierze udział kilka specyficznych enzymów: endonukleaza rozpoznająca uszkodzone miejsce w DNA, egzonukleaza wycinająca określoną ilość nukleotydów, DNA polimeraza włączająca odpowiednie nukleotydy w wytworzoną lukę i ligaza polinukleotydowa.

W drugiej formie reperacji zmodyfikowana zasada azotowa (np. uracyl, deaminowana cytozyna lub 3-metyloadenina) jest usuwana przez glikozydazę DNA w postaci wolnej zasady. Miejsce apurynowe bądź apirymidynowe, zawierające cząsteczkę cukru jest rozpoznawane przez specyficzną endonukleazę. Następne etapy, to wycięcie uszkodzonego odcinka przez egzonukleazę, reperacyjna synteza i połączenie łańcuchów polinukleotydowych przy udziale ligazy. Nie jest w pełni wyjaśnione dlaczego różnego typu uszkodzenia wymagają różnych form wycinania. Przyjmuje się, że uszkodzenia indukujące duże zmiany konformacyjne, takie jak np. wytworzenie dimeru cyklobutyłowego pirymidyn, indukowane przez promieniowanie UV, są usuwane w postaci oligonukleotydów, podczas gdy uszkodzenia powodujące niewielkie zmiany w uporządkowanej strukturze podwójnej helisy, np. powstanie 3-metyloadeniny, są usuwane jako wolne zasady. Zaletą powyższego mechanizmu jest jego ogromna uniwersalność - działa on w przypadku niewielkich zmian heterocyklicznych zasad azotowych, uszkodzeń spowodowanych działaniem czynników interkalujących i w przypadku wiązań poprzecznych DNA-białko. Pojedynczo-pasmowe pęknięcia wytworzone w DNA przez promieniowanie jonizujące są najprawdopodobniej rozpoznawane bezpośrednio przez egzonukleazy.

W ekstraktach komórek ludzkich wykryto większość enzymów niezbędnych w obu typach reperacji przez wycinanie: DNA glikozydazę uracylową [18], endonukleazy apurynowo-apirymidynowe i endonukleazy rozpoznające dimery pirymidynowe [19, 21, 24, 25], DNA polimerazę [2] oraz ligazę polinukleotydową [39].

Stwierdzono, że duża ilość znanych chemicznych i fizycznych kancerogenów uszkadza cząsteczki DNA, i może wytwarzać szerokie spektrum zmian [5, 13]. Zdecydowana większość tych zmian ulega naprawie zgodnie z przedstawionymi powyżej dwoma sposobami reperacji przez wycinanie. Ilość wycinanych nukleotydów zależy od rodzaju uszkodzenia i sposobu reperacji: jest mniejsza w przypadku reperacji zaczynającej się od usuwania wolnej zasady (prawdopodobnie od 1-7 nukleotydów) i znacznie większa w naprawie wymagającej wycięcia całego nukleotydu (w niektórych przypadkach wycinanych jest więcej niż 100 nukleotydów).

Ogólnie można powiedzieć, że duże uszkodzenia typu dimerów pirymidynowych wymagają wycięcia większej ilości nukleotydów niż uszkodzenia powodujące niewielkie zmiany w strukturze DNA (np. produkty alkilacji MMS). Reagan i Setlow [34] klasyfikują chemiczne kancerogeny na podstawie rozmiarów wyciętego uszkodzonego miejsca i kinetyki procesów reperacyjnych. Związki typu MMS, które powodują uszkodzenia wymagające usunięcia niewielkiej liczby nukleotydów i krótkiego czasu naprawy (do 60 min) są zaliczane do grupy przypominającej w działaniu promieniowanie jonizujące (ionizing like).

Związki, takie jak N-acetoksy-2-acetyloamino fluorek, indukujące rozległe uszkodzenia w cząsteczce DNA, których czas naprawy trwa ok. 20 h działają podobnie jak promieniowanie UV (UV like). Związki typu 4-nitro-1-oksy quinolina (4NQO) uszkadzają DNA w sposób typowy dla obu rodzajów promieniowania i zaliczane są do grupy naśladującej promieniowanie jonizujące i UV (ionizing and UV like).

2.2. REPERACJA POSTREPLIKACYJNA

DNA zsyntetyzowane w komórkach ssaków krótko po naświetleniu promieniami UV ma początkowo masę cząsteczkową niższą od DNA zsyntetyzowanego w komórkach nienaświetlonych. Po określonym czasie inkubacji cząsteczki DNA osiągają rozmiary charakterystyczne dla nienaświetlonych komórek. Ten ciągle jeszcze słabo zrozumiały proces nazwano reperacją postreplikacyjną (rekombinacyjną) [20]. Na podstawie danych eksperymentalnych postuluje się następujący model reperacji postreplikacyjnej: po napotkaniu uszkodzenia typu dimerów pirymidynowych aparat replikacyjny ulega zahamowaniu, reinicjując syntezę

powyżej uszkodzenia [20]. Powstała w wyniku uszkodzenia luka musi być wypełniona przez prawidłową sekwencję nukleotydową. Wymagana informacja może być dostarczona w procesie rekombinacyjnej wymiany pomiędzy siostrzanymi chromatydami. Wykrycie w nowo zreplikowanym DNA dimerów pirymidynowych powstających po działaniu promieniowania UV w pasmach rodzicielskich przemawia za udziałem rekombinacji w tym procesie [9].

Alternatywną propozycją dla której jednakże nie ma wystarczających danych eksperymentalnych jest hipoteza H i g g i n s a i współprac. [14]. Według tych autorów po napotkaniu uszkodzenia synteza DNA jest kontynuowana na nici nie zawierającej uszkodzenia. Ta nowo zsintetyzowana nić jest następnie przemieszczana i służy jako matryca przy syntezie drugiej nici. Z powodów bliżej nieznanych komórki zaczynają syntetyzować DNA o normalnej masie cząsteczkowej dopiero w jakiś czas po naświetleniu promieniowaniem UV.

2. 3. REPERACJA FOTOENZYMATYCZNA

Jest to najmniej skomplikowany z trzech mechanizmów naprawy. Jedynym typem uszkodzeń usuwanych na drodze naprawy fotoenzymatycznej są dimery pirymidynowe. Są one monomeryzowane in situ przez fotolizę w dwustopniowej reakcji. Enzym fotoreaktywujący jest wiązany najpierw przez miejsce zawierające dimer pirymidynowy, po czym kompleks enzymu z uszkodzonym fragmentem DNA ulega aktywacji pochłaniając foton energii o długości fali 300-500 nm [42], co prowadzi w efekcie do rozdziału dimeru. Tego rodzaju fotolizę wykryto w ludzkich limfocytach i kulturach komórkowych [41, 43]. Fotolizę można obserwować jedynie przy bardzo dokładnym przestrzeganiu warunków hodowli komórkowej dlatego mechanizm ten pozostawał tak długo niewykryty w komórkach ludzkich [44].

3. INNE MECHANIZMY NAPRAWY

Wydaje się, że dyskutowane dotychczas mechanizmy naprawy nie są jedynie występującymi w komórkach ssaków. Ekstrakty komórek ludzkich zawierają enzym, który jest zdolny włączać prawidłową zasadę azotową w miejsce apurynowe bądź apirymidynowe [28]. Tak więc naprawa może

odbywać się również przez połączone działanie DNA glikozydazy i insertazy bez przerywania szkieletu fosfocukrowego.

W ekstraktach tkankowych wątroby szczura wykryto aktywność enzymu usuwającego grupy metylowe w pozycji O⁶ guaniny [29]. Jest to bardzo istotne odkrycie ponieważ związki typu O⁶ alkiloguaniny uważane są za najbardziej szkodliwe produkty działania czynników alkilujących.

Niektóre badania [9, 36, 37, 46] sugerują występowanie w komórkach ssaków systemu reperacji skłonnego do błędów ("error prone").

4. WPŁYW STRUKTURY CHROMATYNY NA WYTWARZANIE I REPERACJE USZKODZEŃ DNA

Chociaż podstawowe mechanizmy naprawy działają podobnie w organizmach prokariotycznych i eukariotycznych wydaje się, że złożona struktura chromatyny eukariontów nie pozostaje bez wpływu zarówno na wytwarzanie uszkodzeń DNA jak i na ich reperację. Produkty reakcji chemicznych niektórych kancerogenów z DNA nie są rozmieszczone przypadkowo w całym genomie, ale znajdują się w większych ilościach w miejscach chromatyny bardziej dostępnych dla nukleazy mikrokokalnej [15, 22]. Jest to prawdopodobnie spowodowane większą dostępnością DNA łącznikowego (linker DNA) dla tego rodzaju związków.

Niektóre badania sugerują także, że struktura chromatyny wpływa w istotny sposób na proces naprawy przez wycinanie. Metylowane pochodne zasad azotowych, pojawiające się w wyniku działania dwumetylonitrozoaminy na komórki wątroby, są usuwane wolniej z frakcji niedostępnej dla działania nukleazy mikrokokalnej [33]. Także analiza procesów reperacyjnych w fibroblastach ludzkich naświetlonych promieniowaniem UV wykazała, że dimery pirymidynowe są wycinane preferencyjnie z łącznikowego DNA [7, 38]. Pozostaje to w zgodzie z wcześniejszymi eksperymentami, w których stwierdzono, że wolniej usuwane są dimery w DNA nukleosomów [47]. W dalszym ciągu nieroztrzygnięta pozostaje kwestia czy określony mechanizm naprawy działa na wszystkie dimery niezależnie od ich lokalizacji, czy też różne procesy naprawcze preferencyjnie usuwają dimery pirymidynowe z DNA łącznikowego i DNA nukleosomów.

Aktywność mechanizmów naprawy DNA może być zmienna w różnych typach komórek nawet w obrębie tego samego gatunku. Jest to prawdopo-

dobnie związane z różnym stopniem ekspresji aparatu genetycznego podczas rozwoju komórkowego. Tempo syntezy DNA spada znacznie wraz ze wzrostem zróżnicowania komórki, co zwykle łączy się ze spadkiem zdolności naprawy uszkodzeń DNA. Zróżnicowane, wyspecjalizowane komórki, takie jak neurony czy włókna mięśniowe, mają mniejszą zdolność naprawy uszkodzeń DNA wywołanych przez chemiczne i fizyczne kancerogeny niż ich komórki progeritalne [16, 40].

5. ZWIĄZEK MIĘDZY USZKODZENIAMI MECHANIZMÓW NAPRAWY DNA A NIEKTÓRYMI CHOROBYMI DZIEDZICZNYMI

W trzech rzadko występujących chorobach dziedzicznych: Xeroderma pigmentosum, Ataxia telangiectasia i anemia Fankoniego, powiązanych z uszkodzeniem mechanizmu reperacji DNA, powszechnym klinicznym objawem jest większa predyspozycja do zachorowań na nowotwory [7, 26, 27].

5. 1. XERODERMA PIGMENTOSUM (XP)

U osób cierpiących na tę jednostkę chorobową stwierdza się zmiany pigmentowe skóry naświetlonej światłem słonecznym. Znane są dwie formy kliniczne tej choroby: klasyczna XP i XP z powikłaniami neurologicznymi [17].

Jedynym stwierdzonym na poziomie molekularnym uszkodzeniem w tej jednostce chorobowej jest niesprawny mechanizm reperujący uszkodzenia DNA spowodowane promieniowaniem UV [20]. W większości szczepów komórek XP obserwowano znaczne obniżenie aktywności enzymów biorących udział w procesach reperacji przez wycinanie [24], a niektóre szczepy mają uszkodzone systemy naprawy postreplikacyjnej [20, 28].

Komórki, które mają sprawne mechanizmy naprawy przez wycinanie pochodzą bez wyjątku od osób cierpiących na klasyczną odmianę XP (bez powikłań neurologicznych). Mogłoby to wskazywać, że ten typ naprawy jest szczególnie ważny dla nieregenerujących tkanek, takich jak np. tkanka nerwowa [26]. Badania kliniczne i molekularne wskazują, że istnieje duża zależność między zdolnością naprawy uszkodzeń spowodowanych promieniowaniem UV, a objawami klinicznymi u osób cierpiących na XP. Im mniejsza aktywność enzymów biorących udział w procesach naprawy DNA tym ostrzejsze objawy kliniczne [6].

5. 2. ATAXIA TELANGIECTASIA (AT)

Hodowle komórkowe, pochodzące od osób z AT są łatwiej inaktywowane przez promieniowanie jonizujące i radycimetyki [27]. Komórki te są ok. 3,2 razy bardziej czułe na działanie promieniowania gamma i X niż normalne komórki [45]. Chociaż wszystkie szczepy komórkowe AT naprawiają zarówno pojedyncze jak i podwójne pęknięcia DNA [45], to jednak większość wykazuje obniżony poziom reperacyjnej replikacji po naświetleniu promieniowaniem jonizującym w warunkach niedoboru tlenu [28]. Wstępne badania sugerują, że niektóre szczepy AT nie usuwają rozległych uszkodzeń wyindukowanych promieniowaniem jonizującym typu wiązań poprzecznych DNA-białko [28].

5. 3. ANEMIA FANKONIEGO (FA)

Typowym objawem klinicznym tej jednostki chorobowej jest duża predyspozycja do leukemii [26]. Fibroblasty pobrane od osób z FA są niezmiernie wrażliwe na działanie dwufunkcyjnych związków alkilujących (mitomycyny, iperytu azotowego) [11]. Ponieważ wszystkie związki tego typu indukują poprzeczne wiązania w DNA F u j i w a r a i współprac. [11] uważają, że komórki FA nie reperują prawidłowo tego typu uszkodzeń.

Wykazano także, że komórki FA z opóźnieniem reperują uszkodzenia DNA po naświetlaniu wysokimi dawkami promieniowania UV [32]. Niektóre szczepy FA cechują się obniżoną zdolnością wycinania glikoli tyminowych z egzogenego DNA [35].

6. ZAKOŃCZENIE

Wiele hipotez próbuje wyjaśnić molekularne podstawy transformacji nowotworowej [4, 10].

Nagromadzenie niezreperowanych uszkodzeń DNA może być jednym z kluczowych czynników zmian nowotworowych [6]. Kilka faktów przedstawionych w niniejszej pracy w sposób pośredni przemawia za słusznością tej propozycji w przypadku transformacji nowotworowej indukowanej czynnikami fizykochemicznymi:

1) fizyczne i chemiczne czynniki kancerogenne są jednocześnie znane jako czynniki uszkadzające DNA;

2) związek pomiędzy uszkodzeniem mechanizmów reperacji DNA a skłonnością do zachorowań na nowotwory w takich jednostkach chorobowych jak Ataxia telangiectasia, Xeroderma pigmentosum i anemia Fankoniego;

3) korelacja, jaka występuje między selektywną onkogenezą wywołowaną etylnitrozomocznikiem (ENU) a obecnością jednej z etylowych pochodnych tego związku w mózgu [12].

Bezpośrednie dowody wskazujące na rolę uszkodzeń DNA w transformacji nowotworowej pochodzą z badań przeprowadzonych na rybie *Poecilia formosa*, u której fotoprodukty pojawiające się w wyniku naświetlania UV są odpowiedzialne za powstanie nowotworu [13]. Można przypuszczać, że niezreperowane uszkodzenia DNA prowadzą do transformacji nowotworowej przez podwyższenie częstotliwości mutacji albo przez ułatwienie transformacji wirusem onkogennym [6, 26]. Zbieżność między mutagenezą a onkogenezą, zawyżony poziom mutacji w przypadku naświetlania komórek Xeroderma pigmentosum promieniowaniem UV, a komórek Ataxia telangiectasia promieniowaniem gamma, powiązania, jakie istnieją pomiędzy uszkodzeniem mechanizmów reperacji DNA i niestabilnością chromosomów obserwowane w komórkach AT i FA, liczne aberracje chromosomowe, obserwowane w zaawansowanych procesach nowotworowych przemawiają na korzyść teorii mutacyjnej transformacji nowotworowej.

Istnieją też przesłanki wskazujące na udział uszkodzeń DNA w transformacji nowotworowej indukowanej wirusami. Przerwanie ciągłości łańcucha polidezoksyrybofosforanowego, pojawiające się bądź w wyniku bezpośredniego działania czynnika uszkadzającego, bądź też jako stan przejściowy podczas procesu naprawy, może być miejscem integracji wirusa z materiałem genetycznym i w ten sposób spowodować transformację nowotworową.

Dwa doświadczenia zdają się potwierdzać powyższą sugestię [13]:

1) częstotliwość transformacji nowotworowych indukowanych wirusami wzrasta znacznie, jeżeli równocześnie z infekcją wirusową na DNA działa się czynnikiem wprowadzającym pojedyncze pęknięcia;

2) działanie 4NQO powoduje znaczny wzrost transformacji komórek myślnych wirusem SA7 tylko wtedy, kiedy infekcja wirusem nastąpiła przed zakończeniem reperacji uszkodzeń wywołanych 4NQO.

Nie można jednak twierdzić, że wszystkie przytoczone przykłady przemawiają jednoznacznie za udziałem uszkodzeń DNA w procesie nowotworzenia.

Dla przykładu za większą skłonność do zachorowań na nowotwory w przypadku AT może być odpowiedzialna obniżona odporność immunologiczna obserwowana w tej jednostce chorobowej. Odpowiedź na pytanie w jakim stopniu uszkodzenia DNA odpowiedzialne są za transformację nowotworową komórki wymaga więc dalszych intensywnych badań.

Maszynopis wpłynął do Redakcji 23 III 1981

LITERATURA

- [1] Bartosz G., Opacka I., *Post. Bioch.* 20, 121-143 (1974).
- [2] Bertazzoni U., Stefanini M., Pedrali-Noy G., Giulotto E., Nuzzo F., Falashi A., Spandari S., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 73, 785-789 (1976).
- [3] Bootsma D., *Biochimie*, 10, 1173-1174 (1978).
- [4] Cairns J., *Sci. Amer.* 233, 64-78 (1975).
- [5] Cerutti P. A., *Life Sci.*, 15, 1567-1575 (1974).
- [6] Cleaver I. E., Bootsma D., *Annu. Rev. Genet.* 9, 19-38 (1975).
- [7] Cleaver I. E., *Nature*, 270, 451-453 (1977).
- [8] Cook K. H., Friedberg E. C., *J. Supramol. Struct.*, Suppl. 2, 10-18 (1978).
- [9] D'Ambrosio S. M., Setlow R. B., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 73, 2396-2400 (1976).
- [10] Dux K., Choraży M., *Wstęp do biologii nowotworów*, PWN, Warszawa (1973).
- [11] Fujiwara Y., Tatsumi M., Sasaki M. S., *J. Mol. Biol.*, 113, 635-649 (1977).
- [12] Goth R., Rajewsky M. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 639-643 (1974).
- [13] Hanawalt P. C., Setlow R. B., *Molecular Mechanisms for Repair of DNA*, Part A, B, New York (1975).
- [14] Higgins N. P., Kato K., Strauss B., *J. Mol. Biol.*, 101, 417-425 (1976).
- [15] Iahn C. L., Litman G. W., *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 76, 534-540 (1977).
- [16] Karran P., Moscona A., Strauss B., *J. Cell. Biol.* 74, 274-286 (1977).
- [17] Kraemer K. H., *Cellular Senescence and Somatic Cell Genetics, DNA Repair Processes Symposium Specialists*, eds. Nichols W. W., D. G. Murphy, Miami 1977.
- [18] Kuhnlein V., Lee B., Linn S., *Nuc. Acids Res.*, 5, 117-125 (1978).
- [19] Kuhnlein V., Lee B., Penhoet E. E., Linn S., *Nuc. Acids Res.*, 5, 951-960 (1978).
- [20] Lehman A. R., *Life Sci.*, 15, 2005-2016 (1974).
- [21] Lineley I. S., Penhoet E. E., Linn S., *J. Biol. Chem.*, 252, 1235-1242 (1977).
- [22] Metzger G., Wilhelm F. X., Wilhelm M. L., *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, 75, 703-710 (1977).

- [23] Miller E. C., *Cancer Research*, **38**, 1479-1496 (1978).
- [24] Mortelmans K., Friedberg E. C., Slor H., Thomas G., Cleaver J. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2757-2761 (1976).
- [25] Moses R. E., Beandet A. L., *Nuc. Acids Res.*, **5**, 463-473 (1978).
- [26] Paterson M. C., *Adv. Cancer Res.*, **28**, 39-63 (1977).
- [27] Paterson M. C., *Neoplastic Transformation Mechanisms and Consequences*, ed. H. Koprowski, Berlin 1977.
- [28] Paterson M. C., *Environmental Carcinogenesis and Imperfect Repair of Damaged DNA in Homo Sapiens w: Carcinogenesis: Identification and Mechanisms of Action*, eds. C. R. Shaw, A. C. Griffin, Acad. Press, New York 1978.
- [29] Pegg A. E., Hui G., *Bioch. J.*, **173**, 739-748 (1978).
- [30] Peterson A. R., Peterson H., Heidelberger Ch., *Cancer Research*, **39**, 131-138 (1979).
- [31] Pietrzykowska I., *Post. Bioch.*, **24**, 27-58 (1978).
- [32] Poon P. K., D'Brien R. L., Parker I. W., *Nature*, **250**, 223-225 (1974).
- [33] Ramanathan R., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R., Farber E., *Cancer Research*, **36**, 2073-2079 (1976).
- [34] Reagan I. D., Satlow R. B., *Cancer Research*, **34**, 3318-3325 (1974).
- [35] Remsen I. F., Cerrutti P. A., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **73**, 2419-2423 (1976).
- [36] Roberts I. I., *Adv. Radiation Biol.*, **7**, 211-436 (1978).
- [37] Sarasin A., Benoit A., *Mut. Res.*, **70**, 71-81 (1980).
- [38] Smerdon M. J., Tlsty T. D., Lieberman M. W., *Biochemistry*, **17**, 2377-2386 (1978).
- [39] Sodarhall S., Lindahl T., *FEBS Letters*, **67**, 1-8 (1976).
- [40] Stockdale F. E., *Scienca*, **171**, 1145-1147 (1971).
- [41] Sutherland B. M., *Natura*, **248**, 109-112 (1974).
- [42] Sutherland B. M., *Life Sci.*, **16**, 1-6 (1975).
- [43] Sutherland B. M., Rice M., Wagner E. K., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 103-107 (1975).
- [44] Sutherland B. M., Oliver R., *Bioch. Bioph. Acta*, **442**, 358-367 (1976).
- [45] Taylor A. M. R., Harnden D. G., Arlett C. F., Harcourt S. A., Lehman A. R., Stevens S., Bridges B. A., *Nature*, **258**, 427-429 (1975).
- [46] Trosko J. E., Chang Ch. Ch., *Quartaly Rev. of Bioph.*, **11**, 6D3-627 1978.
- [47] Wilkins R. J., Hart R. W., *Nature*, **247**, 35-36 (1974).

Ryszard Oliński, Zofie Walter

THE ROLE OF DNA DAMAGES
IN NEOPLASMIC TRANSFORMATION OF A CELL

S u m m a r y

In this paper we describe damages produced in mammal's DNA by some physical and chemical carcinogens, the repair processes engaged in rejoining of these damages as well as the importance of these processes in the expression of oncogenesis.

The association of some degenerative diseases - Ataxia telangiectasia, Xeroderma pigmentosum and Fankoni's anemia with defective DNA repair and the implication of this phenomenon for oncogenesis are also presented.

dr RYSZARD OLIŃSKI
doc. dr hab. ZOFIA WALTER
Zakład Biochemii
Instytut Biochemii i Biofizyki
Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Banacha 12/16
90-237 Łódź