

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – białko TopBP1 i jego udział w procesie transkrypcji

Molecular basis of gynecological oncology – TopBP1 protein and its participation in the transcription process

Forma Ewa¹, Wójcik-Krowiranda Katarzyna², Bieńkiewicz Andrzej², Bryś Magdalena¹

¹ Katedra Cytobiochemii, Uniwersytet Łódzki, Polska

² Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Streszczenie

Rak piersi i jajnika należą na świecie do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych u kobiet i około 5 – 10% z nich ma charakter rodzinny.

Mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 znacznie podnoszą ryzyko rozwoju raka piersi i/lub jajnika, niemniej mutacje w dotychczas poznanych genach, wpływających na predyspozycję do rozwoju tych schorzeń, takich jak BRCA1, BRCA2, ATM, Chk2, PALB2 i BRIP1 stanowią przyczynę występowania mniej niż 25% diagnozowanych przypadków. Prawdopodobnie inne geny, w tym TopBP1 mogą mieć związek z rodzinną predyspozycją do rozwoju raka piersi i/lub jajnika.

Białko TopBP1 wykazuje strukturalne i funkcjonalne podobieństwo do BRCA1. TopBP1 pełni istotne funkcje w naprawie DNA i regulacji punktów kontrolnych cyklu komórkowego. Poza tym TopBP1 oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak E2F1, p53, Miz-1 oraz HPV16 E2 i reguluje ich aktywność transkrypcyjną.

Słowa kluczowe: **TopBP1 / rak piersi / rak jajnika / regulacja transkrypcji / E2F1 / p53 / Miz-1 / HPV16 E2a /**

Adres do korespondencji:

Magdalena Bryś
Katedra Cytobiochemii, Uniwersytetu Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź, Polska
tel: +48 42 635 43 71, fax: +48 42 635 44 84
e-mail: zreg@biol.uni.lodz.pl

Otrzymano: 21.11.2011
Zaakceptowano do druku: 20.04.2012

Abstract

Breast and ovarian cancer are among the most common malignancies of women in the world. About 5 – 10% of the cases are considered familial.

Germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes are strong predictors of breast and/or ovarian cancer development. However, currently known susceptibility genes including *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *Chk2*, *PALB2*, and *BRIP1* explain less than 25% of familial breast and/or ovarian cancers.

Other genes, such as *TopBP1* are also likely to be involved in hereditary predisposition to breast and/or ovarian cancer. *TopBP1* protein displays structural and functional similarities with *BRCA1*, and these two proteins have been suggested to function partially in the same cellular processes. *TopBP1* protein is involved in DNA repair and cell cycle checkpoint control. Moreover, *TopBP1* interacts with transcription factors, such as *E2F1*, *p53*, *Miz-1*, *HPV16 E2*, and regulates their activity.

Key words: **TopBP1 / breast cancer / ovarian cancer / transcription regulation / E2F1 / p53 / Miz-1 / HPV16 E2 /**

Wstęp

Nowotwory piersi należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w krajach wysokorozwiniętych [1-4]. Natomiast rak jajnika jest poważnym problemem w ginekologii onkologicznej i nadal stanowi wyzwanie dla medycyny. W Polsce nowotwór ten jest piąty pod względem częstości występowania oraz stanowi pierwszą przyczynę zgonów wśród kobiet z nowotworami narządu rodowego [5].

Zgodnie z danymi pochodzącymi z badań genetycznych, około 30% wszystkich nowotworów powstaje wskutek uwarunkowanych genetycznie predyspozycji [5, 6].

Złośliwe nowotwory piersi i jajnika dzieli się na sporadyczne i rodzinne. W grupie chorych ze sporadycznym rakiem piersi i/lub jajnika, w przeciwieństwie do pacjentek z rodzinną postacią tych nowotworów, nie obserwuje się zachorowań na raka piersi i/lub jajnika u innych członków rodziny oraz nie udaje się wykazać obecności mutacji w dotychczas poznanych genach, wpływających na predyspozycje do zachorowania na raka piersi i jajnika [7]. Około 5 – 10% wszystkich raków piersi i jajnika zalicza się do nowotworów rodzinnych [2, 5, 8].

W połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku wykazano dziedziczną, jednogenową etiologię rodzinnych nowotworów piersi i jajnika, związaną z mutacjami w genach *BRCA1* (*breast cancer gene 1*) i *BRCA2* (*breast cancer gene 2*) [9-12]. Białka kodowane przez te geny pełnią istotne funkcje w utrzymaniu stabilności genomu poprzez udział w naprawie uszkodzeń DNA, regulacji cyklu komórkowego i przebudowie chromatyny [4, 13-16]. Etiologia około 40% rodzinnych raków piersi i jajnika nie jest znana [2, 17, 18].

Ze względu na genetyczną heterogenność nowotworów piersi i jajnika wciąż trwają poszukiwania genów, których mutacje mogą wpływać na predyspozycję do zachorowania na te schorzenia. Większość znanych genów podatności na raka piersi i jajnika o wysokiej i średniej penetracji, koduje białka pełniące, wraz z białkami *BRCA1* i *BRCA2*, funkcje w zachowaniu integralności genomu. Do tej grupy genów zalicza się m.in. *ATM* (*ataxia telangiectasia mutated*), *Chk2* (*checkpoint kinase 2*), *BRIP1* (*BRCA1-interacting protein 1*) i *PALB2* (*partner and localizer of BRCA2*) [2, 19].

Sugeruje się, że jednym z nowych genów, którego mutacje mogą mieć wpływ na predyspozycję do raka piersi i jajnika,

a którego produkt białkowy wykazuje strukturalne i funkcjonalne podobieństwo do *BRCA1* oraz uczestniczy w odpowiedzi na uszkodzenia DNA i regulacji cyklu komórkowego jest *TopBP1* (*topoisomerase II β binding protein 1*) [2].

Gen i białko TopBP1

Gen *TopBP1* człowieka składa się z 28 eksonów i jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 3 (3q22.1) [2, 20, 21]. *TopBP1* koduje białko o masie cząsteczkowej około 180 kDa, złożone z 1 522 aminokwasów [2, 22-24]. Białko to zostało po raz pierwszy zidentyfikowane jako czynnik oddziałujący *in vitro* z topoisomerezą II β [21]. Cechą charakterystyczną białka *TopBP1* jest obecność ośmiu domen BRCT (*BRCA1 C-terminal domain*), które zostały po raz pierwszy zidentyfikowane w C-końcowym regionie białka *BRCA1* [21, 25-28]. Domeny BRCT mają charakter hydrofobowy i zawierają 80 – 100 aminokwasów. Odpowiadają one za oddziaływania typu białko-białko oraz wykazują zdolność wiązania fosforylowanych peptydów, a także jedno- i dwuniciowych fragmentów DNA [25, 27, 29, 30]. Obecność domen BRCT wykazano w wielu białkach uczestniczących w odpowiedzi na uszkodzenia DNA, do których zaliczamy m.in. *BRCA1* i *TopBP1* [25, 28, 31-34]. W strukturze białka *TopBP1* wyróżnia się również dwie sekwencje NLS (*nuclear localization signal*). Zlokalizowane są one w C-końcowym regionie białka i odpowiadają za jądrową lokalizację *TopBP1* [21].

W N-końcowym regionie białka *TopBP1* znajduje się domena aktywująca transkrypcję, która otoczona jest przez dwie domeny represji transkrypcji [35, 36]. W C-końcowym regionie *TopBP1* znajduje się natomiast domena AAD (*ATR activation domain*) [32]. Podczas odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA, domena ta uczestniczy w aktywacji kinazy ATR (*ATM and Rad3-related kinase*) [37-40].

Udział TopBP1 w regulacji transkrypcji

Białko *TopBP1* oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi i może pełnić funkcję zarówno koaktywatora, jak i korepresora. *TopBP1* reguluje aktywność takich czynników transkrypcyjnych jak *E2F1* (*E2F transcription factor 1*), *p53* (*protein 53 kDa*), *Miz-1* (*Myc interacting zinc finger protein 1*), *HPV16E2* (*human papillomavirus 16 transcription/replication factor E2*) [35, 36, 41-45].

E2F1

E2F1 należy do rodziny czynników transkrypcyjnych E2F (E2F1-E2F8), które regulują ekspresję genów kodujących białka zaangażowane w replikację DNA i cykl komórkowy. W odpowiedzi na działanie czynników wzrostu, aktywne w fazie G1 kinazy zależne od cyklin (CDK, *cyclin dependent kinase*) fosforylują białko Rb (*retinoblastoma*), co powoduje uwolnienie czynników transkrypcyjnych E2F z kompleksu Rb-E2F. Proces ten ma zasadnicze znaczenie dla przejścia komórki z fazy G1 do S. Spośród białek należących do rodziny E2F, czynniki transkrypcyjne E2F1, E2F2 i E2F3 pełnią funkcję aktywatorów transkrypcji i są aktywowane w odpowiedzi na sygnał do podziału komórki. Białka te mają zasadnicze znaczenie dla proliferacji komórek, a mutacje w kodujących je genach prowadzą do całkowitego zablokowania podziałów komórkowych. Natomiast czynniki transkrypcyjne E2F4 i E2F5 pełnią głównie funkcje represorów transkrypcji [44, 46, 47].

TopBP1 za pośrednictwem domeny BRCT6 oddziałuje z N-końcowym fragmentem białka E2F1 i hamuje jego aktywność transkrypcyjną oraz zapobiega zależnej od E2F1 apoptozie w fazie S [36, 44]. Obniżenie ekspresji TopBP1 poprzez zastosowanie siRNA (*small interfering RNA*) prowadziło do wzrostu aktywności czynnika transkrypcyjnego E2F1, nie wpływało natomiast na aktywność innych czynników należących do tej rodziny, co sugeruje, że białko TopBP1 pełni funkcje regulacyjne jedynie względem E2F1 [36]. W prawidłowych komórkach człowieka niepoddanych działaniu czynników uszkadzających DNA, TopBP1 oddziałuje z E2F1 głównie w czasie przejścia komórki z fazy G1 do S. Nie stwierdzono natomiast obecności kompleksu TopBP1-E2F1 w punkcie G2/M cyklu komórkowego, mimo że obserwowano ekspresje obu białek [36]. TopBP1 w wyniku fosforylacji seryny w pozycji 1159 przez kinazę Akt ulega oligomeryzacji i wiąże się z E2F1. Najwyższy poziom ufosforylowanego przez kinazę Akt białka TopBP1 obserwuje się w czasie przejścia G1/S [48]. Obniżenie aktywności transkrypcyjnej E2F1 w wyniku oddziaływania z TopBP1 prowadzi do obniżenia ekspresji m.in. takich genów jak *p73*, *Apaf-1* (*apoptotic peptidase activation factor 1*), *kaspaza 3*, *cyklina E*, *TK* (*thymidine kinase 1*) i *p107* [36, 49].

TopBP1 wpływa na zależną od E2F1 ekspresję genów poprzez rekrutowanie białek Brg1 (*Brahma-related gene 1*) i BRM (*Brahma protein*), stanowiących podstawową jednostkę kompleksu SWI/SNF (*SWItch/sucrose nonfermentable*), do promotorów genów, których transkrypcja regulowana jest przez E2F1. Kompleks SWI/SNF składa się z 10-12 białek i odpowiada za przebudowę struktury nukleosomów poprzez zależną od ATP zmianę oddziaływań między histonami a DNA [36, 50].

TopBP1 wiąże się z Brg1/BRM i wzmacnia oddziaływanie pomiędzy E2F1 i głównymi białkami kompleksu SWI/SNF w regionach promotorowych genów, co prowadzi do represji transkrypcji tych genów [36, 51]. Białko E2F1 zaangażowane jest w regulację ekspresji wielu genów kodujących białka proapoptotyczne, w tym *Apaf-1*, *NOXA* i *PUMA* (*p53 up-regulated modulator of apoptosis*) i dlatego obniżenie jego aktywności transkrypcyjnej hamuje apoptozę komórek zarówno w fazie S, jak i w czasie odpowiedzi komórki na uszkodzenia DNA [33, 36, 52]. Yu i wsp. wykazali, że nadekspresja białka TopBP1 chroni komórki myszy przed apoptozą indukowaną działaniem cisplatyny, co może mieć istotne znaczenie w terapii nowotworów [53].

p53

Czynnik transkrypcyjny p53 uczestniczy w odpowiedzi komórki m.in. na uszkodzenia DNA, aktywację onkogenów i hipoksję [54, 55]. W komórkach niepoddanych działaniu czynników wywołujących stres komórkowy, białko p53 jest ubikwitylowane przez ligazę ubikwityny MDM2 i ulega degradacji w proteasomach. W wyniku działania czynników stresujących dochodzi do wzrostu stabilności białka p53 na skutek zahamowania ubikwitynozależnej degradacji p53 i jego modyfikacji potranslacyjnych. Aktywacja p53 może prowadzić do zatrzymania cyklu komórkowego, starzenia i apoptozy [45, 55, 56].

Jednym z czynników regulujących aktywność czynnika transkrypcyjnego p53 jest TopBP1 [45]. Za pośrednictwem domen BRCT7 i BRCT8 wiąże się ono z domeną DBD (*DNA binding domain*) p53, co uniemożliwia białku p53 oddziaływanie z DNA. Wiązanie między p53 a TopBP1 nie wymaga fosforylacji TopBP1 przez Akt i jego oligomeryzacji [45]. TopBP1 jest specyficznym regulatorem p53 i nie oddziałuje z innymi białkami należącymi do rodziny białek p53, tj. p63 i p73, pomimo że domeny DBD tych białek wykazują 60% podobieństwo do domeny DBD p53 [45, 57].

Białko TopBP1 hamuje aktywność transkrypcyjną p53, co prowadzi do braku ekspresji wielu białek, w tym NOXA, BAX (*BCL2-associated X protein*), GADD45 (*growth arrest and DNA damage 45*), p21, MDM2, HIC1 (*hypermethylated in cancer 1*), CABC1 (*chaperone activity of bc1 complex-like, mitochondrial*) i IGFBP3 (*insulin-like growth factor binding protein 3*) [45].

W odpowiedzi na uszkodzenia DNA białko p53 aktywuje ekspresję p21, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 i daje komórce czas na naprawę uszkodzeń DNA. Jeśli uszkodzenia DNA są zbyt rozległe, białko p53 kieruje komórkę na drogę apoptozy, poprzez aktywację genów proapoptotycznych takich jak *PUMA*, *BAX* i *NOXA* [45, 54].

Represja regulowanej przez p53 ekspresji genów proapoptotycznych w wyniku oddziaływania p53 z TopBP1 może prowadzić do zatrzymania zależnej od p53 apoptozy. Może to mieć istotne znaczenie w chemioterapii nowotworów [45].

Miz-1

Czynnik transkrypcyjny Miz-1 został po raz pierwszy opisany jako białko oddziałujące z C-końcowym fragmentem białka Myc. Białko Miz-1 aktywuje transkrypcję genów kodujących białka inhibitorowe cyklu komórkowego, tj. p15 i p21, co prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego. Miz-1 może również pełnić funkcję represora transkrypcji poprzez oddziaływanie z Myc oraz innymi czynnikami transkrypcyjnymi [42, 43, 58].

W komórkach niepoddanych działaniu czynników wywołujących stres komórkowy, białko Miz-1 wiąże się z TopBP1 za pośrednictwem domeny BRCT6 i BRCT7 tego białka. TopBP1 pełni funkcję korepresora dla czynnika transkrypcyjnego Miz-1. W wyniku działania promieniowania UV kompleks Miz-1-TopBP1 ulega rozpadowi, co prowadzi do aktywacji ekspresji p21 i zatrzymania cyklu komórkowego [42, 43, 58].

Oddziaływanie między białkiem Miz-1 i TopBP1 regulowane jest przez ADP-rybozylację TopBP1, która zachodzi w obrębie domeny BRCT6 i prowadzi do rozpadu kompleksu Miz-1-TopBP1 [21, 28, 59].

Białko Miz-1 pełni istotną funkcję w stabilizacji TopBP1. Czynnik transkrypcyjny Miz-1 jest niezbędny do oddziaływania

białko TopBP1 z chromatyną. TopBP1 niezwiązane z chromatyną jest ubikwitylowane przez ligazę ubikwityny HUWE1 (*HECT, UBA and WWE domain containing 1*) [43]. Wykazano, że białko Myc wypiera TopBP1 z kompleksu z Miz-1, w wyniku czego białko TopBP1 ulega oddysocjowaniu od chromatyny i degradacji. Spadek poziomu związanego z chromatyną białka TopBP1 może prowadzić do zaburzenia odpowiedzi komórki na stres replikacyjny [43]. TopBP1 jest również ubikwitylowane przez ligazę ubikwityny EDD/hHYD (*E3 identified by differential display/human hyperplastic discs*), z którą oddziałuje poprzez fragment zawierający domenę BRCT5 i BRCT6 [60, 61].

TopBP1 w warunkach prawidłowych ulega ubikwitylacji i degradacji, natomiast w wyniku działania promieniowania jonizującego obserwuje się wzrost stabilności tego białka poprzez obniżenie poziomu jego degradacji i tworzenie kompleksów z białkami zaangażowanymi w naprawę DNA [60].

HPV16 E2

Białko TopBP1 pełni funkcję koaktywatora czynnika transkrypcyjnego/replikacyjnego HPV16E2 [35], jednakże obecność TopBP1 nie jest niezbędna dla aktywności tego białka [35, 41].

Wirusy brodawczaka ludzkiego wywołują liczne choroby, w tym nowotwory szyjki macicy. W ponad 95% przypadków tego schorzenia wykrywa się obecność materiału genetycznego HPV (*human papillomavirus*), przy czym najpowszechniej występuje wirus HPV16 [35, 62-64].

HPV16E2 jest fosfoproteiną o masie cząsteczkowej 43 kDa i wiąże się jako homodimer z sekwencjami palindromowymi w genomie wirusa. W białku HPV16E2 wyróżnia się trzy domeny, tj. N-końcową domenę aktywującą transkrypcję i replikację, C-końcową odpowiadającą za homodimeryzację i wiązanie z DNA oraz region zawiasu łączący wyżej wymienione domeny. HPV16E2 może pełnić zarówno funkcję aktywatora jak i represora transkrypcji zależnie od typu zainfekowanych komórek. HPV16E2 uczestniczy również w replikacji, poprzez rekrutację wirusowego czynnika replikacyjnego E1 do miejsca inicjacji replikacji w genomie wirusa [35, 62].

TopBP1 łączy się za pośrednictwem C-końca z białkiem HPV16 E2, jednakże usunięcie N-końcowej domeny TopBP1 aktywującej transkrypcję obniżało aktywację HPV16E2. Oddziaływanie TopBP1 z HPV16E2 może mieć wpływ na przebieg cyklu życiowego wirusa brodawczaka ludzkiego, ale dokładne określenie roli TopBP1 wymaga dalszych badań [35].

Podsumowanie

Białko TopBP1 poprzez oddziaływanie z licznymi czynnikami transkrypcyjnymi, może wpływać na regulację cyklu komórkowego, naprawę uszkodzeń DNA i apoptozę, co może mieć istotne znaczenie w chemioterapii raków piersi i jajnika.

Piśmiennictwo

1. Jooosse S, Brandwijk K, Mulder L, [et al.]. Genomic signature of BRCA1 deficiency in sporadic basal-like breast tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011, 50, 71-81.
2. Karpinen S, Erkko H, Reini K, [et al.]. Identification of a common polymorphism in the TopBP1 gene associated with hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2006, 42, 2647-2652.
3. Supemat A, Welnicka-Jaśkiewicz M, Żaczek A. Farmakogenetyka w hormonoterapii raka piersi. *Współcz Onkol*. 2010, 14, 242-247.
4. Wu J, Lu L, Yu X. The role of BRCA1 in DNA damage response. *Protein Cell*. 2010, 1, 117-123.
5. Synowicz A, Wcisło G, Bondar L, [et al.]. Status genu BRCA1 a zachorowania na dziedziczna postać raka jajnika. *Współcz Onkol*. 2010, 14, 72-78.
6. Lynch H, Fusaro R, Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev*. 1995, 19, 219-233.
7. Ellsworth R, Decewicz D, Shriver C, Ellsworth D. Breast cancer in the personal genomics era. *Curr Genomics*. 2010, 11, 146-161.
8. Ferla R, Calò V, Cascio S, [et al.]. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*. 2007, 18 Supl., 6, 93-98.
9. Hall J, Lee M, Newman B, [et al.]. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990, 250, 1684-1689.
10. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, [et al.]. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994, 266, 66-71.
11. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, [et al.]. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*. 1994, 265, 2088-2090.
12. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, [et al.]. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995, 378, 789-792.
13. Campeau P, Foulkes W, Tischkowitz M. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*. 2008, 124, 31-42.
14. Oldenburg R, Meijers-Heijboer H, Cornelisse C, Deville P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007, 63, 125-149.
15. Shuen A, Foulkes W. Inherited mutations in breast cancer genes - risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011, 16, 3-15.
16. Teng L, Zheng Y, Wang H. BRCA1/2 associated hereditary breast cancer. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008, 9, 85-89.
17. Antoniou A, Easton D. Models of genetic susceptibility to breast cancer. *Oncogene*. 2006, 25, 5898-5905.
18. Mavaddat N, Antoniou A, Easton D, Garcia-Closas M.. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010, 4, 174-191.
19. Beggs A, Hodgson S. Genomics and breast cancer: the different levels of inherited susceptibility. *Eur J Hum Genet*. 2009, 17, 855-856.
20. Mäkinenmi M, Hillukkala T, Tuusa J, [et al.]. BRCT domain-containing protein TopBP1 functions in DNA replication and damage response. *J Biol Chem*. 2001, 276, 30399-30406.
21. Yamane K, Kawabata M, Tsuruo T. A DNA-topoisomerase-II-binding protein with eight repeating regions similar to DNA-repair enzymes and to a cell-cycle regulator. *Eur J Biochem*. 1997, 250, 794-799.
22. Xu YJ, Lefkay M. ATRIP from TopBP1 to ATR-in vitro activation of a DNA damage checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010, 107, 13561-13562.
23. Yan S, Michael W. TopBP1 and DNA polymerase-alpha directly recruit the 9-1-1 complex to stalled DNA replication forks. *J Cell Biol*. 2009, 184, 793-804.
24. Yan S, Michael W. TopBP1 and DNA polymerase alpha-mediated recruitment of the 9-1-1 complex to stalled replication forks: implications for a replication restart-based mechanism for ATR checkpoint activation. *Cell Cycle*. 2009, 8, 2877-2884.
25. Glover J. Insights into the molecular basis of human hereditary breast cancer from studies of the BRCA1 BRCT domain. *Fam Cancer*. 2006, 5, 89-93.
26. Leung C, Kellogg E, Kuhnert A, [et al.]. Insights from the crystal structure of the sixth BRCT domain of topoisomerase II beta binding protein 1. *Protein Sci*. 2010, 19, 162-167.
27. Wright R, Dornan E, Donaldson M, Morgan J. TopBP1 contains a transcriptional activation domain suppressed by two adjacent BRCT domains. *Biochem J*. 2006, 400, 573-582.
28. Yamane K, Tsuruo T. Conserved BRCT regions of TopBP1 and of the tumor suppressor BRCA1 bind strand breaks and termini of DNA. *Oncogene*. 1999, 18, 5194-5203.
29. Rodriguez M, Yu X, Chen J, Songyang Z. Phosphopeptide binding specificities of BRCA1 COOH-terminal (BRCT) domains. *J Biol Chem*. 2003, 278, 52914-52918.
30. Zeng L, Hu Y, Li B. Identification of TopBP1 as a c-Abl-interacting protein and a repressor for c-Abl expression. *J Biol Chem*. 2005, 280, 29374-29380.
31. Glover J, Williams R, Lee M. Interactions between BRCT repeats and phosphoproteins: tangled up in two. *Trends Biochem Sci*. 2004, 29, 579-585.
32. Huo Y, Bai L, Xu M, Jiang T. Crystal structure of the N-terminal region of human Topoisomerase II beta binding protein 1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010, 401, 401-404.
33. Yamane K, Wu X, Chen J. A DNA damage-regulated BRCT-containing protein, TopBP1, is required for cell survival. *Mol Cell Biol*. 2002, 22, 555-566.
34. Yang S, Lin F, Lin W. MCPH1/BRIT1 cooperates with E2F1 in the activation of checkpoint, DNA repair and apoptosis. *EMBO Rep*. 2008, 9, 907-915.
35. Boner W, Taylor E, Tsimonaki E, [et al.]. A functional interaction between the human papillomavirus 16 transcription/replication factor E2 and the DNA damage response protein TopBP1. *J Biol Chem*. 2002, 277, 22297-22303.

Molekularne podstawy ginekologii onkologicznej – białko TopBP1 i jego udział w procesie transkrypcji.

36. Liu K, Luo Y, Lin F, [et al.]. TopBP1 recruits Brg1/Brm to repress E2F1-induced apoptosis, a novel pRb-independent and E2F1-specific control for cell survival. *Genes Dev.* 2004, 18, 673-686.
37. Kumagai A, Lee J, Yoo H, Dunphy W. TopBP1 activates the ATR-ATRIP complex. *Cell.* 2006, 124, 943-955.
38. Mordes D, Glick G, Zhao R, Cortez D. TopBP1 activates ATR through ATRIP and a PIKK regulatory domain. *Genes Dev.* 2008, 22, 1478-1489.
39. Smits V, Warmerdam D, Martin Y, Freire R. Mechanisms of ATR-mediated checkpoint signalling. *Front Biosci.* 2010, 15, 840-853.
40. Takeishi Y, Ohashi E, Ogawa K, [et al.]. Casein kinase 2-dependent phosphorylation of human Rad9 mediates the interaction between human Rad9-Hus1-Rad1 complex and TopBP1. *Genes Cells.* 2010, 15, 761-771.
41. Donaldson M, Boner W, Morgan I. TopBP1 regulates human papillomavirus type 16 E2 interaction with chromatin. *J Virol.* 2007, 81, 4338-4342.
42. Herold S, Wanzel M, Beuger V, [et al.]. Negative regulation of the mammalian UV response by Myc through association with Miz-1. *Mol Cell.* 2002, 10, 509-521.
43. Herold S, Hock A, Herkert B, [et al.]. Miz1 and HectH9 regulate the stability of the checkpoint protein, TopBP1. *EMBO J.* 2008, 27, 2851-2861.
44. Liu K, Lin F, Ruppert J, Lin W. Regulation of E2F1 by BRCT domain-containing protein TopBP1. *Mol Cell Biol.* 2003, 23, 3287-3304.
45. Liu K, Bellam N, Lin H, [et al.]. Regulation of p53 by TopBP1: a potential mechanism for p53 inactivation in cancer. *Mol Cell Biol.* 2009, 29, 2673-2693.
46. Chen H, Tsai S, Leone G. Emerging roles of E2Fs in cancer: an exit from cell cycle control. *Nat Rev Cancer.* 2009, 9, 785-797.
47. Poznic M. Retinoblastoma protein: a central processing unit. *J Biosci.* 2009, 34, 305-312.
48. Liu S, Bekker-Jensen S, Mailand N, [et al.]. Claspin operates downstream of TopBP1 to direct ATR signaling towards Chk1 activation. *Mol Cell Biol.* 2006, 26:6056-6064.
49. Liu K, Paik J, Wang B, [et al.]. Regulation of TopBP1 oligomerization by Akt/PKB for cell survival. *EMBO J.* 2006, 25, 4795-4807.
50. Reisman D, Glaros S, Thompson E. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene.* 2009, 28, 1653-1668.
51. Gunawardena R, Fox S, Siddiqui H, Knudsen E. SWI/SNF activity is required for the repression of deoxyribonucleotide triphosphate metabolic enzymes via the recruitment of mSin3B. *J Biol Chem.* 2007, 282, 20116-20123.
52. Engelmann D, Pützer B. Translating DNA damage into cancer cell death-A roadmap for E2F1 apoptotic signalling and opportunities for new drug combinations to overcome chemoresistance. *Drug Resist Updat.* 2010, 13, 119-131.
53. Yu F, Megyesi J, Safirstein R, Price P. Involvement of the CDK2-E2F1 pathway in cisplatin cytotoxicity in vitro and in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007, 293, F52-59.
54. Ozaki T, Nakagawara A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. *J Biomed Biotechnol.* 2011, 2011, 603925.
55. Polager S, Ginsberg D. p53 and E2f: partners in life and death. *Nat Rev Cancer.* 2009, 9, 738-748.
56. Qian Y, Chen X. Tumor suppression by p53: making cells senescent. *Histol Histopathol.* 2010, 25, 515-526.
57. Melino G, Lu X, Gasco M, [et al.]. Functional regulation of p73 and p63: development and cancer. *Trends Biochem Sci.* 2003, 28, 663-670.
58. Wanzel M, Herold S, Eilers M. Transcriptional repression by Myc. *Trends Cell Biol.* 2003, 13, 146-150.
59. Wollmann Y, Schmidt U, Wieland G, [et al.]. The DNA topoisomerase II beta binding protein 1 (TopBP1) interacts with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1). *J Cell Biochem.* 2007, 102, 171-182.
60. Honda Y, Tojo M, Matsuzaki K, [et al.]. Cooperation of HECT-domain ubiquitin ligase hHYD and DNA topoisomerase II-binding protein for DNA damage response. *J Biol Chem.* 2002, 277, 3599-3605.
61. Scheffner M, Staub O. HECT E3s and human disease. *BMC Biochem.* 2007, 8 Suppl. 1, 6.
62. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci.* 2006, 110, 525-541.
63. Kędzia W, Pruski D, Józefak Agata, [i wsp.]. Genotypowanie onkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego u kobiet z rozpoznaniem HG SIL. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 740-744.
64. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idcoes L. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology.* 2011, 8, 269.

Szanowni Państwo!

**Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych
i Ginekologii Onkologicznej
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy**

organizują w dniach
31.05–1.06.2012 roku

„XXI Konferencję Naukowo-szkoleniową z warsztatami operacyjnymi”

**Planujemy przeprowadzenie operacji z zakresu
zaburzeń statyki dna miednicy,
nietrzymania moczu,
hysterektomii pochwoowych
jak również zaprezentować zabiegi termoablacji
i minihisteroskopii.**

W warsztatach potwierdzili swoją obecność profesorowie:

**Włodzimierz Baranowski,
Andrzej Malinowski,
Tomasz Rechberger
i Jacek Szamatowicz.**

Koszt uczestnictwa (250 zł).
Szczegółowe informacje znajdują Państwo na stronie

www.biziel.pl

lub **www.cm.umk.pl**

(<http://www.cm.umk.pl/wydzialy/wydzial-lekarski/jednostki-wydzialowe/katedra-poloznictwa-chorob-kobiecych-i-ginekologii-onkologicznej.html>)