

# Udział białek szlaku niedokrwistości Fanconiego w patofizjologii raka jajnika

The role of the Fanconi anemia pathway in the pathophysiology of ovarian cancer

Agnieszka Synowiec, Jolanta Szenajch, Gabriel Wcisło, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## Streszczenie

*W prezentowanej pracy dokonano przeglądu literatury odnośnie związku pomiędzy białkami szlaku niedokrwistości Fanconiego (FA) a odpowiedzią na leczenie chemiczne chorych na raka jajnika (OC).*

*Pomimo nieustannego rozwoju medycyny OC ciągle pozostaje wyzwaniem zarówno dla lekarzy jak i badaczy poszukujących coraz to lepszych rozwiązań farmakologicznych w terapii przeciwnowotworowej. Dużym problem w leczeniu OC jest pojawiająca się w trakcie terapii oporność na stosowane cytostatyki. Badacze cały czas próbują poznać mechanizmy odpowiedzialne za lekooporność komórek nowotworowych aby móc w przyszłości stworzyć leki, które ponownie uwrażliwią komórki nowotworowe na cytostatyki. Nieprawidłowości w naprawie DNA, w tym uszkodzenia białek szlaku FA, mogą być możliwymi mechanizmami niestabilności genomowej w nowotworach i mogą być odpowiedzialne za nadwrażliwość komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków.*

*Wyniki badań wskazują, że uszkodzenia genów FA mogą być brane pod uwagę jako użyteczny czynnik predykcyjny w OC (wskaźnik wrażliwości na zastosowaną chemioterapię opartą na lekach cytostatycznych tworzących wiązania krzyżowe DNA).*

Słowa kluczowe: **rak jajnika / białka szlaku niedokrwistości Fanconiego / cisplatyna / metylacja FANCF /**

## Abstract

*We reviewed the literature on the relationship between the Fanconi anemia pathway (FA) and response to chemotherapy in patients with ovarian cancer.*

## Adres do korespondencji:

Agnieszka Synowiec  
Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Onkologii, Laboratorium Onkologii Molekularnej  
Polska, 04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128  
tel. +48 22 681 70 92; fax. +48 22 610 30 98  
e-mail: asynowiec@wim.mil.pl

Otrzymano: 15.04.2014  
Zaakceptowano do druku: 20.06.2014

Agnieszka Synowiec et al. *Udział białek szlaku niedokrwistości Fanconiego w patofizjologii raka jajnika.*

*Despite continuous developments in medicine, ovarian cancer remains a challenge for both, physicians and researchers seeking ways to achieve better results of chemotherapy combined with other targeted therapies. Clinically relevant resistance to chemotherapy is a major problem in treating ovarian cancer. Researchers continue to investigate mechanisms responsible for drug resistance in order to develop better therapeutic methods against ovarian cancer.*

*Among the resistance mechanisms, defects in DNA repair, including the FA pathway, may be important in increasing the sensitivity of ovarian cancer cells to chemotherapy agents at the clinical level. A growing number of data has shown that disruption of the FA genes may be a useful predictor of OC sensitivity to chemotherapy agents whose activity is based on DNA crosslinking mechanisms.*

**Key words: ovarian cancer / Fanconi anemia pathway / cisplatin / FANCF methylation /**

## Wstęp

Rak jajnika jest pierwszą przyczyną zgonu kobiet z powodu nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych i zarazem trzecią z powodu wszystkich nowotworów złośliwych kobiet w Polsce [1]. Wynika to głównie z braku skutecznych badań przesiewowych i rozpoznawania OC w zaawansowanych stadiach choroby, gdzie przeżycie 5-letnie osiąga 18-45% chorych [2]. Standardową terapią w leczeniu OC jest zabieg operacyjny skojarzony z chemioterapią, opartą na schemacie paklitaksel plus cisplatylna/karboplatyna, w wyniku której odpowiedź na leczenie osiąga ponad 80% chorych a mediana przeżycia wolnego od choroby wynosi ok. 18 miesięcy. W ciągu dwóch lat od postawienia rozpoznania raka jajnika u ok. 75% pacjentek dochodzi do nawrotu tej choroby nowotworowej [3-6]. Pomimo stosowania różnych leków cytotoksycznych, w przypadku nawrotu OC, odpowiedź na leczenie osiąga zaledwie 10-28% chorych, co z kolei motywuje badaczy do nieustannego poszukiwania coraz to nowszych strategii leczenia OC i markerów odpowiedzi na leczenie [7].

Cisplatylna (cDDP) i karboplatyna są lekami powszechnie stosowanymi w terapii OC. Wyczerpanie skuteczności tych leków ma związek z pojawianiem się klonów komórkowych wykazujących oporność względem pochodnych platyny. Badania laboratoryjne i kliniczne wskazują na wieloczynnikowy charakter pojawiającej się oporności komórek OC obejmujący zmniejszony transport do wnętrza komórki rakowej, zwiększony metabolizm pochodnych platyny poprzez wzrost aktywności glutationu i innych enzymów metaloproteinowych a także zwiększenie aktywności mechanizmów naprawy pęknięć DNA, co w efekcie prowadzi do zaburzenia zabijania komórek nowotworowych [8].

### **Białka szlaku niedokrwistości Fanconiego**

Do szlaku białek niedokrwistości Fanconiego (ang. *Fanconi anemia pathway*, FA) należy 16 zidentyfikowanych dotychczas genów: *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1* (znany także jako *BRCA2*), *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ* (inaczej *BRIP1*), *FANCL*, *FANCM*, *FANCN* (znany jako *PALB2*), *FANCO* (tymczasowo *RAD51*), *FANCP*, *FANCQ*. Białka kodowane przez te geny zostały podzielone w następujące grupy: 1) *FANCA*, *B*, *C*, *E*, *F*, *G*, *L*, *M* oraz białka towarzyszące tzw. *FAAP* (ang. *Fanconi anemia associated proteins*): *FAAP20*, *FAA24*, *FAAP100* – tworzące kompleks jądrowy; 2) *FANCD2* i *FANCI* – tworzące heterodimer *ID*, ulegający monoubikwitynacji w od-

powiedzi na uszkodzenie DNA; 3) *FANCD1-FANCN* – biorące udział w procesie ubikwitynacji; 4) *FANCJ* - helikaza współdziałająca z *BRCA1* i 5) heterodimer *FANCM-FAAP24* – mający aktywność translokazy DNA, przy czym białka te zidentyfikowano jako białka związane z *FANC* (ang. *FANC-associated proteins*) [9-10]. Omawiane białka są aktywne w fazie S cyklu komórkowego i współdziałają z innymi białkami zarówno w procesie replikacji jak i podczas kontroli cyklu komórkowego w fazie S [11].

Mutacje białeliczne w każdym z tych genów (oprócz *FANCB*) prowadzą do rozwoju niedokrwistości Fanconiego (FA), przy czym przeważnie mutacje zarodkowe stwierdzono u chorych na niedokrwistość FA, natomiast mutacje somatyczne oraz epigenetyczne wyciszanie genów FA są obecne w różnych nowotworach w ogólnej populacji (pacjenci bez stwierdzonej niedokrwistości FA). Niedokrwistość FA jest rzadkim zespołem niestabilności chromosomowej (od jednego do pięciu przypadków na milion osób), dziedziczonym głównie w sposób autosomalny recesywny, charakteryzujący się m.in.: wadami wrodzonymi (np. wady szkieletowe, mikrocefalia, hiperpigmentacja skóry), anemią aplastyczną u dzieci, zwiększoną predyspozycją do zachorowań na ostrą białaczkę szpikową i nowotwory głównie płaskokomórkowy głowy i szyi, szyjki macicy/ginekologiczne oraz nadwrażliwością komórek FA na leki indukujące powstawanie ICLs (cDDP, melfalan) [12-16]. Niedokrwistość FA (zwłaszcza niewydolność szpiku kostnego) najczęściej ujawnia się w pierwszej dekadzie życia, a dodatkowo, u około 20% chorych rozwijają się nowotwory [17]. Typowym nowotworem u dorosłych chorych na niedokrwistość FA jest rak piersi [12]. Chorzy z niedokrwistością FA mają ponad 50-krotnie większe ryzyko zachorowania na nowotwór w porównaniu do ogólnej populacji. Średnia wieku rozwoju nowotworów u pacjentów z niedokrwistością FA wynosi 16 lat w odniesieniu do 68 roku życia w populacji osób bez niedokrwistości FA, przy czym u jednej trzeciej chorych na niedokrwistość FA nowotwory będą mogły rozwinąć się do 40 roku życia [18,19]. Ponadto, sądzi się, że mutacje w genach FA mogą promować rozwój nie tylko nowotworów dziedzicznych ale także i sporadycznych u osób dorosłych [20].

Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się zagadnieniu metylacji DNA w obrębie tzw. wysp CpG promotorów genów supresorowych, odgrywającej ważne role w procesie regulacji ekspresji genów zarówno w trakcie różnicowania się prawidłowych komórek jak i procesie nowotworzenia. Komórki nowotworowe

wykazują genomową hipometylację, czyli obniżenie poziomu metylacji wszystkich cytozyn, z jednoczesną hipermetylacją wysp CpG, prowadzącą do niestabilności genomu oraz zwiększonej ekspresji protoonkogenów wskutek ich hipometylacji. Z kolei metylacja w obrębie wysp CpG promotorów genów supresorowych indukuje „wyciszenie” transkrypcyjnej aktywności tych genów [21]. Zmiany metylacji DNA spotykane są często w komórkach nowotworowych, dlatego też zjawisko to znajduje zastosowanie w badaniach nad poszukiwaniem wskaźników karcinogenezy i skuteczniejszego leczenia chorych na nowotwory.

### Szlak białek FA/BRCA a rak jajnika

Szlak FA/BRCA reguluje odpowiedź komórki na uszkodzenia DNA wywołane cDDP lub innymi substancjami tworzącymi wiązania krzyżowe DNA. Szlak ten jest regulowany aktywnością kilku białek FA. W odpowiedzi na uszkodzenie DNA, białka FA tworzące kompleks jądrowy monoubikwitynują białko FANCD2, które następnie oddziałuje z białkiem FANCD1. Interakcja obu tych białek jest wymagana do naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną. Ponadto, w aktywacji szlaku FA/BRCA bierze udział kinaza ATR (ang. *Ataxia telangiectasia related*) [22].

Inaktywacja szlaku FA/BRCA prawdopodobnie wykazuje związek ze wczesnym etapem rozwoju nowotworów sporadycznych. Przykładowo, mutacje genów *FANCC* i *FANCG* obecne są w nowotworach trzustki; hipermetylację genu *FANCF* zaobserwowano m.in. u chorych na raka szyjki macicy, jajnika, ostrą białaczkę szpikową, niedrobnokomórkowego raka płuc [23]. Mutacje monoalleliczne *FANCD1* (określanego jako *BRCA2*) prowadzą do rozwoju dziedzicznego raka piersi i jajnika, natomiast dziedziczne mutacje białeliczne – do rozwoju niedokrwiłości FA. Podobnie, mutacje zarodkowe białeliczne genów *FANCN/PALB2* i *FANCI/BRIP1* są przyczyną niedokrwiłości FA, zaś dziedziczne mutacje monoalleliczne spotykane są u blisko 2% rodzin z dziedzicznym rakiem piersi i jajnika, niezwiązanym z mutacjami genów *BRCA1/2*. Ponadto, z rodzinnym rakiem piersi związek wykazują także geny FA: *FANCO/RAD51C* i *FANCP/SLX4* [12,24,25]. Ponieważ nie opisano mutacji białelicznych genu *BRCA1*, dlatego gen ten jest kluczową komponentą szlaku białek FA.

Taniguchi i wsp. jako pierwsi zasugerowali nowy molekularny mechanizm niestabilności genetycznej komórek OC – dysfunkcje białek FA. Dziedziczne mutacje homozygotyczne genów FA powodują niedokrwiłość FA, przy czym wszystkie komórki somatyczne wykazują nadwrażliwość na substancje tworzące wiązania krzyżowe DNA. Utrata prawidłowej funkcji białek FA może być pierwszym krokiem w procesie nowotworzenia, zaś w nowotworach sporadycznych prawdopodobnie jest „czynnikiem progresji”, mającej miejsce w późniejszym etapie rozwoju guza. Ponadto, autorzy sugerują, że wybiórcze blokowanie funkcji molekularnych białek FA może zwiększyć wrażliwość komórek na działanie cDDP [26,27].

Komórki OC początkowo wykazują wrażliwość na cDDP, ale z czasem stają się na nią odporne. Poznanie molekularnych mechanizmów początkowej wrażliwości na cDDP i nabywania oporności jest kluczowe dla skuteczniejszego leczenia chorych na OC. Prawdopodobnie, nadwrażliwość na cDDP we wczesnym stadium OC jest skutkiem nabytych uszkodzeń szlaku FA/BRCA, biorącego udział w naprawie uszkodzeń DNA, powstających w wyniku epigenetycznej metylacji i wyciszenia jednego z ge-

nów FA (*FANCF*), prowadzących do niestabilności chromosomalnej, inaktywacji innych genów supresorowych poprzez utratę heterozygotyczności oraz szybkiej progresji nowotworu, który początkowo wykazuje nadwrażliwość na cDDP, ale po leczeniu tym cytostatykiem, niewielka pozostająca frakcja komórek z niemetylowanym *FANCF* prowadzi do ponownego wzrostu opornego na cisplatynę nowotworu [15].

Badania przeprowadzone na liniach komórkowych OC wykazały metylację genu *FANCF* w czterech z 26 linii (TOV-21G, 2008, C13 – pochodna linii 2008 i OAW-42), powodującą supresję ekspresji białka FANCF i zwiększoną wrażliwość na cDDP. Z chwilą częściowej demetylacji *FANCF* (za pomocą substancji demetylującej DAC: 5-aza-2'-deoksycytydyny) została przywrócona prawidłowa ekspresja FANCF w C13 – (pochodna linii komórkowej raka jajnika 2008 odpornej na cDDP). Metylację dodatkowo stwierdzono w 4 (21%) spośród 19 pierwotnych guzów jajnika [26]. Podobne odsetki metylacji odnotowano w innym badaniu – odpowiednio: 27,8% w próbkach raka jajnika i w 1 z 7 badanych linii komórkowych OC (OVCAR-3), przy czym dodatkowo zaobserwowano, że metylacja *FANCF* reguluje poziom ekspresji białka FANCF (67% przebadanych OC wykazywało zmniejszenie ekspresji tego białka). Autorzy sądzą, że inaktywacja *FANCF* indukowana metylacją odgrywa ważną rolę w rozwoju OC poprzez uszkodzenie szlaku FA/BRCA [28]. (Tabela I).

W tabeli I przedstawiono wyniki czterech badań klinicznych, w których oceniano ekspresję i odsetek metylacji genu *FANCF* (trzy badania), genu *BRCA1* (dwa badania) i genu *BRCA2* (jedno badanie). Analizując przedstawioną grupę badań, można podjąć próbę ich zdefiniowania jako wstępne badania pilotażowe. Na takie stwierdzenia wpływa ilość przebadanych chorych na OC, których było od 25 do 134. Chore z OC były leczone standardowo w oparciu o pochodne platyny skojarzone z paklitaksem lub cyklofosfamidem, a typ histopatologiczny surowicy stanowił ponad 60%. Leczenie systemowe, jakie otrzymały chore na raka jajnika było także typowe. Odsetek metylacji w zakresie ekspresji genu *FANCF* wynosił od 0% do 24%, w przypadku genu *BRCA1* odsetek metylacji wynosił od 6,5% do 12,3%, natomiast w odniesieniu do genu *BRCA2* stwierdzono metylację ma poziomie 4%. W dwóch badaniach próbowano wykazać funkcjonalną zależność pomiędzy statusem molekularnym badanych genów a klinicznym przebiegiem OC. W oparciu o przedstawione badania trudno jest pokusić się o wyciągnięcie nawet wstępnych wniosków. Należy przypuszczać, że dalsze badania w zakresie zmian molekularnych obejmujących geny naprawy DNA reprezentowane przez *BRCA1*, *BRCA2* oraz geny szlaku białek FA w odniesieniu do klinicznego przebiegu OC będą wymagać ujednolicenia metodyki badawczej oraz ustalenie czasowego łańcucha zmian badanych genów na różnych etapach progresji OC w odniesieniu do zastosowanego leczenia chemicznego, jako jedynej terapii lub w skojarzeniu z terapią antyangiogenną w oparciu o bewacyzumab.

### Uszkodzenia DNA indukowane pochodnymi platyny

Pochodne platyny – cisplatyna [ *cis*-diamminedichloroplatinum(II)] i karboplatyna (*cis*-diammine-[1,1-cyclobutanedicarboxylato]platinum(II)) są substancjami wykorzystywanymi w leczeniu wielu nowotworów - m.in. raka głowy i szyi, OC, płuc, jądra, nowotworów dziecięcych, białaczek [33,34]. Oba związki uniemożliwiają replikację DNA, transkrypcję RNA, indukują

**Tabela 1.** Badania kliniczne oceniające ekspresję i metylację genu *FANCF* i genów *BRCA1* i *BRCA2* u chorych na raka jajnika

Piśm.	Liczba chorych	Typ histologiczny OC	Rodzaj chemioterapii	Odsetek metylacji <i>FANCF</i>	Odsetek metylacji <i>BRCA1</i>	Odsetek metylacji <i>BRCA2</i>	Przeżycie
[29]	53	surowiczny - 33 inny niż surowiczny - 12 brak danych - 8	(cDDP/ paklitaksel, cDDP/ cyklofosamid)	13,2% (7/53)	nie oceniano	nie oceniano	przeżycie wolne od progresji choroby lepsze w grupie chorych z niemetylowanym <i>FANCF</i> (HR 3,63, 95%CI:1,54-8,54; p=0,0016)
[30]	25	ziarniszczyk - 25	brak danych	24% (6/25)	nie oceniano	4% (1/25)	nie oceniano
[31]	134	Większość rak surowiczny	bez chth po chth neoadjuwantowej	<b>2,2% (3/134)</b> – cała grupa 3,2% (3/93) – bez chth 0% – po chth neoadjuwantowej 0% – rak nawrotowy	<b>7,5% (10/133)</b> - cała grupa 6,6% (6/91) – bez chth 18% (2/11) – po chth neoadjuwantowej 6,5% (2/31) – rak nawrotowy	nie oceniano	brak związku pomiędzy metylacją <i>FANCF</i> , <i>BRCA1</i> a przeżyciem
[32]	106	Większość rak surowiczny	cDDP/ karboplatyna - monoterapia cDDP/ karboplatyna plus paklitaksel	0%	12,3% (13/106)	nie oceniano	nie oceniano

chth – chemioterapia; cDDP – cisplatyna;

zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę poprzez tworzenie wiązań krzyżowych wewnątrznicowych (ang. *DNA intrastrand crosslinks*) i między sąsiadującymi nićmi DNA (ICLs – ang. *DNA interstrand crosslinks*) wskutek wiązania platyny do atomów N(7) sąsiadujących guanin i rzadziej adenozy, powodując powstanie jedno- lub dwufunkcyjnych adduktów cisplatyna-DNA (ang. *crosslink*).

Spśród wszystkich adduktów, 60-65% stanowią wiązania 1,2-wewnątrznicowe CpG, 20-25% wiązania 1,2-wewnątrznicowe ApG oraz 2% stanowią wiązania międzyciociowe G-G. [35, 36].

Za usuwanie ICLs odpowiedzialne są głównie enzymy kompleksu naprawy DNA przez wycięcie uszkodzonego nukleotydu (ang. *nucleotide excision repair*; NER). Wzrost aktywności NER, szczególnie poprzez nadmierną aktywność endonukleazy naprawczej ERCC1 w komórkach nowotworowych, może doprowadzić do wygenerowania oporności na związki platyny poprzez mechanizm usuwania związków platyny przed uruchomieniem szlaku apoptozy [36]. Natomiast komórki z nieprawidłową naprawą NER są bardziej wrażliwe na cDDP [37]. Ponadto, ICLs usuwane są za pomocą białek w procesie rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination*), syntezy DNA z ominięciem miejsca uszkodzenia (ang. *translesion DNA synthesis polymerases*, TLS) i szlaku białek niedokrwistości Fanconiego (ang. *Fanconi anemia pathway*), który jako jedyny bierze udział w większości etapów usuwania wiązań krzyżowych DNA, oddziałuje z innymi systemami naprawczymi oraz szlakami zaangażowanymi w utrzymaniu stabilności genomu [9, 11, 38].

## Podsumowanie

Jak wykazano powyżej, różnice w odpowiedzi na leczenie cDDP chorych na OC korelują z funkcjonalnym statusem szlaku białek FA/BRCA, chociaż zaprezentowane wyniki są wstępne. Szczególnie brak zdolności do monoubikwitynacji *FANCD2*

może stać się potencjalnym czynnikiem predykcyjnym wskazującym na wrażliwość OC na leczenie cDDP [38]. Ponieważ wyniki badań wskazują, że gen *FANCF* ulega epigenetycznej inaktywacji w guzach pacjentów nowotworowych bez rozpoznanej niedokrwistości FA, dlatego też poszukuje się zmian np. mutacji lub polimorfizmów zarodkowych genów *FA* jako potencjalnych czynników predysponujących do tumorogenezy w tej grupie chorych [18].

Ponadto, nieustannie poszukuje się substancji umożliwiających przełamywanie oporności komórek OC na stosowane chemioterapeutyki w celu zwiększenia skuteczności stosowanej terapii. Pojawiają się doniesienia sugerujące, że inhibitory szlaku FA/BRCA np. inhibitory kinaz białkowych (wortmanina, H-9, alsterpaullon), kurkumina mogłyby być markerami wrażliwości komórek nowotworowych z prawidłowym szlakiem FA/BRCA na działanie cDDP i mogłyby odegrać istotną rolę w kwalifikacji chorych do leczenia skojarzonego pierwotnego OC. Wykazano, że szczególnie kurkumina wstrzymuje monoubikwitynację białka *FANCD2* i dlatego ta funkcjonalna zmiana molekularna mogłaby być wskaźnikiem wrażliwości komórek raka piersi i OC na cDDP indukującą apoptozę [22]. Zatem, inhibitory szlaku FA/BRCA powinny przywrócić wrażliwość komórek nowotworowych na działanie cDDP [15]. Dodatkowo pojawiają się sugestie, że inne substancje np. flawonoidy - kwercytryna, podawane w małych dawkach, zwiększają wrażliwość OC na działanie cDDP i paklitakselu, przy czym mechanizm działania nie jest dokładnie poznany [39].

Zatem poznanie molekularnych mechanizmów szlaku FA/BRCA być może doprowadzić do zaprojektowania nowych leków terapeutycznych – terapii celowanych, skierowanych na białka lub enzymy tego szlaku, powodujących uszkodzenia tego szlaku, możliwe że poprzez zmianę poziomu monoubikwitynacji białka *FANCD2* w komórkach guza, czyniąc je bardziej wrażliwymi na działanie leków chemicznych [40].

#### Authors' contribution:

1. Agnieszka Synowiec – concept, assumptions, article draft, corresponding author.
2. Jolanta Szenajch – analysis and interpretation of data, article draft.
3. Tugba Karadeniz – co-author, revised article critically.
4. Gabriel Wcisto – co-author, revised article critically, update of the literature.
5. Cezary Szczylik – supervision.

#### Authors' statement

- This is to certify, that the publication will not violate the copyrights of a third party, as understood according to the Act in the matter of copyright and related rights of 14 February 1994, Official Journal 2006, No. 90, Clause 63, with respect to the text, data, tables and illustrations (graphs, figures, photographs);
- there is no 'conflict of interests' which occurs when the author remains in a financial or personal relationship which unjustly affects his/her actions associated with the publication of the manuscript;
- any possible relationship(s) of the author(s) with the party/parties interested in the publication of the manuscript are revealed in the text of the article;
- the manuscript has not been published in or submitted to any other journal.

#### Source of financing:

The manuscript has not been financing.

#### Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów 2011 [http://epid.coi.waw.pl/krm/std\\_zg/default.asp](http://epid.coi.waw.pl/krm/std_zg/default.asp)
2. American Cancer Society. How is ovarian cancer staged? 2014. <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-survival-rates>
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, [et al.]. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New Engl J Med.* 1996, 334, 1-6.
4. Ozols RF, Bundy BN, Clarke-Pearson D, [et al.]. Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimally staged III epithelial ovarian cancer: a GOG 158. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999, 18, 356.
5. Chon HS, Lancaster JM. Microarray-based gene expression studies in ovarian cancer. *Cancer Control.* 2011, 18 (1), 8-15.
6. Tummala MK, McGuire WP. Recurrent ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005, 3 (9), 723-736.
7. Harries M, Kaye SB. Recent advances in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Exper Opin Investig Drugs.* 2001, 10 (9), 1715-1724.
8. Holford J, Beale PJ, Boxall FE, [et al.]. Mechanisms of drug resistance to the platinum complex ZD0473 in ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 2000, 36, 1984-1990.
9. Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks. *Nature.* 2013, 493, 356-363.
10. Thompson LH, Hinz JM. Cellular and molecular consequences of defective Fanconi anemia proteins in replication-coupled DNA repair: Mechanistic insights. *Mutat Res.* 2009, 668, 54-72.
11. Koczorowska AM, Białkowska A, Kluzek K, [et al.]. Rola białek szlaku niedokrwistości Fanconiego w naprawie DNA i utrzymaniu stabilności genomu. *Postępy Hig Med Dosw* (online). 2014, 68, 459-472.
12. Kupfer GM. Fanconi anemia: a signal transduction and DNA repair pathway. *Yale J Biol Med.* 2013, 86, 491-497.
13. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003, 40, 1-10.
14. D'Andrea AD. The Fanconi anemia and breast cancer susceptibility pathways. *N Engl J Med.* 2010, 362 (20), 1909-1919.
15. D'Andrea AD. The Fanconi anemia/BRCA signaling pathway. Disruption in cisplatin-sensitive ovarian cancer. *Cell Cycle.* 2003, 2 (4), 290-292.
16. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 2012, 122, 3799-3806.
17. Stecklein SR, Jensen RA. Identifying and exploiting defects in the Fanconi anemia/BRCA pathway in oncology. *Transl Res.* 2012, 160 (3), 178-197.
18. Neveling K, Kalb R, Schindler D. Cancer in Fanconi anemia and Fanconi anemia genes in cancer. In: Fanconi Anemia. A paradigmatic Disease for the Understanding of cancer and aging. Eds. Schindler D, Hoehn H. *Monogr Hum Genet.* Basel, Karger. 2007, 15, 59-78.
19. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in person with Fanconi anemia. *Blood.* 2003, 101 (3), 822-826.
20. Taniguchi T, D'Andrea AD. The molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood.* 2006, 107 (11), 4223-4233.
21. Majchrzak A, Baer-Dubowska W. Markery epigenetyczne w diagnostyce: Metody oceny metylacji DNA. *Diagn Laborat.* 2009, 45 (2), 167-173.
22. Chirnomas D, Taniguchi T, de la Vega M, [et al.]. Chemosensitization to cisplatin by inhibitors of the Fanconi anemia/BRCA pathway. *Mol Cancer Ther.* 2006, 5, 952-961.
23. Kalb R, Neveling K, Nanda I, [et al.]. Fanconi anemia: causes and consequences of genetic instability. In: Genome and Disease. Ed. Volf J-N. *Genome Dyn.* Basel, Karger. 2006, 1, 218-242.
24. Rahman N, Seal S, Thompson D, [et al.]. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet.* 2007, 39, 165-167.
25. Seal S, Thompson D, Renwick A, [et al.]. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet.* 2006, 38, 1239-1241.
26. Taniguchi T, Tischkowitz M, Ameziane N, [et al.]. Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors. *Nat Med.* 2003, 9, 568-574.
27. Bagby GC, Olson SB. Cisplatin and the sensitive cell. *Nat Med.* 2003, 9, 513-514.
28. Wang Z, Li M, Lu S, [et al.]. Promoter hypermethylation of FANCF plays an important role in occurrence of ovarian cancer through disruption Fanconi anemia-BRCA pathway. *Cancer Biol Ther.* 2006, 5, 256-260.
29. Lim SL, Smith P, Syed N, [et al.]. Promoter hypermethylation of FANCF and outcome in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2008, 98, 1452-1456.
30. Dhillon VS, Shadiq M, Hussain SA. CpG methylation of the FHIT, FANCF, cyclin-D2, BRCA2 and RUNX3 genes in Granulosa cell tumors (GCTs) of ovarian origin. *Mol Cancer.* 2004, 3, 33. doi:10.1186/1476-4598-3-33
31. Swisher EM, Gonzalez RM, Taniguchi T, [et al.]. Methylation and protein expression of DNA repair genes: association with chemotherapy exposure and survival in sporadic ovarian and peritoneal carcinomas. *Mol Cancer.* 2009, 8, 48.
32. Teodiridis JM, Hall J, Marsh S, [et al.]. CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005, 65, 8961-8967.
33. Rabik CA, Dolan ME. molecular mechanism of resistance and toxicity associated with platinum agents. *Canc Treat Rev.* 2007, 33, 9-23.
34. Jacquemont C, Simon JA, D'Andrea AD, [et al.]. Non-specific chemical inhibition of the Fanconi anemia pathway sensitizes cancer cells to cisplatin. *Mol Cancer.* 2012, 11, 26. doi: 10.1186/1476-4598-11-26.
35. McCabe KM, Olson SB, Moses RE. DNA interstrand crosslink repair in mammalian cells. *J Cell Physiol.* 2009, 220, 569-573.
36. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007, 7 (8), 573-584.
37. Brozovic A, Damrot J, Tsaryk R, [et al.]. Cisplatin sensitivity is related to late DNA damage processing and checkpoint control rather than to the early DNA damage response. *Mutat Res.* 2009, 670 (1-2), 32-41.
38. Burkitt K, Ljungman M. Compromised Fanconi anemia response due to BRCA1 deficiency in cisplatin-sensitive head and neck cancer cell lines. *Cancer Lett.* 2007, 253, 131-137.
39. Maciejczyk A, Surowiak P. Quercetin inhibits proliferation and increases sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin and paclitaxel. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 590-595.
40. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anemia/BRCA pathway. *Nat Rev Cancer.* 2003, 9 (5), 513-514.