

Rak piersi u mężczyzn jest chorobą rzadką. Obok zaburzeń hormonalnych i czynników środowiskowych wśród czynników etiologicznych raka piersi u mężczyzn wymienia się mutacje genu receptora androgenowego i mutacje genu BRCA2. Celem pracy było określenie częstości występowania zarodkowych mutacji genu BRCA2 w rakach piersi u mężczyzn w populacji polskiej. Badaniami genetycznymi została objęta grupa 38 mężczyzn chorych na raka piersi, niezależnie od rodzinnej historii raka piersi i/lub jajnika. Zidentyfikowano 5 mutacji zmiany ramki odczytu (13 proc.) i 5 wariantów zmiany sensu (13 proc.) genu BRCA2. U 6 spośród 38 mężczyzn (16 proc.), w tym u 2 nosicieli mutacji genu BRCA2, występowały przypadki raka piersi u krewnych I lub II°. Wyniki badań wskazują, że mutacje genu BRCA2 są w populacji polskiej jednym z czynników predysponujących mężczyzn do zachorowania na raka piersi, występują z umiarkowaną częstością, zbliżoną do obserwowanej w innych krajach europejskich.

Słowa kluczowe: BRCA2, rak piersi u mężczyzn, mutacje dziedziczne, analiza mutacji.

Analiza mutacji genu supresorowego BRCA2 u mężczyzn chorych na raka piersi w Polsce

BRCA2 mutation analysis in male breast cancer patients in Poland

Eliza Kwiatkowska¹, Marek Teresiak², Katarzyna M. Lamperska¹, Aldona Karczewska¹, Danuta Bręborowicz³, Małgorzata Stawicka⁴, Dariusz Godlewski⁴, Włodzimierz J. Krzyżosiak⁵, Andrzej Mackiewicz¹

WSTĘP

Rak piersi u mężczyzn jest w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych chorobą rzadką. Stanowi mniej niż 1 proc. wszystkich nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn [1, 2]. Częstość występowania raka piersi u mężczyzn zmienia się wraz z położeniem geograficznym, np. nowotwór ten występuje rzadziej w Finlandii i Japonii niż w Stanach Zjednoczonych czy Wielkiej Brytanii [1]. W Europie najwyższy odsetek zgonów mężczyzn z powodu raka piersi występuje na Węgrzech [3]. W Polsce rak piersi stanowi 0,2 proc. wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i odpowiada za 0,1 proc. zgonów z powodu nowotworów [4].

Częstość zachorowań na raka piersi u mężczyzn wzrasta z wiekiem. Choroba ta występuje rzadko przed 30. rokiem życia, a średni wiek chorych wynosi 60–65 lat [1, 5]. Rozpiętość wieku zachorowania jest duża, waha się od 25. do 90. roku życia. W stosunku do kobiet średni wiek zachorowania mężczyzn jest wyższy o ok. 5–10 lat [1].

Etiologia raka piersi u mężczyzn nie została w pełni wyjaśniona. Głównym czynnikiem przyczynowym wydają się być zaburzenia hormonalne, prowadzące do zachwiania równowagi między estrogenami i androgenami, spowodowane przez choroby jąder, otyłość, marskość wątroby czy przyjmowanie estrogenów [1]. Ryzyko raka piersi jest 50-krotnie wyższe u mężczyzn z zespołem Klinefeltera, który może odpowiadać nawet za 7,5 proc. przypadków tej choroby [6]. Z powstawaniem raka piersi u mężczyzn związane są czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie jonizujące, pole elektromagnetyczne i wysoka temperatura [1]. Część przypadków raka piersi u mężczyzn ma podłoże genetyczne związane z mutacjami genu receptora androgenowego (AR) i genu BRCA2. Rola genu supresorowego BRCA2 w powstawaniu raka

piersi u mężczyzn była przedmiotem badań w kilku krajach europejskich: w Szwecji, Islandii, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, na Węgrzech oraz w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania mutacji genu BRCA2 w tych populacjach wahała się od 4–40 proc. [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Obok mutacji genu BRCA2 za czynnik predysponujący do występowania raka piersi u mężczyzn uważane są także mutacje genu receptora androgenowego [13, 14]. Dwie różne mutacje genu AR zidentyfikowano u mężczyzn chorych na raka piersi z zespołem braku wrażliwości na androgeny.

Celem pracy było określenie częstości występowania mutacji genów BRCA2 i AR u mężczyzn chorych na raka piersi w populacji polskiej.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto grupę 38 mężczyzn chorych na raka piersi, leczonych w latach 1986–2000 w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Wszyscy chorzy, którzy zgłosili się do Poradni Genetycznej WCO w celu przystąpienia do badań, uzyskali poradę genetyczną i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach. Od wszystkich uzyskano informacje o rodzinnej historii chorób nowotworowych. Średni wiek chorych w momencie zgłoszenia się do leczenia wynosił 60 lat. Rozpiętość wieku była duża i wynosiła od 29 do 85 lat. Jedenastu spośród 38 chorych (29 proc.) było w I° zaawansowania klinicznego, 17/38 (45 proc.) było w stopniu IIA, 8/38 (21 proc.) w stopniu IIB, a 2/38 (5 proc.) w III° zaawansowania klinicznego. W badanej grupie 66 proc. (25/38) stanowiły nowotwory inwazyjne typu przewodowego. Grupę kontrolną, w której określano populacyjną częstość wariantów zmiany sensu, które zostały wykryte w trakcie analizy genu BRCA2 stanowiło 100 zdrowych mężczyzn.

Genomowe DNA izolowano z limfocytów krwi obwodowej stosując metodę opartą

¹ Zakład Immunologii Nowotworów Akademii Medycznej w Poznaniu i Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

² II Oddział Chirurgii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

³ Pracownia Histopatologii Zakładu Patologii i Cytologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

⁴ Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Poznań

⁵ Pracownia Genetyki Nowotworów Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań

Breast cancer is a rare disease in men. Germ-line mutations in BRCA2 and androgen receptor (AR) genes are thought to be responsible for a proportion of male breast cancer cases. The present study was performed on a series of 38 consenting patients not selected for family history of breast/ovarian cancer. The entire coding region of the BRCA2 gene was analyzed for germ-line mutations to evaluate the association between BRCA2 gene and male breast cancer in Poland. We identified five frameshift mutations (13%) and five missense unclassified variants (13%) of the BRCA2 gene. The frequencies of missense alterations were examined in a set of 200 chromosomes. Six of 38 patients (16%) had a family history of breast cancer, in one first- or second-degree relative, including two mutation carriers. The results of this study suggest that germ-line BRCA2 mutations account for moderate proportion of male breast cancer in Poland.

Key words: BRCA2, male breast cancer, germ-line mutations, mutation analysis.

Tab. 1. Mutacje genu BRCA2 wykryte u mężczyzn chorych na raka piersi

Nr preparatu	Ekson	Wariant sekwencji	Typ mutacji	Efekt mutacji	BIC1	Częstość w grupie kontrolnej
10Y	17	8138del5	frameshift	stop2638	3x	–
12Y	18	8457insA	frameshift	stop2763	nowa	–
22Y	11	6495del3insC	frameshift	stop2090	nowa	–
45Y	10	2045insA	frameshift	stop615	5x	–
46Y	11	6621del4	frameshift	stop2136	nowa	–
9Y	11	3764G>A	zmiana sensu	Ser1179Asn	nowa	0/100
21Y	25	9599A>T	zmiana sensu	Asn3124Ile	4x	0/100
30Y	26	9814A>G	zmiana sensu	Lys3196Glu	3x	0/100
34Y	11	4486G>T	zmiana sensu	Asp1420Tyr	104x	4/100
35Y	11	4542C>T	silent	Val1438Val	nowa	–
46Y	11	5972C>T	zmiana sensu	Thr1915Met	5x	3/100

¹ BIC, Breast Cancer Information Core, 1 grudnia 2000.

o proteinazę K. Amplifikację 26 kodujących eksonów genu BRCA2, wraz z fragmentami intronów obejmującymi miejsca *spicingu*, prowadzono metodą PCR z wykorzystaniem 63 par starterów. Długość amplifikowanych fragmentów wynosiła 136–300 par zasad. Do analizy mutacji genu BRCA2 zastosowano metodę SSCA-HA. Po amplifikacji metodą PCR zdenaturowane fragmenty DNA rozdzielano w 8-procentowym natywnym żelu poliakrylamidowym z dodatkiem glicerolu (5 proc.). Fragmenty DNA wykazujące zmieniony sposób migracji podczas elektroforezy wycinano z żelu i poddawano reamplifikacji. Po oczyszczeniu z użyciem zestawu *QIAquick Gel Extraction Kit* (Qiagen, Hilden, Niemcy) fragmenty te sekwencjonowano stosując zestaw *fmol DNA Sequencing System* (Promega, Madison, USA) w celu określenia charakteru mutacji.

WYNIKI

Analizę mutacji genu BRCA2 wykonano u 38 mężczyzn chorych na raka piersi. Zidentyfikowano 14 różnych wariantów sekwencji genu BRCA2. Wśród nich znajdowało się (tab. 1.):

- ▶ 5 mutacji zmiany ramki odczytu: 2 insercje i 3 delecje,
- ▶ 6 mutacji punktowych: 5 zmiany sensu i 1 cicha,
- ▶ 3 polimorfizmy.

3 mutacje zmiany ramki odczytu: 6495del3insC, 6621del4, 8457insA, a także 2 mutacje punktowe: Ser1179Asn (3764G/A) i Val1438Val (5972C/T) stanowią nowe warianty sekwencji genu BRCA2.

Aby określić charakter wariantów zmiany sensu zbadano częstość ich występowania w ogólnej populacji. Grupę kontrolną stanowiło 100 zdrowych mężczyzn. W grupie tej zidentyfikowano jedynie 2 warianty sekwencji: Asp1420Tyr w 4 przypadkach i Thr1915Met w 3 przypadkach.

Charakterystykę kliniczną i histopatologiczną mężczyzn objętych badaniami przedstawia tab. 2. Średni wiek chorych w momencie diagnozy wynosił 60 lat (przy rozpiętości od 29 do 85 lat). Ponad połowa przypadków raka piersi (58 proc.) wystąpiła u mężczyzn w wieku 60–75 lat. Chorzy dziedzicznie obciążeni mutacjami genu BRCA2 byli młodsi w momencie diagnozy. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 50 lat, natomiast w grupie chorych, u których nie wykryto mutacji genu BRCA2 – 62 lata.

U wszystkich mężczyzn chorych na raka piersi – nosicieli mutacji genu BRCA2, wystąpił rak inwazyjny typu przewodowego. Od wszystkich chorych uzyskano informacje na temat rodzinnej historii występowania raka piersi i/lub jajnika. Przypadki raka piersi w rodzinie występowały u 15,5 proc. (6/38) chorych, u 10,5 proc. (4/38) wśród krewnych I°, a u 5 proc. (2/38) wśród krewnych II°. Dwóch spośród 5 nosicieli mutacji genu BRCA2 miało pozytywną historię rodzinną raka piersi: 10Y (siostra ojca, 40 lat) i 46Y (ojciec, 88 lat). W żadnej rodzinie nie wystąpił więcej niż jeden przypadek raka piersi wśród krewnych, nie było również przypadków raka jajnika.

OMÓWIENIE

Pierwsze badania dotyczące występowania mutacji genu BRCA2, prowadzone wkrótce po jego odkryciu, objęły przede wszystkim duże rodziny z licznymi przypadkami raka piersi, w których występowały również przypadki tej choroby u mężczyzn [15, 16, 17]. Badania populacyjne BRCA2 w raku piersi u mężczyzn zostały dotychczas przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych [12], Wielkiej Brytanii [10], Islandii [8], Szwecji [7], Hiszpanii [9] i na Węgrzech [11]. Częstość występowania mutacji genu BRCA2 u mężczyzn chorych na raka piersi w tych populacjach jest bardzo zróżnicowa-

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna i histopatologiczna mężczyzn objętych badaniami genetycznymi

Nr preparatu	Wiek diagnozy	Stopień zróżnicowania nowotworu	Rozpoznanie histopatologiczne	Rodzinną historią nowotworów
2Y	38	G2	<i>Adenocarcinoma</i>	brak
9Y	67	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
10Y	40	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	SO ¹ : piers (40) ² , O: płuca (59)
11Y	36	G2	<i>Ca ductale in situ</i>	BO1: żołądek (57), BO2: płuca (65),
	38	G3	<i>Ca papillare p. cribratum invasivum</i>	SO1: mózg (50), SO2: piers (30)
12Y	85	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
13Y	57	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
14Y	58	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: płuca (56)
15Y	67	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	M: wątroba (54), O: trzustka (75)
16Y	66	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: stercze (60)
17Y	75	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	C: piers (?), MM: żołądek
18Y	74	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: żołądek (?)
19Y	64	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
20Y	78	G1	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
21Y	70	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: żołądek (59)
22Y	45	G1	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: wątroba (67)
23Y	29	–	<i>Ca ductale invasivum et in situ</i>	brak
24Y	57	G2	<i>Ca p. ductale p. lobulare invasivum</i>	S: piers (55)
25Y	66	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	B: płuca (?), S1: płuca (60), S2: płuca (59)
26Y	66	G3	<i>Ca papillare invasivum</i>	brak
27Y	60	G2	<i>Ca ductale p. lobulare invasivum</i>	brak
28Y	69	G2	<i>Ca gelatinosum invasivum</i>	S: żołądek (?)
29Y	62	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: kości
30Y	64	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	B: płuca (?)
31Y	72	G1	<i>Ca ductale p. lobulare invasivum</i>	brak
32Y	53	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
33Y	65	G1	<i>Ca ductale in situ</i>	brak
34Y	50	–	<i>Ca ductale invasivum</i>	B: trzustka (?)
35Y	39	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	SS: mózg (6)
36Y	74	G1	<i>Ca papillare p. cribratum invasivum</i>	O: skóra (64)
37Y	62	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	S: szyjka macicy (52)
38Y	70	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	M: piers (65)
40Y	59	G1	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
41Y	66	G3	<i>Ca ductale p. lobulare invasivum</i>	brak
42Y	41	G2	<i>Ca ductale invasivum et in situ</i>	brak
43Y	46	G2	<i>Ca ductale invasivum et in situ</i>	brak
44Y	67	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	brak
45Y	51	G2	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: mózg (?), B: krtań (?)
46Y	63	G3	<i>Ca ductale invasivum</i>	O: piers (88), SO: narząd rodny (53)

¹ O – ojciec, M – matka, B – brat, S – siostra, BO – brat ojca, SO – siostra ojca, C – córka, MM – matka matki, SS – syn siostry; p. – *partim*
² wiek zachorowania

na. Friedman i wsp. [12] wśród 54 badanych zidentyfikowali jedynie 2 (4 proc.) nosicieli mutacji genu BRCA2. Podobnie niską częstość zaobserwowano w Wielkiej Brytanii, gdzie mutacje BRCA2 wykryto u 7 proc. chorych [10]. Z drugiej strony, spośród wszystkich mężczyzn, którzy zachorowali na raka piersi w Islandii w ciągu ostatnich 40

lat, aż 40 proc. to nosiciele mutacji 999del5 [8]. Dużą częstość występowania mutacji BRCA2 wśród chorych na raka piersi mężczyzn obserwowano również na Węgrzech (30 proc.) [11]. W populacji polskiej mutacje genu BRCA2 występują z umiarkowaną częstością (13 proc.), podobnie jak w Szwecji (21 proc.) i w Hiszpanii (14 proc.) [7, 9].

W badanej grupie chorych zidentyfikowano 5 różnych mutacji genu BRCA2, które zlokalizowane były w eksonach 10, 11, 17 i 18 (tab. 1.). Wszystkie mutacje powodowały zmianę ramki odczytu, a w konsekwencji wprowadzenie kodonu stop i przedwczesną terminację translacji kodowanego białka, połączone z utratą sygnału lokalizacji jądrowej

[18, 19]. Wielkość zmutowanych białek stanowiłaby 12 proc., 61 proc., 62 proc., 77 proc., 81 proc. długości prawidłowego białka BRCA2. Wg Spaina i wsp. [19] zmutowane formy białka BRCA2, które nie posiadają sygnału lokalizacji jądrowej nie są przenoszone do jądra komórkowego, przez co nie mogą spełniać swoich funkcji mimo obecności niektórych domen funkcjonalnych.

Oprócz mutacji zmiany ramki odczytu zidentyfikowano 3 częste polimorfizmy oraz 6 rzadkich wariantów sekwencji: 5 typu zmiany sensu i 1 cichą (tab. 1.). Substytucja tyrozyny w miejsce kwasu asparaginowego w pozycji 1420 (ekson 11, Asp1420Tyr, 4486C/T) została dotychczas 104-krotnie zgłoszona w bazie danych BIC. Wariant ten wykryto również w czterech przypadkach w grupie kontrolnej, co sugeruje, że jest to najprawdopodobniej rzadki polimorfizm genu BRCA2. Podobna sytuacja dotyczy substytucji Thr1915Met (ekson 11, 5972C/T), którą 3-krotnie zidentyfikowano w populacji kontrolnej. Żaden z 3 pozostałych wariantów zmiany sensu nie wystąpił w grupie 200 kontrolnych chromosomów. Substytucję Asn3142Ile (9599A/T) w eksonie 25 genu BRCA2 wykryto dotychczas 4-krotnie (wg BIC), m.in. w populacji polskiej u kobiety chorej na raka piersi [20]. Polega ona na zamianie konserwatywnej, hydrofilowej asparaginy na hydrofobową izoleucynę. Asparagina 3124 jest ponadto położona w dużej konserwatywnej domenie na karboksylowym końcu białka BRCA2, o 77 proc. identyczności na poziomie aminokwasowym między białkiem ludzkim i homologami u gryzoni [18]. Wariant ten może być zatem interpretowany jako potencjalna mutacja zmiany sensu genu BRCA2. Kolejny z wariantów missensowych zlokalizowany był w eksonie 26 (9814A/G). Konserwatywna, obdarzona dodatnim ładunkiem lizyna w pozycji 3196 została zastąpiona przez ujemnie naładowaną resztę glutaminianu. Biorąc pod uwagę konserwatywny charakter tej pozycji aminokwasowej w białku BRCA2 [18] może on stanowić kolejną mutację zmiany sensu genu BRCA2. Niejasne znaczenie dla funkcji białka BRCA2 ma natomiast mutacja Ser1179Asp. Choć aminokwas ten zlokalizowany jest w regionie białka BRCA2, który jest zaangażowany w oddziaływanie z białkiem RAD51 (między pierwszym i drugi motywem BRC), nie jest zachowawczy międzygatunkowo, a zarówno seryna, jak i asparagina są hydrofilowymi aminokwasami o podobnej wielkości [21, 22, 23].

Z badań epidemiologicznych wynika, że rodzinne obciążenie nowotworami piersi jest czynnikiem ryzyka tej choroby u mężczyzn [2]. Zgodnie z tą hipotezą w grupie badanej przez Friedman i wsp. [12] 30 proc. mężczyzn miało krewnych I lub II° chorych na raka piersi lub jajnika. Odsetek ten w innych populacjach wahał się od 13 proc. do nawet 80 proc. [7, 24]. W populacji polskiej

dodatkowe przypadki raka piersi wystąpiły w rodzinach jedynie 15,5 proc. mężczyzn chorych na raka piersi, u 10,5 proc. wśród krewnych I° i 5 proc. wśród krewnych II°. Biorąc pod uwagę fakt, że w ogólnej populacji 7 proc. mężczyzn ma krewnych I° chorych na raka piersi lub jajnika [12], rodzinna historia raka piersi nie należy do najistotniejszych czynników ryzyka raka piersi u mężczyzn w Polsce. Mutacje genu BRCA2 występują często u mężczyzn, którzy nie mają rodzinnej historii raka piersi i w związku z tym wszystkie przypadki powinny być uważane za potencjalnie dziedziczne, a chory powinni uzyskać poradę genetyczną i możliwość wykonania badań genetycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Eur J Cancer 1998; 34: 1341-1347.
2. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Int J Cancer 1993; 53: 538-549.
3. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F. Int J Cancer 1992; 51: 62-66.
4. Zatoński W, Tyczyński J. (red.). *Cancer in Poland in 1996*. Warszawa 1999.
5. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Cancer 1998; 83: 498-509.
6. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Anticancer Res 1997; 17: 4293-4297.
7. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. Cancer Res 1998; 58: 1367-1371.
8. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L i wsp. Nat Genet 1996; 13: 117-119.
9. Diez O, Cortez J, Domenech M, Pericay C, Brunet J, Alonso C, Baiget M. Ann Oncol 2000; 11: 81-84.
10. Mavraki E, Gray IC, Bishop DT, Spurr NK. Br J Cancer 1997; 76: 1428-1431.
11. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyak I, Ramus S, Ponder B, Olah E. Cancer Res 1999; 59: 995-998.
12. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, Ponder BAJ, Anton-Culver H. Am J Hum Genet 1997; 60: 313-319.
13. Wooster R, Mangion J, Eeles R i wsp. Nat Genet 1992; 2: 132-134.
14. Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C i wsp. Hum Mol Genet 1993; 2: 1799-1802.
15. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J i wsp. Science 1995; 265: 2088-2090.
16. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J i wsp. Nat Genet 1996; 12: 333-337.
17. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P i wsp. Nat Genet 1996; 13: 120-122.
18. McAlister KA, Haugen-Strano A, Hagevik S, Brownlee HA, Collins NK, Futreal PA, Bennett LM, Wiseman RW. Cancer Res 1997; 57: 3121-3125.
19. Spain BH, Larson CJ, Shihabuddin LS, Gage FH, Verma IM. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 13920-13925.
20. Grzybowska E, Zientek H, Jasińska J i wsp. Human Mut 2000; 16: 482-490.
21. Wong AKC, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. J Biol Chem 1997; 272: 31941-31944.
22. Chen PL, Chen CF, Chen Y, Xiao J, Sharp D, Lee WH. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 5287-5292.
23. Bignell G, Micklem G, Stratton MR, Ashworth A, Wooster R. Hum Mol Genet 1997; 6: 53-58.
24. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML i wsp. Nat Genet 1996; 13: 123-125.

ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr **Eliza Kwiatkowska**
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel.: 854 06 68, fax: 852 85 02
e-mail: elizakw@ mail.wco.pl

Praca finansowana z grantu KBN nr 0603/P05/99/17

Rozszerzony tekst pracy w języku angielskim został opublikowany w Human Mutation, Mutation in Brief #, 2000. Publikacja we Współczesnej Onkologii za zgodą Wiley-Liss. Inc.