

JAN STEFFEN

*Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Wawelska 15, 00-973 Warszawa*

UWARUNKOWANIA DZIEDZICZNE W ZACHOROWANIACH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE U LUDZI

Badania ostatnich lat dostarczają wielu dowodów na to, że predyspozycje dziedziczne są bardzo istotnym czynnikiem w zachorowalności na nowotwory złośliwe w skali populacyjnej nie tylko w wieku dziecięcym lecz także u ludzi dorosłych. Jednakże nosicielstwo przeważającej większości takich predyspozycji oraz ich związek przyczynowy z zachorowaniami na nowotwory złośliwe w indywidualnych przypadkach są w dalszym ciągu rzadko rozpoznawalne.

Obecny szybki postęp wiedzy o dziedzicznych uwarunkowaniach zachorowań na nowotwory złośliwe wynika głównie z trzech kierunków badań (STEFFEN 1993):

- z analiz metodami epidemiologicznymi częstości drugich zachorowań na różne nowotwory wśród krewnych, zwłaszcza pierwszego stopnia;
- z poszukiwań związków przyczynowych pomiędzy zachorowaniami na nowotwory złośliwe a polimorfizmem lub dziedzicznymi defektami genów, które mogą zwiększać wrażliwość na znane czynniki rakotwórcze;
- z rozwoju metod, które umożliwiają lokalizowanie w chromosomach i analizę dziedzicznych mutacji genowych w badaniach rodzin obciążonych silnymi dziedzicznymi predyspozycjami do rozwoju nowotworów złośliwych.

Te ostatnie badania mają szczególnie istotne znaczenie dla praktyki onkologicznej; rozpoznanie predyspozycji przed jej ujawnieniem się otwiera bowiem między innymi perspektywę wcześniejszego rozpoznania i skuteczniejszego leczenia nowotworów u jej nosicieli.

PROBLEMY ZWIĄZANE Z ROZPOZNAWANIEM NOSICIELSTWA PREDYSPOZYCJI DZIEDZICZNYCH W PRAKTYCE ONKOLOGICZNEJ

Liczbę predyspozycji dziedzicznych, które mogą warunkować zwiększone ryzyko zachorowania na jeden lub kilka typów nowotworów złośliwych można na podstawie obecnego stanu wiedzy oszacować na kilkaset.

Względnie łatwo są rozpoznawalne jednak tylko dziedziczne defekty genowe przejawiające się rodzinnymi zachorowaniami na nowotwory złośliwe — zwłaszcza

cza wieku dziecięcego — rzadkie w populacji — a także predyspozycje, którym towarzyszą inne łatwo uchwytnie zmiany funkcjonalne i/lub morfologiczne w różnych układach lub narządach lub w których nowotwory rozwijają się na podłożu dziedzicznych stanów przedrakowych. Dotychczas poznano około 100 silnych, w większości rzadkich lub bardzo rzadkich dziedzicznych predyspozycji do rozwoju nowotworów, które udało się wyodrębnić w badaniach rodzinnych na podstawie takich kryteriów (STEFFEN 1984, CANNON-ALBRIGHT i współaut. 1991). Do nowotworów wieku dziecięcego, których dziedziczne uwarunkowanie jest względnie łatwo rozpoznawane, należą między innymi siatkówczak (*retinoblastoma*), guz Wilms'a (*nephroblastoma*) i rozwijające się w tym okresie życia guzy w gruczołach wydzielania wewnętrznego. Od lat znane i względnie łatwo rozpoznawalne są także liczne genodermatozy, na podłożu których rozwijają się raki skóry oraz kilka zespołów rodzinnej polipowatości jelit, która jest stanem przednowotworowym w rozwoju raków jelita grubego. Podstawą do rozpoznania homozygotycznego nosicielstwa defektów genowych, które są podłożem bardzo wysokiego ryzyka wczesnych zachorowań na białaczkę i nowotwory centralnego układu nerwowego u chorych na zespoły Fanconiego, Blooma i *ataxia teleangiectasia* są wczesne objawy dysfunkcji różnych układów w tym zwłaszcza immunologicznego i — w przypadku *ataxia teleangiectasia* — nerwowego.

Większości dziedzicznych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych nie towarzyszą jednak takie łatwo uchwytnie zmiany fenotypu.

Praktycznie niemożliwe jest rozpoznawanie na podstawie analiz zachorowalności rodzinnej predyspozycji ujawniających się jedynie w warunkach ekspozycji na określone czynniki rakotwórcze.

Rozpoznawanie silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów nie pozostających w uchwytym związku z narażeniami egzogennymi, dziedziczonych jako cechy dominujące, może ułatwić stwierdzenie rodzinnych agregacji zachorowań na jeden lub kilka typów nowotworów złośliwych. Innymi przyczynami takich agregacji mogą być jednak zarówno rodzinna ekspozycja na ten sam silny egzogenny czynnik rakotwórczy, jak i — w przypadku nowotworów częstych w populacji — losowe skupienie zachorowań. Nowotwory uwarunkowane dziedzicznymi predyspozycjami nie wyróżniają się z reguły dostatecznie umiejscowieniem, cechami budowy histologicznej ani przebiegiem. Wczesny wiek zachorowania i/lub rozwój u tego samego chorego kolejnego nowotworu w innej lokalizacji mogą być pomocne w rozpoznaniu nosicielstwa genów predyspozycji jedynie w kontekście innych cech, w tym zwłaszcza występowania rodzinnego. Kryterium rodzinnego występowania nowotworów jest mało użyteczne w rozpoznawaniu obciążenia dziedzicznego w niewielkich rodzinach, ponieważ prawdopodobieństwo nosicielstwa dotyczy średnio 50% krewnych pierwszego stopnia, wiek zachorowania nosicieli jest różny a u niektórych z nich nie dochodzi do ekspresji defektu genowego. Trudności w rozpoznawaniu dziedzicznego tła zachorowań w takich rodzinach są odpowiednio większe, jeżeli dotyczą nowotworów rozwijających się tylko u jednej płci — na przykład raków sutka, jajnika, trzonu macicy, stercza czy męskiej gonady.

EPIDEMIOLOGIA RODZINNYCH ZACHOROWAŃ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

Badania epidemiologiczne a zwłaszcza analizy przyczyn zgonów bliskich krewnych na podstawie danych zgromadzonych w tak zwanych rejestrach genealogicznych umożliwiają oszacowanie wpływu wszystkich predyspozycji dziedzicznych na zachorowalność na nowotwory złośliwe w poszczególnych lokalizacjach narządowych — niezależnie od wiedzy o ich naturze oraz o prawdopodobieństwie ich ekspresji u nosicieli. Z analiz tego typu (CANNON-ALBRIGHT i współaut. 1991, 1994, GOLDGAR i współaut. 1994) wynika, że czynniki dziedziczne odgrywają istotną rolę w zachorowalności na wszystkie nowotwory złośliwe dotąd badane tą metodą. Ryzyko drugiego zachorowania na ten sam typ nowotworu wśród krewnych pierwszego stopnia na raki: żołądka, jelita grubego, płuca, jajnika, sutka, stercza czy nerki jest, na przykład, zwiększone w stosunku do populacji kontrolnej 2 do 3-krotnie a ryzyko drugiego zachorowania na raka krtani aż 8-krotnie. Spośród nowotworów rzadszych w populacji szczególnie wysokim bo aż 5–9-krotnie zwiększonym ryzykiem drugiego zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia wyróżniają się białaczki limfatyczne, złośliwe nowotwory jądra i raki tarczycy. W większości z wymienionych lokalizacji wskaźniki zwiększonego rodzinnego ryzyka zachorowania obliczone w ten sposób są z reguły jeszcze wyższe, jeżeli uwzględnić tylko nowotwory rozpoznane przed 50-tym lub 60-tym rokiem życia.

Analizy danych z rejestrów nowotworowych uzupełnione informacjami o zachorowaniach lub przyczynach zgonów wśród bliskich krewnych dostarczają również danych użytecznych dla wyodrębnienia różnych typów dziedzicznych predyspozycji do rozwoju poszczególnych nowotworów złośliwych. W wyniku takich badań ustalono na przykład, że obok predyspozycji do rozwoju raka sutka u młodych kobiet istnieją też predyspozycje ujawniające się zachorowaniami rodzinnymi na ten nowotwór w starszych grupach wieku (METTLIN i współaut. 1990). Na podstawie analiz epidemiologicznych wykazano również, że zachorowania na jeden typ nowotworu mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia na nowotwory złośliwe w innych lokalizacjach (GOLDGAR i współaut. 1994). W uzupełnieniu do tego, dzięki analizom danych zawartych w rejestrach genealogicznych zidentyfikowano rodziny, w których występują różne „wzory” asocjacji zachorowań, na przykład: rak sutka — rak jajnika; rak sutka — rak stercza; rak sutka — nowotwory układu limfatycznego, centralnego układu nerwowego i mięsaki (CANNON-ALBRIGHT i współaut. 1991, STEFFEN 1994).

Wyodrębnienie zachorowań rodzinnych na jeden typ nowotworu występujących w różnych grupach wieku, a zwłaszcza analizy „wzorów” asocjacji zachorowań na nowotwory w różnych lokalizacjach dowodzą więc, że:

- podłożem dziedzicznie uwarunkowanych zachorowań na jeden i ten sam typ nowotworu mogą być różne typy predyspozycji;
- niektóre dziedziczne defekty lub polimorficzne warianty genowe mogą przejawiać się predyspozycjami do rozwoju nowotworów złośliwych w kilku różnych lokalizacjach narządowych.

MECHANIZMY DZIEDZICZNYCH PREDYSPOZYCJI DO ROZWOJU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Mnogość predyspozycji dziedzicznych do rozwoju nowotworów złośliwych wynika stąd, że ryzyko zachorowania na nie może być modyfikowane w kolejnych fazach karcynogenezy przez wiele grup genów o różnej funkcji. W szczególności:

1. Prawdopodobieństwo powstania mutacji somatycznych w krytycznych genach komórkowych pod wpływem różnych czynników rakotwórczych pozostaje w związku z funkcją genów, które kontrolują metabolizm chemicznych czynników rakotwórczych, odporność i naprawę uszkodzonego DNA.

2. Proces nowotworowego przekształcenia komórek w różnych tkankach i narządach może przebiegać torami mutacyjnymi dotyczącymi różnych genów. Prosty chociaż nie jedynym efektem dziedzicznych defektów któregośkolwiek z takich genów jest skrócenie u nosicieli toru mutacyjnego, prowadzącego w komórkach somatycznych do rozwoju nowotworu, o jedno ogniwo.

3. Rozwój klinicznie wykrywalnego nowotworu staje się możliwy dopiero wówczas, gdy komórki przekształcone uzyskają warunki do rozplemu. Warunki te podlegają kontroli szeregu genów zarówno w komórkach przekształconych, jak i nienowotworowych komórkach z różnych tkanek obciążonego ustroju.

Propozycję klasyfikacji dziedzicznych predyspozycji według kryterium odnoszącego działanie warunkujących je genów do kolejnych faz karcynogenezy — szerzej rozwiniętą w innym miejscu (STEFFEN 1993) przedstawiono w tabelach 1–3. Przedstawiona klasyfikacja wydaje się być użyteczna między innymi dla wyjaśnienia uwarunkowań mieszanych (to jest oddziaływań czynników środowiskowych i genów w zachorowaniach na nowotwory) a także sugeruje kierunki badań nad dziedzicznymi predyspozycjami dotychczas niedostatecznie rozpoznanymi.

Ekspresja predyspozycji dziedzicznych zestawionych w tabeli 1 jest uwarunkowana narażeniem na działanie różnych czynników rakotwórczych. Dziedziczny polimorfizm enzymów zwłaszcza z różnych rodzin monooksygenaz kontrolowanych przez geny z rodzin *CYP 1*, *CYP 2* i *3* oraz enzymów detoksyfikujących — zwłaszcza transferazy S-glutationu i N-acetylotransferaz, przejawiający się zróżnicowaną akumulacją i detoksyfikacją aktywnych metabolitów różnych egzo- i endogennych karcynogenów chemicznych — znajduje swoje odzwierciedlenie w kilkukrotnie zwiększonym ryzyku zachorowania nosicieli niektórych wariantów polimorficznych między innymi na raka płuca, pęcherza moczowego, jelita grubego i wątroby (SMITH i współaut. 1994). Defekty lub polimorfizm genów kontrolujących neutralizację silnie rakotwórczych wolnych rodników powstających w tkankach napromienianych jest prawdopodobnie jednym z czynników warunkujących osobniczo zróżnicowaną wrażliwość na karcynogenne działanie promieniowania o wysokich energiach (Cox 1994). Czynniki dziedziczne determinują zapewne również ryzyko rozwoju nowotworów inicjowanych przez wirusy onkogenne, gdyż z badań rodzinnych wynika, że odporność na czynniki infekcyjne jest silnie dziedzicznie zdeterminowana (SØRENSEN i współaut. 1988).

Tabela 1

Wpływ różnych grup genów na przebieg karcynogenezy I.
Modyfikacja działania karcynogenów inicjujących

Funkcja genów	Predyspozycje dziedziczne	Częstość w populacji — najczęstsze nowotwory
A. Efektywna ekspozycja na karcynogeny		
Metabolizm ksenobiotyków i karcynogenów endogennych (w tym wolnych rodników)	polimorfizm enzymów: monooksygenazy hydroksylaza arylowa transferaza-S glutationu transferaza acetylowa dysmutaza nadtlenkowa	bardzo częste: nowotwory „tytonio zależne”, zawodowe, radio-genne, środowiskowe (?), współuwarunkowane karcynogenami endogennymi (?) — raki płuca, pęcherza, jelita grubego i wątroby
Metabolizm sterydów	polimorfizm enzymów (?)	częste (?): nowotwory hormonoza-leżne — raki sutka, trzonu macicy, stercza (?)
Ochrona przed U. V.	albinizm (polimorfizm enzymów syntetyzujących melaninę ?)	rzadki — raki skóry bardzo częsty — raki skóry, czerniak
Odporność infekcyjna	?	bardzo częste (?): niektóre białaczki i chłoniaki; rak szyjki macicy, odbytu, niektóre raki skóry, rak wątroby (?)
B. Naprawa zmian premutacyjnych		
Naprawa DNA i chromosomów	<i>xeroderma pigmentosum</i> zespół Wernera zespół Blooma zespół Fanconiego <i>ataxia teleangiectasia</i> niektóre genodermatozy	homozygoty — rzadkie: białaczki, raki skóry i guzy centralnego układu nerwowego; heterozygoty — bardzo częste: nowotwory w różnych lokalizacjach narządowych w wieku dojrzłym

Prawdopodobieństwo utrwalenia się zmian mutacyjnych indukowanych przez karcynogeny fizyczne i chemiczne jest uwarunkowane dziedzicznie zdeteminowaną wydolnością mechanizmów enzymatycznej naprawy uszkodzonego DNA. Dowodem tego jest wielokrotnie zwiększona, wczesna zachorowalność na nowotwory złośliwe u homozygotycznych nosicieli różnych dziedzicznych defektów genów kontrolujących te procesy. Znacznie częstsze w populacji, heterozygotyczne, klinicznie niewykrywalne nosicielstwo defektów tych genów, warunkuje bardziej umiarkowane, kilkakrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na różne nowotwory złośliwe w wieku dojrzłym (KNIGHT i współaut. 1993). Szacuje się na przykład, że heterozygotyczne nosicielstwo genu *ataxia teleangiectasia* występujące w populacji z częstością 1%–2% warunkuje około 9% zachorowań na raka sutka; ponadto nosiciele tego genu są obciążeni kilkakrotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania na inne nowotwory narządów wewnętrznych (SWIFT i współaut. 1991). Różne dziedzicznie uwarunkowane defekty przejawiające się upośledzoną naprawą uszkodzeń chromosomów po napromienianiu komórek poza ustrojem występują w populacji z częstością około 25%, a ich nosicielstwo warunkuje kilkakrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe (KNIGHT i współaut. 1993). Podobne współzależności stwierdzono w badaniach,

w których analizowano częstość uszkodzeń chromosomalnych po ekspozycji limfocytów na standardowe stężenia mutagennego leku przeciwnowotworowego — bleomycyny; liczbę uszkodzeń chromatydowych przekraczającą 0,80 na jedną metafazę stwierdzono u około 12% zdrowych dawców i aż u około 50% chorych na nowotwory złośliwe jamy ustnej, gardła i krtani, płuca i jelita grubego (HSU i współaut. 1989).

Scharakteryzowane wyżej różne typy predyspozycji dziedzicznych — zwłaszcza uwarunkowanych dziedzicznym polimorfizmem enzymów kontrolujących przemiany różnych karcynogenów chemicznych i heterozygotycznym nosicielstwem defektów genów kontrolujących naprawę uszkodzonego DNA — ze względu na częstość występowania — wpływają w sposób istotny, chociaż obecnie jeszcze trudno wymierny na zachorowalność na nowotwory złośliwe uwarunkowane ekspozycją na różne egzogenne czynniki rakotwórcze, szczególnie w młodych grupach wieku; w tym zwłaszcza raki płuca, jamy ustnej, krtani, pęcherza moczowego i wątroby. Szereg danych sugeruje również, że ten sam typ predyspozycji odgrywa istotną rolę w zachorowalności na nowotwory — w tym zwłaszcza przewodu pokarmowego i sutka — w których inicjacji istotną rolę mogą odgrywać karcynogeny endogenne, powstające odpowiednio w przebiegu trawienia i w przemianach hormonów sterydowych. Generalnie, badania nad predyspozycjami omówionymi powyżej sugerują, że nawet w warunkach długotrwałych ekspozycji na silne karcynogeny, nowotwory złośliwe rozwijają się przede wszystkim i najwcześniej u nosicieli cech dziedzicznych warunkujących zwiększoną wrażliwość na ich działanie.

W tabeli 2 zestawiono predyspozycje uwarunkowane dziedzicznymi defektami genów, których mutacje pozostają w bezpośrednim związku przyczynowym z nowotworowym przekształceniem komórek. Do pełnej ekspresji „fenotypu nowotworowego” przejawiającego się zdolnością do nieograniczonego namnażania się komórek, naciekania i niszczenia przez nie normalnych struktur tkankowych oraz ich zasiedlaniem się i namnażaniem w lokalizacjach odległych, w większości tkanek dochodzi dopiero wskutek sekwencji mutacji w kilku onkogenach i genach supresji wzrostu nowotworowego (anty-onkogenach). Wśród dziedzicznych mutacji genów współwarunkujących ten fenotyp, stanowiących podłoże silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów, zlokalizowanych i scharakteryzowanych dotychczas, przeważają heterozygotyczne defekty anty-onkogenów, z których większość przejawia się rodzinnym występowaniem nowotworów wieku dziecięcego (KNUDSON 1993, KINZLER i VOGELSTEIN 1993). Ekspresja defektu na poziomie komórki jest uwarunkowana wypadnięciem funkcji obu alleli anty-onkogenu; jest prawdopodobne, że u nosicieli mutacji dziedzicznych do utraty normalnego allelu dochodzi wskutek rekombinacji somatycznej (wymiany fragmentów pomiędzy homologicznymi chromosomami w czasie mitozy). Z nowszych badań wynika, że nosiciele większości dziedzicznych defektów anty-onkogenów warunkujących rodzinne zachorowania na nowotwory wieku dziecięcego są w późniejszym wieku obciążeni ryzykiem zachorowania także na niektóre inne nowotwory złośliwe. Wynika to z faktu, że defekty jednego i tego samego anty-onkogenu mogą stanowić ogniwa w szlakach mutacyjnych prowadzących do rozwoju nowotworów w różnych lokalizacjach.

Tabela 2

Wpływ różnych grup genów na przebieg karcynogenezy

II. Dziedziczne defekty genów warunkujące bezpośrednio nowotworowe przekształcenie komórek

Funkcja genów	Predyspozycje dziedziczne (geny)	Częstość w populacji — najczęstsze nowotwory
Antyonkogeny (regulacja transkrypcji genów cyklu komórkowego, naprawy DNA i/lub apoptozy; regulacja adhezji; inne)	retinoblastoma (<i>RB-1</i>) guz Wilms'a (<i>WT-1</i>) zespół Beckwith-Wiedemana zespół v. Hippel-Lindau (<i>VHL</i>) neurofibromatosis 1 (<i>NF-1</i>) neurofibromatosis 2 (<i>NF-2</i>) polipowatość jelit (<i>APC</i>) zespół Li-Fraumeni (<i>TP53</i>) „Multiple endocrine neoplasia” — typ 2 (<i>RET</i>)	rzadkie: retinoblastoma, osteosarcoma, różne lokalizacje u dorosłych nosicieli nephroblastoma hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma rak nerki neurofibroma schwannoma, meningioma rak jelita grubego, rzadziej w innych lokalizacjach białaczki, mięsaki, guzy centralnego układu nerwowego, rak sutka rak tarczycy, pheochromocytoma
Onkogeny (transdukcja sygnałów)	polimorfizm <i>H-RAS</i>	częste: raki płuca, jelita grubego, pęcherza, (inne ?)
Geny „mutatory” (naprawa pomyłek w replikacji DNA)	zespół Lynch I i II (<i>H MSH 2</i> ; <i>H MLH 1</i> ; <i>H PMS 1</i> ; <i>H PMS 2</i>)	częste: rak jelita grubego, raki żołądka, trzonu macicy, układu moczowego, jajnika i inne

Podłożem umiarkowanie zwiększonego ryzyka zachorowania na różne nowotwory złośliwe może być również dziedziczny polimorfizm w niekodujących sekwencjach onkogenów. Dotychczas nie zidentyfikowano natomiast dziedzicznych defektów onkogenów, z mutacjami zlokalizowanymi w miejscach genowych, w których są one znajdowane w guzach nowotworowych. Być może wynika to stąd, że mutacje tego typu są już w życiu płodowym letalne.

Obiecującym kierunkiem dalszych badań mogą być poszukiwania dziedzicznych zaburzeń regulacji funkcji onkogenów — zwłaszcza przejawiających się uruchomieniem mechanizmów promocji nowotworowej.

W tabeli 2 umiejscowiono również predyspozycje dziedziczne uwarunkowane niedawno odkrytymi defektami genów „mutatorów”, których funkcja polega na naprawie „pomyłek” w replikacji DNA. Skutkiem defektów tych genów jest zwiększone tempo mutacji w różnych genach komórkowych, w tym onkogenach i antyonkogenach (JESSUP i współaut. 1994). Działanie „mutatorowe” może być także uwarunkowane defektami innych genów niż wymienione w tabeli 2 w tej grupie. Niedawne badania dowodzą, na przykład, że antyonkogen TP 53 reguluje nie tylko procesy apoptozy, lecz także ekspresję genów kontrolujących procesy naprawy uszkodzonego DNA (MARX 1994). Jednym ze skutków dziedzicznych defektów genu *TP 53* — a być może również niektórych innych antyonkogenów — jest więc zapewne przyspieszona akumulacja zmian mutacyjnych w komórkach somatycznych.

Wyodrębnienie trzeciej grupy dziedzicznych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych (tabela 3), nazwanych „promocyjnymi” (STEFFEN 1993), znajduje uzasadnienie w ich związku przyczynowym z mechanizmami warunkującymi namnażanie się komórek — w części różnymi w poszczególnych tkankach i narządach — które jednocześnie warunkują rozplem komórek przekształconych nowotworowo.

Wpływ różnych grup genów na procesy karcynogenezy
III. Promocja nowotworów

Tabela 3

Funkcja genów	Predyspozycje dziedziczne	Częstość w populacji — najczęstsze nowotwory
Onkogeny (czynniki wzrostu i ich receptory)	hiperkeratoza dłoni i stóp (ERBB3)	rzadka — rak przełyku
Synteza hormonów lub ich receptorów	dysgeneza gonad rodzinne nowotwory hormonozależne (?) (BRCA 1 ?)	bardzo częste (?): guzy gonad, nowotwory hormonozależne (?)
Synteza cytokin i ich receptorów	polimorfizm TNF β polimorfizm IL-1 α wrodzone niedobory immunologiczne z hipogammaglobulinemią	białaczki, chłoniaki (inne ?) białaczki, chłoniaki, rak żołądka

Jednym z warunków umożliwiających rozplem takich komórek jest ekspresja na ich powierzchni receptorów dla czynników wzrostowych. W przypadku defektów dziedzicznych, polegających na zaburzeniach negatywnej regulacji funkcji genów, które kontrolują syntezę receptorów dla czynników wzrostowych, komórki w niektórych tkankach i narządach są w stanie stałej gotowości do odpowiedzi na te czynniki. Jednym z nielicznych dotąd przykładów dziedzicznych predyspozycji promocyjnych uwarunkowanych w ten sposób jest zespół rodzinnego rogowacenia dłoni i podeszew stóp, którego nosicielstwo wiąże się niemal ze 100-procentowym prawdopodobieństwem rozwoju raka przełyku.

Alternatywnie, podłożem predyspozycji promocyjnych może być dziedzicznie uwarunkowana „nadmierna” synteza czynników wzrostowych, w tym hormonów i cytokin. Dotychczas poznano predyspozycje tego typu w niektórych genetycznie uwarunkowanych zespołach zaburzeń funkcji układu immunologicznego, w których występuje zwiększona synteza cytokin. Efektem takich predyspozycji może być zarówno uruchomienie mechanizmów w autokrynnej stymulacji nowotworu (jeżeli rozwija się on z komórek zdolnych zarówno do ekspresji receptora, jak i syntezy odpowiedniego czynnika wzrostowego), jak i stymulacja parakrynną (jeżeli komórki, z których rozwija się nowotwór, mogą ujawniać receptor powierzchniowy lecz nie syntetyzują czynnika wzrostowego).

Poszukiwanie dalszych dziedzicznych predyspozycji promocyjnych, poza nowotworami rozwijającymi się z komórek, których wzrost jest uwarunkowany przez cytokiny, wydaje się być szczególnie obiecujące w badaniach nad uwarunkowaniami rozwoju nowotworów hormonozależnych.

Przedstawiona wyżej charakterystyka mechanizmów ekspresji różnych predyspozycji dziedzicznych w powiązaniu z kolejnymi fazami karcynogenezy tłu-

maczy między innymi dlaczego rozwój jednego i tego samego typu nowotworu może być uwarunkowany dziedzicznymi defektami różnych genów:

- podłożem predyspozycji do rozwoju raka sutka może być, na przykład, zarówno heterozygotyczne nosicielstwo genu *ataxia-teleangiectasia*, dziedziczny defekt antyjonkogenu TP 53, jak i — prawdopodobnie — defekty genów promocyjnych (STEFFEN 1994);
- silne dziedziczne predyspozycje do rozwoju raka jelita grubego mogą być uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami antyjonkogenu APC lub nosicielstwem genów „mutatorów”; równolegle — podłożem umiarkowanych predyspozycji do rozwoju tego nowotworu może być polimorfizm kilku genów metabolizujących lub neutralizujących niektóre karcynogeny (SMITH i współaut. 1994) a także — prawdopodobnie — upośledzona naprawa uszkodzeń chromatydowych (HSU i współaut. 1989).

POSTĘPY W LOKALIZOWANIU I MOLEKULARNYCH BADANIACH GENÓW SILNYCH PREDYSPOZYCJI DO ROZWOJU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH

Silne predyspozycje dziedziczne jako cechy dominujące są według szacunków opartych głównie o badania częstości rodzinnych skupień zachorowań przyczyną 5%–10% nowotworów łącznie we wszystkich grupach wieku. Powyższe szacunki są jednak prawdopodobnie zaniżone. Wiek, w którym dochodzi do ekspresji poszczególnych predyspozycji tego typu, jest różny; większość z nich ujawnia się jednak zachorowaniami wcześniejszymi niż u ludzi nie obciążonych.

Natura większości silnych predyspozycji ujawniających się wysokim ryzykiem zachorowania na jeden lub kilka nowotworów u ludzi dorosłych nie jest jeszcze znana. Rozwój molekularnych metod lokalizowania dziedzicznych defektów genowych w chromosomach znacznie ułatwił odnajdywanie i odczytywanie sekwencji nukleotydowych genów silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych, poznanie ich produktów oraz lokalizowanie i charakteryzowanie mutacji wewnątrzgenowych w badaniach rodzin obciążonych. Postęp w tych badaniach otwiera możliwości rozpoznawania takich predyspozycji przed ich ekspresją. Ma to ogromne znaczenie dla praktyki onkologicznej; ustalenie wysokiego indywidualnego ryzyka zachorowania zwiększa bowiem szanse wcześniejszego rozpoznawania i skuteczniejszego leczenia nowotworów u nosicieli predyspozycji i otwiera dla nich opcję ewentualnej terapii prewencyjnej.

Do końca lat osiemdziesiątych praktycznie jedyną metodą lokalizowania niektórych dziedzicznych defektów genowych warunkujących zachorowalność na nowotwory złośliwe — ograniczoną tylko do genów supresji wzrostu nowotworowego (antyjonogenu) — była niezwykle pracochłonna analiza delecji chromosomalnych, to jest częściowych ubytków chromatyny występujących w normalnych komórkach niewielkiego odsetka nosicieli takich defektów i lokalizowanie — na podstawie badania wielu probantów — wspólnego minimalnego ubytku występującego we wszystkich delecjach (HEIM i MITTELMAN 1987). Dzięki takim analizom zlokalizowano kilka genów silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów w wieku dziecięcym a także gen APC, którego defekt

warunkuje rozwój raka jelita grubego na podłożu polipowatości jelit u ludzi dorosłych.

Przełomowe znaczenie dla postępu w lokalizowaniu genów silnych predyspozycji nowotworowych miało umiejscowienie w chromosomach kilku setek polimorficznych sekwencji tak zwanego mikrosatelitarnego DNA. Polimorfizm tego DNA, przejawiający się różną liczbą następujących po sobie powtórzeń krótkich — zazwyczaj dwu nukleotydowych sekwencji, umożliwia ich wykorzystanie do pośredniego lokalizowania dziedzicznych mutacji w badaniach rodzinnych metodą analizy sprzężeń (linkage analysis) (WEBER i MAY 1989, WEISSENBACH i współaut. 1992). Powyższa metoda — w najkrótszym zarysie — polega na wykazaniu, że wszyscy lub przeważająca większość członków rodzin, u których rozwinął się nowotwór, dziedziczą konsekwentnie tylko jeden polimorficzny wariant (pochodzący od matki lub ojca) jednego z wielu markerów o znanej lokalizacji. Sprzężone dziedziczenie markera i cechy predyspozycji oznacza, że gen tej predyspozycji jest zlokalizowany w bliskim sąsiedztwie markera — ponieważ prawdopodobieństwo segregacji (niezależnego dziedziczenia) uwarunkowane wymianą fragmentów homologicznych chromosomów (crossing over) w przebiegu podziału meiotycznego genów bardzo blisko zlokalizowanych jest znikome. Metoda analizy sprzężeń genów z markerowymi sekwencjami mikrosatelitarnego DNA — aczkolwiek bardzo pracochłonna — zwłaszcza przy całkowitym braku danych sugerujących prawdopodobną lokalizację poszukiwanego defektu genowego (w takim przypadku jest konieczna analiza sprzężeń z kilku setkami sekwencji markerowych) umożliwiła w ostatnich dwóch latach odkrycie i zlokalizowanie genów „mutatorów” warunkujących rodzinne zachorowania na raki jelita grubego bez polipowatości (PELTOMÄKI i współaut. 1993) oraz uściślenie lokalizacji dwóch genów warunkujących większość wczesnych rodzinnych zachorowań na raka sutka — *BRCA 1* (MIKI i współaut. 1994, FEIDMAN i współaut. 1994) i *BRCA 2* (WOOSTER i współaut. 1994).

Ostatnio rysują się możliwości dalszego postępu w lokalizowaniu dziedzicznych defektów genowych związane zwłaszcza z metodą „genomic mismatch scanning” umożliwiającą przesiew genomu w całości — mniej pracochłonną, wymagającą jednak dopracowania pewnych rozwiązań technicznych. Zaletą tej metody jest między innymi możliwość jej wykorzystania do lokalizacji genów predyspozycji dziedzicznych o niskiej penetracji, to jest ujawniających się u względnie niewielkiego odsetka nosicieli (ALDHOUS 1994).

Przedstawiony powyżej postępowanie metod lokalizowania genów pozwala przyjąć, że w bliskiej przyszłości uda się umiejscowić i scharakteryzować geny większości silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów.

Najnowsze badania nad genami silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów — zwłaszcza raków jelita grubego i sutka — wnoszą szereg istotnych informacji o współzależnościach pomiędzy typami dziedzicznych mutacji a cechami zachorowalności u nosicieli.

Większość dziedzicznych predyspozycji do zachorowań na raki jelita grubego rozwijające się na podłożu kilku klinicznie odrębnych odmian rodzinnej polipowatości jelit, jest uwarunkowana mutacjami w obrębie antyjonkogenu APC, zlokalizowanego w ramieniu długim chromosomu 5 (5q21). Zarówno liczba, lokalizacja, jak i czas rozwoju polipów, jak też i wiek oraz wielkość ryzyka

zachorowania na raka jelita grubego i na nowotwory w innych lokalizacjach a także występowanie lub nieobecność niezłośliwych zmian pozajelitowych (na przykład cyst epidermoidalnych, kostniaków i guzów desmoidalnych) jest uwarunkowana lokalizacją mutacji w różnych eksonach genu *APC* (BISHOP i HALL 1994, HERRERA i współaut. 1994).

Przeważająca większość przypadków rodzinnego raka jelita grubego bez polipowatości, które według różnych oszacowań stanowią 4% do 17% zachorowań na ten nowotwór jest uwarunkowana dziedzicznymi mutacjami szczególnej klasy genów *MMR* (mismatch repair), których normalna funkcja polega na naprawie pomyłek w replikacji DNA. Skutkiem dziedzicznych defektów tych genów jest szybka akumulacja „przypadkowych” mutacji w różnych genach komórkowych, w tym w onkogenach i antyonkogenach z toru mutacyjnego prowadzącego do rozwoju raka jelita grubego (JESSUP i współaut. 1994). Dziedziczne mutacje defektu dwóch genów *MMR* — *HMSH 2* (lokalizacja 2p16) i *HMLH 1* (lokalizacja 3p21) warunkują odpowiednio 60% i 30% zachorowań rodzinnych na raka jelita grubego bez polipowatości; dwa dalsze geny — *HPMS 1* (2q31-33) i *HPMS 2* (7p22) warunkują prawdopodobnie pozostałe 10% zachorowań. Na podstawie analiz rodzinnych wyodrębniono co najmniej dwa dziedziczne zespoły, w których występuje rak jelita grubego bez polipowatości. W zespole Lynch I wysokie ryzyko zachorowania wśród nosicieli ogranicza się do jelita grubego. W zespole Lynch II występuje równolegle zwiększone ryzyko zachorowania między innymi na raki trzonu macicy, żołądka, jelita cienkiego, górnego odcinka układu moczowego i jajników. W obu tych zespołach występują jednak dziedziczne mutacje tych samych genów (BISHOP i HALL 1994, JESSUP i współaut. 1994).

Niedawno zlokalizowano dwa geny — *BRCA 1* (MIKI i współaut. 1994, FEIDMAN i współaut. 1994) i *BRCA 2* (WOOSTER i współaut. 1994), których defekty warunkują przeważającą większość wczesnych rodzinnych zachorowań na raka sutka i dość znaczną część rodzinnych zachorowań na raki jajników (tabela 4). Analizy mutacji genu *BRCA 1* — aczkolwiek dotychczas przeprowadzone tylko w 5-ciu rodzinach — dostarczają szeregu istotnych informacji charakteryzujących związki pomiędzy ich lokalizacją i charakterem a wiekiem zachorowania i bilateralnością raków sutka a także współwystępowaniem ryzyka zachorowania na raka jajnika (tabela 4). Badania te udokumentowały również, że niektóre nosicielki mutacji *BRCA 1* — warunkujących u innych kobiet obciążonych z tych samych rodzin wczesny rozwój raka sutka — nie zachorowały na ten nowotwór pomimo przekroczenia 80-tego roku życia (MIKI i współaut. 1994).

Równie interesujące są dane dotyczące spektrum nowotworów wśród nosicieli genu *BRCA 2*, w tym współwystępowanie w kilku rodzinach raków sutka i jajnika u kobiet i raków sutka u mężczyzn (WOOSTER 1994).

Dotychczasowe badania molekularne na razie niewielkiej liczby genów silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych w wieku dojrzałym dowodzą więc, że współzależności pomiędzy predyspozycjami wyodrębnionymi na podstawie badań rodzinnych a warunkującymi je defektami genowymi są bardziej złożone niż wcześniej przypuszczano:

— dziedziczne mutacje w różnych loci jednego i tego samego genu mogą warunkować predyspozycje dotąd traktowane jako odrębne;

— z drugiej strony, jeden typ rodzinnej predyspozycji może być także uwarunkowany dziedzicznymi mutacjami różnych genów.

Tabela 4

Dziedziczne defekty genu *BRCA 1*: typy mutacji i cechy fenotypu (na podstawie danych Y. Miki i współaut. 1994)

Typ mutacji	Cechy fenotypu
Typ „nonsense” substytut C → T kodon 1313	zachorowania na raka jajnika równie częste jak zachorowania na raka sutka względnie późny wiek zachorowania na raka sutka
Przesunięcie ramki odczytu delecja 11 par zasad kodon 24	rzadkie zachorowania na raka jajnika* wczesne zachorowania na raka sutka (koniec 3-ciej i początek 4-tej dekady życia)
Przesunięcie ramki odczytu insercja C kodon 1756	rzadkie zachorowania na raka jajnika* wczesne zachorowania na raka sutka (koniec 3-ciej i początek 4-tej dekady życia) bardzo częsty bilateralny rak sutka
Mutacja punktowa substyt. T → G kodon 1771	rzadkie zachorowania na raka jajnika* około 40% zachorowań na raka sutka po 50 roku życia (rozkład dwumodalny ?)
Mutacja nie znana (regulacyjna ?) brak transkryptu	rzadkie zachorowania na raka jajnika* wczesne zachorowania na raka sutka (koniec 3-ciej i początek 4-tej dekady życia)

*Proporcja w zachorowaniach na raka sutka i raka jajnika — w przybliżeniu jak 10 : 1

PERSPEKTYWY I UWARUNKOWANIA APLIKACJI WIEDZY O GENACH SILNYCH PREDYSPOZYCJI DO ROZWOJU NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH W PRAKTYCE ONKOLOGICZNEJ

Lokalizowanie i analizy sekwencji nukleotydowych genów silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych otwiera możliwości badania nosicielstwa ich defektów, chociaż w przypadku dużych genów, w których mutacje są zlokalizowane w różnych ich częściach, niezbędne będzie jeszcze pokonanie nierozwiązanych dotąd problemów technicznych. Badanie nosicielstwa dziedzicznych defektów w większych grupach chorych powinno między innymi umożliwić określenie rzeczywistego udziału poszczególnych typów predyspozycji w ogólnej zachorowalności na dany typ nowotworu. W tym kontekście warto wspomnieć, że w serii badań 45 chorych na raka sutka, bez ewidentnego obciążenia rodzinnego, aż u 4 zidentyfikowano dziedziczne defekty genu *BRCA 1* — mogłoby to sugerować, że wcześniejsze szacunki częstości tej predyspozycji były 2–4 krotnie zaniżone (FUTREAL i współaut. 1994).

W przypadkach ewidentnego lub tylko domniemanego obciążenia silnymi predyspozycjami badanie członków rodzin chorych, czy też ewentualne badania populacyjne, otwierają możliwości ograniczenia umieralności wśród nosicieli wysokiego ryzyka zachorowania poprzez wdrożenie metod umożliwiających najwcześniejsze wykrycie rozwijającego się nowotworu. Na przykład zestawione w tabeli 5 wskaźniki ryzyka zachorowania na raka sutka w funkcji wieku wśród kobiet w całej populacji i wśród nosicielek genu *BRCA 1*, wskazują w sposób

oczywisty na konieczność poddawania tych ostatnich badaniom mammograficznym już w trzeciej dekadzie życia (KNIGHT i współaut. 1993). Wczesne wdrożenie diagnostycznych metod endoskopowych i terapia prewencyjna doprowadziły już obecnie u nosicieli wysokiego dziedzicznego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego uwarunkowanego defektem anty-onkogenu APC do wydłużenia czasu ich życia (BISHOP i HALL 1994). Analogiczny program badań diagnostycznych może przynieść jeszcze lepsze efekty u nosicieli genów „mutatorów”, gdyż wyleczalność wcześniej wykrytych raków jelita grubego a także niektórych innych nowotworów szczególnie często występujących w zespole Lynch II jest względnie wysoka (LYNCH 1994). Nowe możliwości wczesnego rozpoznawania rozwoju nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie wynikają także z perspektyw wykorzystania do tego celu czułych metod wykrywania defektów onkogenów i anty-onkogenów — pojawiających się sekwencyjnie w kolejnych stadiach karcynogenezy — na przykład w wydalinach lub popłuczynach (MARKHAM i współaut. 1994).

Tabela 5

Skumulowane ryzyko zachorowania na raka sutka u nosicielek genu *BRCA 1* w zestawieniu z ryzykiem całej populacji kobiet (wg M-C. KING i współaut, 1993)

Wiek (rok życia)	Współczynnik ryzyka	
	Cała populacja	Nosicielki <i>BRCA 2</i> *
40	0,005	0,16
50	0,02	0,59
60	0,04	0,77
70	0,07	0,82
80	0,10	0,86

*W świetle nowszych danych ryzyko nosicielek *BRCA 1* w grupach do 50 roku życia może być znacznie wyższe niż podane w tabeli.

Obok wczesnego wykrywania, u nosicieli niektórych typów defektów dziedzicznych jest możliwa też opcja chirurgii prewencyjnej — na przykład usunięcie tkanki gruczołowej sutka, usunięcie jajników przed osiągnięciem wieku, gdy dochodzi do ekspresji defektu (BIESECKER i współaut. 1993, KING i współaut. 1993) a nawet usunięcie jelita grubego (BISHOP i HALL 1994, LYNCH 1994). Potwierdzenie nosicielstwa będzie w przyszłości stanowiło niezbędną przesłankę do rozważenia takiej opcji. Powyższe uwagi, zwłaszcza dotyczące perspektyw wcześniejszego wykrywania, odnoszą się także do nosicieli genów predyspozycji do rozwoju nowotworów w innych narządach — dotychczas nie zlokalizowanych.

Ogromne znaczenie dla praktyki lekarskiej ma pytanie dotyczące ewentualnych perspektyw zapobiegania ekspresji silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych w postępowaniu zachowawczym.

Punktem wyjścia do odpowiedzi na to pytanie może być szereg fragmentarycznych dotąd obserwacji sugerujących, że zachorowania u nosicieli niektórych przynajmniej silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów złośliwych są współ-uwarunkowane środowiskowo:

1. W innym miejscu wspomniano już, że niektóre nosicielki genu *BRCA 1*, i to z rodzin z wczesną ekspresją defektu, nie chorują nawet po przekroczeniu 80-tego roku życia (MIKI i współaut. 1994). Co więcej, przynajmniej w jednej dużej rodzinie wykazano obniżenie wieku zachorowań na dziedzicznie uwarunkowanego raka sutka wśród młodszych roczników kobiet; być może jest to uwarunkowane działaniem tego samego czynnika egzogenne, który powoduje, że w ostatnich dziesięcioleciach rośnie również zachorowalność na ten nowotwór w całej populacji kobiet. Znamienne, że w tych samych rodzinach nie zaobserwowano jednoczesnego obniżenia się wieku zachorowań na raka jajnika — uwarunkowanych tym samym defektem genowym (NAROD i współaut. 1993).

2. W spektrum nowotworów uwarunkowanych dziedzicznymi mutacjami genu *APC* obok raków jelita grubego występują także raki żołądka. Ryzyko zachorowania u nosicieli większości defektów tego genu na raki jelita grubego we wszystkich regionach świata sięga 100%; natomiast częstość zachorowania na raki żołądka jest proporcjonalna do zachorowalności na ten nowotwór w całej populacji danego regionu. Podobnie kształtuje się zachorowalność na raki żołądka u nosicieli w zespole Lynch II — jest ona bardzo wysoka w Japonii, pośrednia w niektórych krajach europejskich a niska w USA — odpowiada to częstości zachorowań na ten nowotwór w całej populacji w wymienionych krajach. Zwraca też uwagę zmiana spektrum zachorowań w pierwszej opisanej dużej rodzinie obciążonej zespołem Lynch II, w której zgromadzono dane dla 5-ciu kolejnych pokoleń. W pierwszym pokoleniu raki jelita grubego, żołądka i trzonu macicy występowały z jednakową częstością. W ostatnich dwóch pokoleniach przeważają raki jelita grubego; zachorowania na raki żołądka obniżyły się znacznie — zgodnie z tendencją spadkową w całej populacji — a zachorowań na raki trzonu macicy w ostatnim pokoleniu w ogóle nie obserwowano (UTSUNOMYA i współaut. 1994).

3. Na możliwości przynajmniej czasowego blokowania ekspresji genów silnych predyspozycji wskazują wyniki badań, w których postępowanie profilaktyczne ograniczające zachorowania „sporadyczne” na raka jelita grubego — w tym przypadku podawanie dużych ilości wapnia (strącającego czynniki rakotwórcze rozpuszczalne w tłuszczach) — hamowało wstępne fazy karcynogenezy — to jest zwiększoną proliferację i „odróżnicowanie” komórek w kryptach jelitowych — także u nosicieli rodzinnego wysokiego ryzyka zachorowania (LIPKIN i NEWMARK 1985, ROZEN i współaut. 1989).

Racjonalne podstawy ewentualnych metod postępowania zachowawczego, ograniczającego prawdopodobieństwo lub opóźniającego ekspresję silnych predyspozycji do rozwoju nowotworów, wynikną zapewne dopiero z badań funkcji poszczególnych genów takich predyspozycji — obecnie zaledwie zapoczątkowanych. Możliwości kontroli farmakologicznej wydają się rysować szczególnie obiecująco w przypadkach defektów uruchamiających mechanizmy promocyjne — na przykład terapia antyhormonalna — w nowotworach hormonozależnych, lub terapia przeciwzapalna gdy skutkiem dziedzicznego defektu genowego jest zwiększona synteza cytokin uruchamiających para- lub autokrynne mechanizmy promocyjne.

HEREDITARY FACTORS IN HUMAN CANCER

Summary

Recent progress in studies on hereditary cancer predispositions and on cancer genes has been reviewed. In particular, the following problems were discussed: 1, Limitations in recognizing carriers of the cancer predisposing genes in current clinical practice; 2, Epidemiological assessment of the contribution of heredity to the incidence of common types of cancers; 3, Mechanisms and diversity of hereditary predispositions to cancer; relationships to carcinogenesis — genetic control of carcinogen sensitivity, hereditary defects of genes involved in mutational pathways at the cellular level, tumor promotion genes; 4, Recent progress in chromosomal localization and molecular analysis of genes of common familial tumors; 5, Modes of expression of different intragenic mutations in carriers of hereditary defects of the *APC* and *BRCA 1* genes; 6, Environmental modification of the expression of hereditary gene defects strongly predisposing to some common types of cancers; 7, Impact of the recent progress in studies on cancer genes on clinical practice — evaluation of individual hereditary risk, prospects for reducing cancer mortality in carriers through early detection and for the development of preventive pharmacological treatments.

LITERATURA

- ALDHOUS P., 1994. *Fast track to disease genes*. Science 265, 2008-2010.
- BIESECKER B. B., BOEHNKE M., CALZONE K. i współaut. 1993. *Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer*. JAMA 269, 1970-1974.
- BISHOP D. T., HALL N. R. 1994. *The genetics of colorectal cancer*. Eur. J. Cancer 30A, 1946-1956.
- CANNON-ALBRIGHT L. A., BISHOP D. T., GOLDGAR C., SKOLNICK M. H. 1991. *Genetic predisposition to cancer*. [W:] *Important Advances in Oncology*. DE VITA V., HELLMAN S., ROSENBERG S. A. (red), J. B. Lippincott Comp., str. 39-55.
- CANNON-ALBRIGHT L. A., THOMAS A., GOLDGAR D. E. i współaut., 1994. *Familiality of cancer in Utah*. Cancer Res. 54, 2378-2385.
- COX R. 1994. *Human cancer predisposition and the implications for radiological protection*. Int. J. Radiat. Biol. 66, 643-647.
- FRIEDMAN L. S., OSTERMEYER E. A., LYNCH E. D. i współaut., 1994. *The search for BRCA 1*. Cancer. Res. 54, 6374-6382.
- FUTREAL P. A., LIU Q., SHATTUCK-EIDENS D. i współaut., 1994. *BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas*. 266, 120-122.
- GOLDGAR D. E., EASTON D. F., CANNON-ALBRIGHT L. A., SKOLNICK M. H. 1994. *Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands*. J. Natl. Cancer Inst. 86, 1600-1608.
- HEIM S., MITTELMAN F. 1987. *Cancer Cytogenetics*. 1987. Alan R. Liss, New York, 283-294.
- HERRERA L., O'RIORDAN B. G., CAMBRONERO E., 1994. *Familial adenomatous polyposis*. Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 3, 419-434.
- Hsu T. C., JOHNSTON D. A., CHERRY L. M. i współaut. 1989. *Sensitivity to genotoxic effects of bleomycin in humans: possible relationship to environmental carcinogenesis*. 1989. Int. J. Cancer 43, 403-409.
- JESSUP J. M., STEELE G., THOMAS P. T. i współaut., 1994. *Molecular biology of neoplastic transformation of the large bowel: Identification of two etiologic pathways*. Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 3, 449-477.
- KING M. C., ROWELL S., LOVE S. M., 1993. *Inherited breast and ovarian cancer: What are the risks? What are the choices?* JAMA 269, 1975-1980.
- KINZLER K. W., VOGELSTEIN B., 1993. *A gene for neurofibromatosis 2. (News and Views)*. Nature 363, 495-496.
- KNIGHT R. D., PARSHAD R., PRICE F. M. i współaut. 1993. *X-ray-induced chromatid damage in relation to DNA repair and cancer incidence in family members*. Int. J. Cancer 54, 589-593.
- KNUDSON A. G., 1993. *Antioncogenes and human cancer*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10914-10921.
- LIPKIN M., NEWMARK H., 1985. *Effect of added dietary calcium on colon epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colon cancer*. N. Engl. J. Med. 313, 1381-1384.

- LYNCH P. M., 1994. *Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 3, 479-499.
- MARKHAM A. F., COLETTA P. L., ROBINSON P. A. i współaut., 1994. *Screening for cancer predisposition*. Eur. J. Cancer 30A, 2015-2029.
- MARX J., 1994. *New link found between p53 and DNA repair (Research News)*. Science 266, 1321-1322.
- METTLIN C., CROGHAN I., NATARAJAN N., LANE W., 1990. *The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer*. Amer. J. Epidemiol. 131, 973-983.
- MIKI Y., SWENSEN J., SHATTUCK-EIDENS D. i współaut., 1994. *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1*. Science 266, 6671.
- NAROD S., LYNCH H., CONWAY T. i współaut., 1993. *Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA 1 mutation*. Lancet 341, 1101-1102.
- PELTOMÄKI P., AALTONEN L. A., SISTONEN P. i współaut., 1993. *Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer*. Science 260, 810-812.
- ROZEN P., FIREMAN Z., FINE N. i współaut., 1989. *Oral calcium suppresses increased rectal epithelial proliferation of persons at risk of colorectal cancer*. Gut 30, 650-655.
- SMITH C. A. D., SMITH G., WOLF C. R., 1994. *Genetic polymorphisms in xenobiotic metabolism*. Eur. J. Cancer 30A, 1921-1935.
- SØRENSEN T. I., NIELSEN G. G., ANDERSEN P. K. i współaut., 1988. *Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees*. N. Engl. J. Med. 318, 727-732.
- STEFFEN J., 1983. *Elementy etiopatogenezy nowotworów. II. Rola predyspozycji genetycznych i mechanizmów immunologicznych*. Nowotwory 33, 185-201.
- STEFFEN J., 1993. *Postępy w badaniach nad dziedzicznymi predyspozycjami do rozwoju nowotworów złośliwych*. Nowotwory 43, 279-297.
- STEFFEN J., 1994. *Postęp i problemy w badaniach dziedzicznych predyspozycji do rozwoju raka sutka*. Nowotwory 44, supl. II, 17-23.
- SWIFT M., MORRELL D., MASSEY R. B., CHASE C. I., 1991. *Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-teleangiectasia*. N. Engl. J. Med. 325, 1831-1836.
- UTSUNOMIYA J., TAMURA K., SHIRAKABE M. i współaut., 1994. *Hereditary gastric cancer*. Surg. Oncol. Clin. N. Amer. 3, 545-562.
- WEBER J. L., MAY P. E., 1989. *Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction*. Am. J. Hum. Genet. 44, 388-396.
- WEISSENBACH J., GYAPAY G., DIB C. i współaut., 1992. *A second-generation linkage map of the human genome*. Nature 359, 794-801.
- WOOSTER R., NEUHAUSE S. L., MANGION J. i współaut., 1994. *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q12-13*. Science 265, 2088-2090.