

## Piśmiennictwo

1. *Ekdawy A.T.N., Munton C.G.E.*: Iris transillumination defects and angle changes following posterior chamber lens implantation. *Eur. J. Implant Refract. Surg.* 5: 223-232 (1987). — 2. *Jacobi K.W., Hessemer V.*: Pigmentdispersionssyndrome nach Hinterkammerlinsen - Implantation. — 2. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation 213-217 (Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1989). — 3. *Khaw P.T., Chisholm I.H., Elkington A.R., Mc Gill J.I.*: Iris pigment loss and hyphema secondary to anteriorly tucked posterior chamber intraocular lens loops. *J. Cataract Refract. Surg.* 13: 453-454 (1987). — 4. *Palacz O., Krzystolik Z., Lubiński*

*W., Karczewicz D., Oszezyk U., Iwanicka E. i Palacz A.*: Wszczepy sztucznych soczewek przednio- i tylnokomorowych w materiale własnym (w druku). — 5. *Rochels R.*: Iris tuck - Phänomen durch Hinterkammerlinsen haptik als Ursache rezidivierender Vorderkammer-Glaskörperblutungen. 2. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Intraokularlinsen Implantation 218-220 (Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1989).

Praca wpłynęła: 12.11.1993

O. Palacz, A. Palacz i inni

**Survey of Ophthalmology** - Międzynarodowe Czasopismo Referatowe jest dwumiesięcznikiem drukującym przeglądy oraz prace poglądowe na temat najnowszych osiągnięć nauki i praktyki okulistycznej. Czasopismo jest wydawane w Bostonie (USA) i należy do jednego z najbardziej prestiżowych światowych czasopism okulistycznych.

Redakcja czasopisma wprowadziła ostatnio **możliwość rocznej prenumeraty po obniżonej cenie 30 USD** dla osób specjalizujących się w zakresie okulistyki; prenumerata dla pozostałych osób kosztuje 95 USD.

Osoby zainteresowane prenumeratą proszone są o pisemne zgłoszenia do prof. dr hab. Marka Prosta, członka międzynarodowego kolegium redakcyjnego Survey of Ophthalmology, II Klinika Okulistyki AM, ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin

Maciej R. Krawczyński, Anna Latos-Bieleńska i Krystyna Pecold  
**Genetyczne uwarunkowania siatkówczaka**  
 Genetic conditioning of retinoblastoma

**Summary.** The modern view for the mechanisms of retinoblastoma origination, based on the tumor suppressor genes theory, has been described in this work. The structure and function of the retinoblastoma gene and its protein product, with reference to the cell cycle, has been presented. On the ground of this data, possibilities of genetic molecular diagnostics and principles of competent genetic counselling have been described.

Hasła: siatkówczak, genetyka, poradnictwo genetyczne

Key words: retinoblastoma, genetics, genetic counselling

Retinoblastoma (siatkówczak) stanowi poważny problem dla okulistów dziecięcych, ze względu na występowanie dwóch form tego nowotworu: genetycznie uwarunkowanej oraz jej tzw. fenokopii. Rozróżnienie tych form jest niezmiernie istotne, ponieważ decyduje o wyborze postępowania diagnostycznego, o rokowaniu, a także o wysokości ryzyka genetycznego ponownego wystąpienia retinoblastoma w rodzinie. Z tych względów, rodziny, w których występuje retinoblastoma, powinny zostać objęte opieką zarówno okulisty, jak i genetyka, tym bardziej, że ostatnie lata przyniosły wyjaśnienie molekularnych mechanizmów powstawania retinoblastoma i obecnie jest możliwa diagnostyka tego nowotworu na poziomie DNA. W polskiej literaturze medycznej natomiast, tylko nieliczne publikacje poruszają problem uwarunkowań genetycznych retinoblastoma<sup>14,24</sup>, a tylko jedna z nich<sup>14</sup> obejmuje zagadnienia współczesnej genetyki molekularnej.

Celem poniższego opracowania jest przedstawienie zasad poradnictwa genetycznego, podstaw współczesnej etiopatogenezy i nowoczesnych metod diagnostyki genetycznej retinoblastoma.

#### Uwagi kliniczne i poradnictwo genetyczne

Przypadki retinoblastoma można, z praktycznego punktu widzenia, podzielić na sporadyczne (występujące w rodzinie po raz pierwszy) i rodzinne (tab.I). Wiado-

mo obecnie, że w każdym przypadku retinoblastoma do powstania nowotworu dochodzi na skutek wypadnięcia funkcji obu alleli genu przeciwnowotworowego, zlokalizowanego w chromosomie 13. Mechanizm powstania retinoblastoma omówiono szczegółowo w kolejnych podrozdziałach.

Przypadki sporadyczne są spowodowane przede wszystkim niedziedzicznymi mutacjami somatycznymi, dotyczącymi wyłącznie komórek siatkówki. Stanowią one około 60% wszystkich przypadków retinoblastoma. W takich sytuacjach empiryczne ryzyko wystąpienia retinoblastoma u rodzeństwa osoby chorej wynosi 1%<sup>5</sup>. Dla potomstwa osób chorych ryzyko to określano dotąd na 5-6%<sup>4,5</sup>, ale najnowsze dane brytyjskie, oparte na analizie prawie 1600 przypadków, wykazują, że jest ono znacznie niższe, rzędu 1%<sup>5</sup>. Choć ryzyko to jest niskie, to dzieci takie należy regularnie badać, aż do kilkunastu lat.

Inną przyczyną przypadków sporadycznych są tzw. "świeże mutacje germinalne", czyli sytuacje, w których choroba wywołana jest przez nowo powstałe mutacje w jednej z komórek rozrodczych (najczęściej w plemniku), z których rozwinął się dany osobnik. Stanowią one około 30% wszystkich przypadków retinoblastoma i są dziedziczne. Oznacza to, że przypadek taki może rozpoznać rodzinne występowanie choroby, jeśli patologiczny gen zostanie przekazany potomstwu. Ryzyko przekazania wynosi 50%. Dla rodzeństwa osoby chorej, empiryczne ryzyko wystąpienia retinoblastoma wynosi 2% dla przypadków obustronnych i 1% dla przypadków jednostronnych<sup>5</sup>.

Ostatnią, rzadką przyczyną przypadków sporadycznych są mutacje odziedziczone po pozornie zdrowych rodzicach, u których nie nastąpiła penetracja genu lub wystąpiło samoistne wyleczenie z pozostawieniem bliźny. Przypadki "spontanicznej regresji" obejmują też inne, łagodne formy ekspresji genu, do których zaliczane są: retinoma i retinocytoma. Pamiętać też należy, że

Z Zakładu Genetyki Klinicznej  
 Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu  
 Kierownik: dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska

Z Kliniki Okulistycznej AM w Poznaniu  
 Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Pecold

Reprint requests to:  
 Dr Maciej R. Krawczyński  
 ul. Dąbrowskiego 30B m. 15, 60-841 Poznań

Tabela I  
Klasyfikacja przypadków retinoblastoma

Wywód rodzinny	Uwarunkowania genetyczne	Udział procentowy	Ryzyko	Typ kliniczny
przypadki sporadyczne	niedziedziczne mutacje somatyczne	ok. 60%	- dla rodzeństwa 1% - dla potomstwa 1%	jednostronne i jednoogniskowe
	świeże mutacje germinalne (dziedziczne)	ok. 30%	- dla rodzeństwa: 1% w przypadkach jednostronnych 2% w przypadkach obustronnych - dla potomstwa 50%	obustronne lub jednostronne ale wieloogniskowe
	mutacje odziedziczone po pozornie zdrowym rodzicu	ok. 1%	- dla rodzeństwa 50% - dla potomstwa 50%	
przypadki rodzinne	mutacje odziedziczone po chorym przodku	ok. 10%	- dla rodzeństwa 50% - dla potomstwa 50%	

możliwa jest również manifestacja w postaci phtis bulbi<sup>1</sup>. Ryzyko wystąpienia retinoblastoma u rodzeństwa i potomstwa osób chorych wynosi w tej grupie 50%. Aby nie przeoczyć takich przypadków dziedzicznych, imitujących niedziedziczne, konieczne jest badanie dna oczu rodziców we wszystkich sporadycznych przypadkach retinoblastoma.

Przypadki rodzinne wreszcie, spowodowane otrzymaniem zmutowanego genu od chorego przodka, stanowią około 10% wszystkich przypadków retinoblastoma i dziedziczą się w sposób autosomalny dominujący z wysoką, 90% penetracją. I w tych przypadkach ryzyko posiadania patologicznego genu przez rodzeństwo i potomstwo osób chorych wynosi 50%. Jedno z doniesień<sup>17</sup> sugeruje, że ryzyko odziedziczenia patologicznego genu po chorym ojcu jest znacznie wyższe od spodziewanego ryzyka 1 : 1 i wynosić może nawet 9 : 2. Spowodowane ma to być bliżej nie określonym faworyzowaniem zmutowanego allelu genu. U dzieci chorych matek nie stwierdzono takiego zjawiska.

Klinicznie, retinoblastoma uwarunkowany przez niedziedziczne mutacje somatyczne jest zawsze jednostronny i jednoogniskowy. W przypadkach dziedzicznych natomiast (zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych), jest obustronny lub rzadziej jednostronny, ale wieloogniskowy (tab. I). Nie można jednak całkowicie wykluczyć możliwości istnienia dziedzicznych przypadków jednostronnych i jednoogniskowych.

### Mechanizm powstawania retinoblastoma

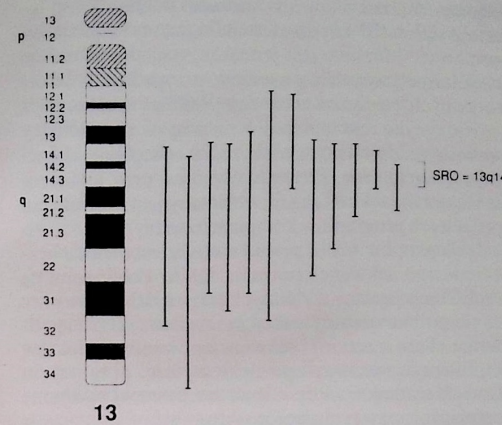
Na czym polega mechanizm powstawania nowotworów typu retinoblastoma? Na to pytanie odpowiada hipoteza genów przeciwnowotworowych (antyonkogenów) Knudsona<sup>12,13</sup>, oparta na tzw. dwuuderzeniowej teorii powstawania nowotworów.

W przypadkach dziedzicznych, pomimo mnogich ognisk, większość komórek siatkówki jest normalna,

choć wiadomo, że podobnie jak wszystkie komórki ciała, muszą mieć mutację odziedziczoną po rodzicach lub pochodzącą z komórek rozrodczych. Mutacja ta ma stanowić "I uderzenie" w kierunku nowotworzenia, obecnie już na etapie zygoty. Bardzo nieliczne komórki, które rozpoczęły nowotworzenie, musiały więc mieć co najmniej jeszcze jedno uszkodzenie genetyczne, które spowodowało ich klonalny rozrost. Ma ono być powodowane przez stosunkowo rzadkie "II uderzenie", które jest jednak na tyle częste, aby uszkodzić kilka (może jedna!) z milionów komórek siatkówki. Knudson zasugerował, że w jednej z komórek rozrodczych następuje inaktywacja jednego z alleli genu przeciwnowotworowego. Ponieważ drugi allel (z drugiego chromosomu danej pary) jest aktywny, więc obniżenie ilości produktu białkowego genu jest niegroźne. Drugie uderzenie, dotykające już komórek somatycznych (w tym przypadku siatkówki) inaktywuje drugi allel genu przeciwnowotworowego. Powoduje to utratę heterozygotyczności w danym locus i sprowadzenie do homo- lub hemizygotyczności dla pierwotnej mutacji<sup>23</sup>. Hipoteza ta prowadzi do paradoksu, że choć dziedziczenie tendencji do retinoblastoma ma charakter dominujący (wystarczy jeden zmutowany allel od rodzica), to mechanizm rozwoju guza z danej komórki jest recesywny, konieczne jest bowiem uszkodzenie obu alleli. Z tego powodu geny przeciwnowotworowe nazywane są też recesywnymi genami nowotworowymi, w przeciwieństwie do klasycznych onkogenów, które działają w komórce już pojedynczo, a więc w sposób dominujący. Sporadyczne przypadki niedziedziczne tłumaczone są przez dwie somatyczne mutacje obu alleli genu przeciwnowotworowego w jednej komórce siatkówki, bez obecności mutacji w komórkach rozrodczych.

Teorię tę potwierdziły współczesne badania cytogenetyczne i molekularne<sup>7</sup>. Przede wszystkim pomocne były tu przypadki dzieci, które oprócz retinoblastoma manifestowały wady wrodzone i niedorozwój umysłowy. U dzieci tych zidentyfikowano rozmaite delekcje in-

### Genetyczne uwarunkowania siatkówczaka



Ryc. 1. Schemat chromosomu 13 i przykłady delekcji skojarzonych z występowaniem retinoblastoma. SRO oznacza najmniejszy wspólny odcinek tych delekcji (13q14), w którym musi być zlokalizowany gen dla retinoblastoma

terstycjalne w obrębie ramienia długiego chromosomu 13. Regionem wspólnym dla wszystkich z nich jest prążek 13q14 (ryc. 1). W miejscu tym musi więc być zlokalizowany gen dla retinoblastoma. U tych unikalnych pacjentów z delekcjami, utrata jednego allelu genu spowodowana jest delecją chromosomową. Ponieważ objęła ona też wiele innych genów, stąd inne objawy.

Kolejną pomocą były rodziny obciążone retinoblastoma, u których wykonano analizę sprzężeń występowania tego guza z markerami DNA, zlokalizowanymi w tym samym regionie 13q14. Wiadomo było, że dotyczy to m.in. polimorficznego genu dla esterazy D. Badania te wykazały ich ścisłe sprzężenie, co potwierdziło, że przypadki z delecją i autosomalnie dominujące przypadki rodzinne spowodowane są przez brak tego samego genu.

Wreszcie badania genetyczne samych guzów typu retinoblastoma wykazały, że możliwe są różne drogi utraty drugiego allelu genu przeciwnowotworowego<sup>23</sup>. Są to: 1) nondysjunkcja i utrata chromosomu 13 w całości, 2) nondysjunkcja i reduplikacja chromosomu 13 z pierwotną mutacją, 3) rekombinacja mitotyczna (czyli przeniesienie odcinków pomiędzy chromosomami ho-

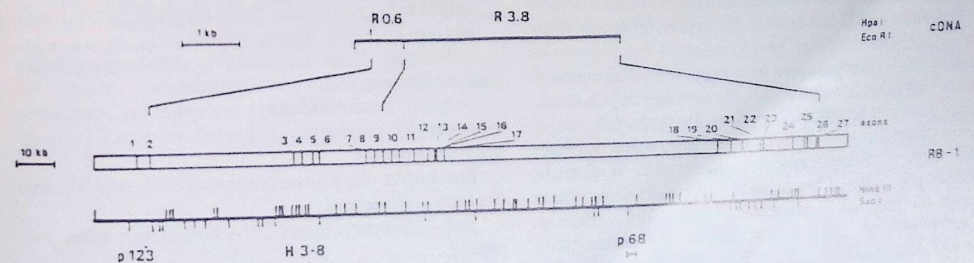
mologicznymi podczas mitozy), 4) konwersja genu, 5) delekcja genu (w całości lub częściowo, w obrębie tylko części egzonów), 6) mutacja punktowa (delekcja, tranzycja lub transwersja), która powoduje zmianę pojedynczego ami-nokwasu w produkcji białkowej, efekt zmiany ramy odczytu lub mutację nonsensowną. We wszystkich guzach jednak, stwierdzono brak prawidłowego genu przeciwnowotworowego i jego produktu białkowego.

### Gen RB-1 i jego produkt białkowy

Obecnie, gen przeciwnowotworowy dla retinoblastoma, nazywany też genem skłonności do retinoblastoma, a oznaczany symbolem RB-1, jest już dobrze poznany. Zlokalizowany jest na chromosomie 13 w regionie q14 i obejmuje około 200 kb (tysiący par zasad) genomowego DNA. Analiza sekwencji cDNA, otrzymanego przy pomocy odwrotnej transkryptazy na matrycy mRNA, wykazała, że gen składa się z 27 egzonów, o rozmiarach od 31bp (par zasad) do 1873bp oraz z 26 intronów, o rozmiarach od 80bp do 70500bp<sup>15</sup> (ryc. 2).

Pozycje egzonów zmapowano, określono wiele miejsc rozpoznawanych przez endonukleazy restrykcyjne i wreszcie podano sekwencje poszczególnych części genu. Struktura RB-1 wydaje się być dość specyficzna, gdyż stwierdzono brak elementu regulacyjnego, określanego jako enhancer, a w obrębie promotora brak składnika nazywanego sekwencją TATA (TATA-box). Wystarczający jest mały promotor (około 70bp), składający się z wielu prostych powtórzeń zasad<sup>10</sup>. Transkrypcja genu rozpoczyna się jednocześnie w wielu punktach z dużą ilością zasad G + C (guaniny i cytozyny). Na transkrypt składa się 4,7kb mRNA.

Produkt białkowy genu RB-1, określane jako p105-RB, ma masę cząsteczkową 105kD i zbudowany jest z 928 aminokwasów<sup>2</sup>. Czas jego biologicznego półtrwania wynosi około 10 godzin<sup>16</sup>. Jest to jawdora fosfoproteina, wiążąca się z DNA, działająca jako inhibitor proliferacji. Ulega na ekspresji w wielu tkankach, a nie tylko w siatkówce, i jego brak może odpowiadać również za inne nowotwory: zwłaszcza osteosarcoma, ale też drobno- i wieloogniskowy rak płuca, rak sutka czy rak pęcherza<sup>2</sup>. Związane jest z tym znaczne podwyższenie ryzyka wystąpienia tych nowotworów u osób z dziedziczną formą retinoblastoma (dla osteosarcoma 230-500 razy). Protei-



Ryc. 2. Schemat genu RB-1 i jego cDNA (patrz tekst). Cyframi 1-27 oznaczono egzony. Poniżej przed- i twóco miejsca rozpoznawane dla dwóch enzymów restrykcyjnych: Hind III i Sac I

na ta syntetyzowana jest przez cały cykl komórkowy, również w prawidłowych, aktywnie dzielących się komórkach. Za jej aktywność odpowiadać więc muszą zmiany zachodzące w sposób specyficzny i odwracalny w poszczególnych fazach cyklu komórkowego<sup>2</sup>.

W rzeczywistości związane jest to z cyklicznym mechanizmem "fosforylacja-defosforylacja", zachodzącym podczas proliferacji i różnicowania komórki. W fazach G0 i G1 jedyną wykrywalną formą jest białko niefosforylowane, podczas, gdy w fazach S i G2/M wykrywane są rozmaite, w różnym stopniu fosforylowane formy p105-RB. Wynika z tego, że fosforylacja inaktywuje jego funkcję i pozwala normalnej komórce na podział. Wiadomo też, że p105-RB tworzy kompleksy z białkami regulującymi transkrypcję (E2F, DRTF1) oraz z DNA, co potwierdza jego charakter jako czynnika transkrypcyjnego<sup>20</sup>.

Obecnie sugeruje się też, że w dalszych etapach rozwoju guza typu retinoblastoma uczestniczyć mogą inne geny z chromosomów pary 1 i 6 oraz onkogen N-myc<sup>6</sup>. Szczególnie często stwierdza się nieprawidłowość cytogenetyczną polegającą na inwersji ramienia krótkiego chromosomu pary 6 [(6p)].

### Diagnostyka genetyczna mutacji genu RB-1

Po rozpoznaniu struktury genu nastąpił okres identyfikacji rodzaju, wielkości i położenia mutacji odpowiedzialnych za rozwój retinoblastoma. Świeże mutacje germinalne, prowadzące do dziedzicznej formy retinoblastoma, można łatwo odróżnić od mutacji somatycznych (nie dziedzicznych), poprzez porównawczą analizę DNA z guza i normalnych tkanek somatycznych danego pacjenta (najczęściej krwi). Mutacja somatyczna obecna jest tylko w materiale z guza zaś mutacja germinalna we wszystkich komórkach ciała.

Wielkość mutacji jest rozmaita: od mutacji punktowych, przez delecje lub duplikacje kilku czy kilkadziesiąt bp, do delecji kilku egzonów, całego genu lub nawet regionu 13q14.

W genetycznej identyfikacji mutacji obowiązują określona strategia diagnostyczna. U wszystkich pacjentów z retinoblastoma należałoby rozpocząć od technik cytogenetycznych o wysokiej rozdzielczości (analiza chromosomów prometafazowych, HRBT), gdyż u części z nich już one pozwalają na zdiagnozowanie delecji regionu 13q14. Większość mutacji jednak, wymaga stosowania technik genetyki molekularnej.

Pierwszą z nich jest analiza DNA tzw. techniką Southern (Southern blotting). Jest to technika bezpośredniej analizy DNA, pozwalająca na wykrycie dużych mutacji genowych lub mutacji małych, ale powodujących utworzenie nowych lub likwidację dotychczasowych miejsc cięcia przez enzymy restrykcyjne. Odpowiada to około 16% mutacji dziedzicznych genu RB-1<sup>11</sup>. Większość mutacji jest jednak zbyt subtelna i wymaga stosowania innych technik. Może to być analiza sprzężeń markerów DNA, najpierw w obrębie genu RB-1, a dla rodzin, które nie są "informatywne" dla tych markerów, dla odleglejszych loci tego regionu. Warunkiem zastosowania tej techniki jest występowanie minimum dwóch chorych w

rodzinie. Wykorzystuje ona zjawisko polimorfizmu ludzkiego DNA (RFLP, restriction fragments length polymorphism). Możliwe jest jednakże, napotkanie rodzin "nieinformatywnych", a nawet w przypadkach "informatywnych", technika ta nie daje 100% pewności, gdyż istnieje ryzyko rekombinacji (crossing-over) pomiędzy markerami. Jest ono tym większe, im odleglejszych loci dotyczy sprzężenie. Procent pewności, przy uwzględnieniu ryzyka rekombinacji, obliczany jest przy użyciu specjalnych programów komputerowych<sup>8,19,21</sup>.

Najlepszą i w 100% pewną metodą jest metoda bezpośredniego sekwencjonowania DNA. Polega ona na amplifikacji in vitro wybranych fragmentów genu przy użyciu polimerazy reakcji łańcuchowej (PCR, polymerase chain reaction) i sekwencjonowaniu produktów amplifikacji, nukleotyd po nukleotydzie, przy użyciu różnych technik<sup>9,22</sup>. Pozwala to na pewne i dokładne rozpoznanie nawet mutacji punktowych.

Powyższe metody pozwoliły na wykrycie rozmaitych typów i wielkości mutacji genu RB-1. Dotknięte nimi mogą być praktycznie wszystkie egzony, a czasem i introny. Najczęstsze mutacje dotyczą egzonów 13-17<sup>3</sup>. Istnieją też doniesienia<sup>18</sup>, że rodziny o niskiej penetracji retinoblastoma (z wieloma osobami zdrowymi, wieloma przypadkami guzów jednostronnych i obecnością spontanicznych wyleczeń), mają często mutacje punktowe w obrębie egzonu 20, prowadzące do zmiany pojedynczego aminokwasu lub mutacji nonsensownej.

Również w Polsce wykonywane są badania molekularne genu RB-1 - jak dotąd w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii w Szczecinie oraz w Zakładzie Genetyki Medycznej Instytutu Pediatrii AM w Krakowie.

Powyższe postępy genetyki nowotworów i genetyki molekularnej umożliwiają pełną i pewną diagnostykę przypadków izolowanych oraz, w razie potrzeby, diagnostykę prenatalną retinoblastoma.

### Słownik terminów genetycznych

**allel** - jedna z dwóch postaci genu w tym samym locus.

**crossing-over** - wymiana materiału genetycznego podczas mejozy, pomiędzy chromosomami homologicznymi (danej pary).

**delecja** - ubytek części materiału genetycznego.

**duplikacja** - podwojenie części materiału genetycznego.

**egzon** - kodujący fragment genu.

**enhancer** - element regulacyjny, położony w pobliżu genu, modulujący aktywność promotora.

**enzymy (endonukleazy) restrykcyjne** - enzymy, które tną DNA w miejscu swoistych sekwencji (w miejscu rozpoznania).

**fenokopia** - wywołane środowiskowo naśladowanie choroby genetycznej.

**gen** - sekwencja zasad DNA kodujących jeden polipeptyd.

**genom** - genetyczna struktura osobnika.

**hemizygota** - osobnik posiadający tylko jeden allel w danym locus.

**heterozygota** - osobnik z jednym normalnym i jednym zmutowanym allelem w danym locus na chromosomach danej pary

**homozygota** - osobnik z parą identycznych alleli w danym locus na chromosomach danej pary.

**intron** - niekodujący obszar genu.

**inwersja** - odwrócenie części materiału genetycznego o 180° w stosunku do sekwencji prawidłowej.

**konwersja genu** - modyfikacja jednego lub dwóch alleli przez inne.

**locus (loci)** - miejsce (miejsca) dokładnej lokalizacji genu na chromosomie.

**marker DNA** - fragment DNA, znany jako komplementarny do danego regionu chromosomu (genu lub jego okolicy).

**mutacja** - zmiana w materiale genetycznym.

**mutacja nonsensowna** - mutacja prowadząca do utworzenia kodonu terminalnego, kończącego transkrypcję.

**nondysjunkcja** - niemożność rozdzielenia się podczas anafazy dwóch członów pary chromosomów.

**penetracja** - część ekspresji danego genu wśród jego posiadaczy.

**promotor** - specyficzny region DNA, sąsiadujący z genem, kontrolujący rozpoczęcie transkrypcji genu.

**rekombinacja** - tworzenie nowych połączeń genów w komórce potomnej (najczęściej w wyniku crossing-over w trakcie mejozy).

**transkrypcja** - tworzenie mRNA z matrycy DNA.  
**transkrypt** - mRNA wytworzony w procesie transkrypcji.

**transwersja** - zastąpienie zasady purynowej przez pirymidynową lub odwrotnie, w danym miejscu łańcucha DNA.

**tranzycja** - zastąpienie zasady purynowej przez inną zasadę purynową, lub pirymidynowej przez inną pirymidynową, w danym miejscu łańcucha DNA.

### Piśmiennictwo

- Balmer A., Munier F., Gaillaud C.: Retinomes et ptisis bulbi: expression benigne du retinoblastome. *Klin. Mbl. Augenhk.* 200(5): 436-439 (1992).
- Buchkovich K., Duffy L.A., Harlow E.: The retinoblastoma protein is phosphorylated during specific phases of the cell cycle. *Cell* 58(6): 1097-1105 (1989).
- Canning S., Dryja T.P.: Short, direct repeats at the breakpoints of deletions of the retinoblastoma gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 5044-5048 (1989).
- Connor J.M., Ferguson-Smith M.A.: Podstawy genetyki medycznej. Rozdz. 15, str. 191 (PZWL, Warszawa 1991).
- Draper G.J., Sanders B.M., Brownbill P.A., Hawkins M.M.: Patterns of risk of hereditary retinoblastoma applications to genetic counselling. *Br. J. Cancer* 66(1): 211-219 (1992).
- Gallie B.L., Dunn J.M., Chan H.S., Hamel P.A., Phillips R.A.: The genetics of retinoblastoma. *Relevance to the patient. Pediatr. Clin. North Amer.* 38(2): 299-315 (1991).
- Gelehrter T.D., Collins F.S.: Principles of medical genetics. Rozdz. 10, str. 244-252 (Williams & Wilkins, Baltimore, USA 1990).
- Greger V., Kerst S., Messmer E., Höpping W., Passarge E., Horsthemke B.: Application of linkage analysis to genetic counselling in families with hereditary retinoblastoma. *J. Med. Genet.* 25: 217-221 (1988).
- Hogg A., Onadim Z., Baird P.N., Cowell J.K.: Detection of heterozygous mutations in the RB1 gene in retinoblastoma patients using single-strand conformation polymorphism analysis and polymerase chain reaction sequencing. *Oncogene* 7: 1445-1451 (1992).
- Hong F.D., Huang H.J., To H., Young L.J., Oro A., Bookstein R., Lee E.Y., Lee W.H.: Structure of human retinoblastoma gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(14): 5502-5506 (1989).
- Kloss K., Währisch P., Greger V., Messmer E., Fritze H., Höpping W., Passarge E., Horsthemke B.: Characterization of deletions at the retinoblastoma locus in patients with bilateral retinoblastoma. *Am. J. Med. Genet.* 39: 196-200 (1991).
- Knudson A.G.: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68: 820-823 (1971).
- Knudson A.G.: A two-mutation model for human cancer. *Adv. Viral. Oncol.* 7: 1-17 (1987).
- Kostyk E.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę siatkówczaka płodowego. *Przegl. Lek.* 48(11): 709-711 (1991).
- Mc Gee T.L., Yandell D.W., Dryja T.P.: Structure and partial genomic sequence of the human retinoblastoma susceptibility gene. *Gene* 80(1): 119-128 (1989).
- Mihara K., Cao X.R., Yen A., Chandler S., Driscoll B., Murphree A.L., T'Ang A., Fung Y.K.: Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of the human retinoblastoma gene product. *Science* 246 (4935): 1300-1303 (1989).
- Munier F., Spence M.A., Pescia G., Balmer A., Gaillaud C., Thonney F., van Melle G., Rutz H.P.: Paternal selection favoring mutant alleles of the retinoblastoma susceptibility gene. *Hum. Genet.* 89 (5): 508-512 (1992).
- Onadim Z., Hogg A., Baird P.N., Cowell J.K.: Oncogenic point mutations in exon 20 of the RB1 gene in families showing incomplete penetrance and mild expression of the retinoblastoma phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89(13): 6177-6181 (1992).
- Scheffer H., te Meerman G.J., Kruije Y.C., van den Berg A.H., Penninga D.P., Tan K.E., der Kinderen D.J., Buys C.H.: Linkage analysis of families with hereditary retinoblastoma: non-penetrance of mutation, revealed by combined use of markers within and flanking the RB1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 45(2): 252-260 (1989).
- Wagner S., Green M.R.: Retinoblastoma, a transcriptional tryst. *Nature* 352: 189-190 (1991).
- Wiggs J., Nordenskjöld M., Yandell D., Rapaport J., Grondin V., Janson M., Werelius B., Petersen R., Craft A., Riedel K., Liberfarb R., Walton D., Wilson W., Dryja T.P.: Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphism within the retinoblastoma gene. *N. Engl. J. Med.* 318: 151-157 (1988).
- Yandell D.W., Campbell T.A., Dayton S.H., Petersen R., Walton D., Little J.B., McCannie-Rosell A., Buckley E.G., Dryja T.P.: Oncogenic point mutations in the human retinoblastoma gene: their application to genetic counselling. *N. Engl. J. Med.* 321: 1689-1695 (1989).
- Zhu X., Dunn J.M., Goddard A.D., Squire J.A., Becker A., Phillips R.A., Gallie B.L.: Mechanisms of loss of heterozygosity in retinoblastoma. *Cytogenet. Cell. Genet.* 59(4): 248-252 (1992).
- Zygułska-Machowa H.: Guzy układu wzrokowego u dzieci. Część II - siatkówczak. *Klin. Oczn.* 90(7): 235-238 (1988).

Praca wpłynęła: 30.04.1993