



Rola mutacji w procesie nowotworzenia oraz w leczeniu nowotworów

Dr Jacek Połosak

ZKB Epigenetyki Człowieka

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN

Główne przyczyny powstawania nowotworów

- czynniki środowiskowe
 - czynniki fizyczne np. promieniowanie UV, promieniowanie X
 - czynniki chemiczne (kancerogeny) np. w dymie tytoniowym, źle przetworzonej lub źle przechowywanej żywności, metale ciężkie
 - czynniki biologiczne
 - wirusy (np. HBV, HCV, CMV, EBV)
 - bakterie np. *H. pylori*
 - toksyny pasożytów
 - Zaburzenia w poziomie hormonów
- przypadkowe mutacje somatyczne np. błędy w replikacji DNA
- dziedziczne mutacje ważnych szlaków komórkowych np. Rb, p53, APC, CDKN2A, BRCA1, BRCA2

Główne przyczyny powstawania nowotworów (2)

Other Internal Factors

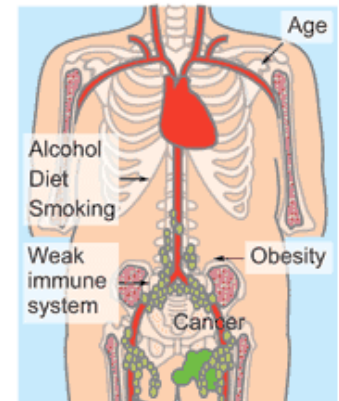
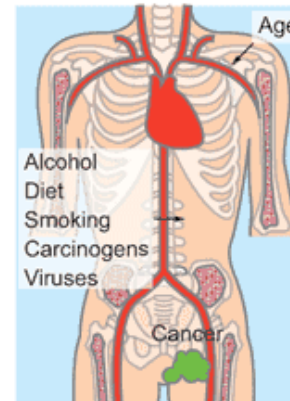
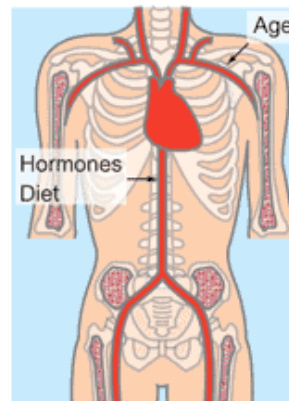


Cancer patient



- Mutated susceptibility genes
- Weak immune system
- Mutated detox enzymes
- Mutated repair genes
- Change in hormone levels

External Factors



TIME



Podstawowe typy nowotworów- nazewnictwo

- Generalnie nowotwory są nazywane w zależności od typu tkanki z której się wywodzą:
 - **Sarcoma (mięsaki):** nowotwory z tkanki łącznej
 - **Carcinoma (raki):** nowotwory wywodzące się z tkanki nabłonkowej
 - **Lymphoma (chłoniaki):** nowotwory wywodzące się z układu chłonnego
 - **Leukemia (białaczki):** nowotwory pochodzące z układu krwiotwórczego
 - **Glioma (glejaki):** nowotwory z komórek gleju w mózgu

Etapy kancerogenezy



Rozdział IX, Biologia molekularna w medycynie. red. J. Bal. zmodyfikowane

Rak jest następstwem swoistej mikroewolucji, która wynika z nabywania i akumulacji spontanicznych i/lub indukowania mutacji somatycznych w komórkach klonalnego rozrostu, czasami powstających na tle podatności dziedzicznej.

*Rozdział 3, Genetyka molekularna w chorobach wewnętrznych.
red. A. Ciechanowicz, F. Kokot*

Wspólne cechy nowotworów

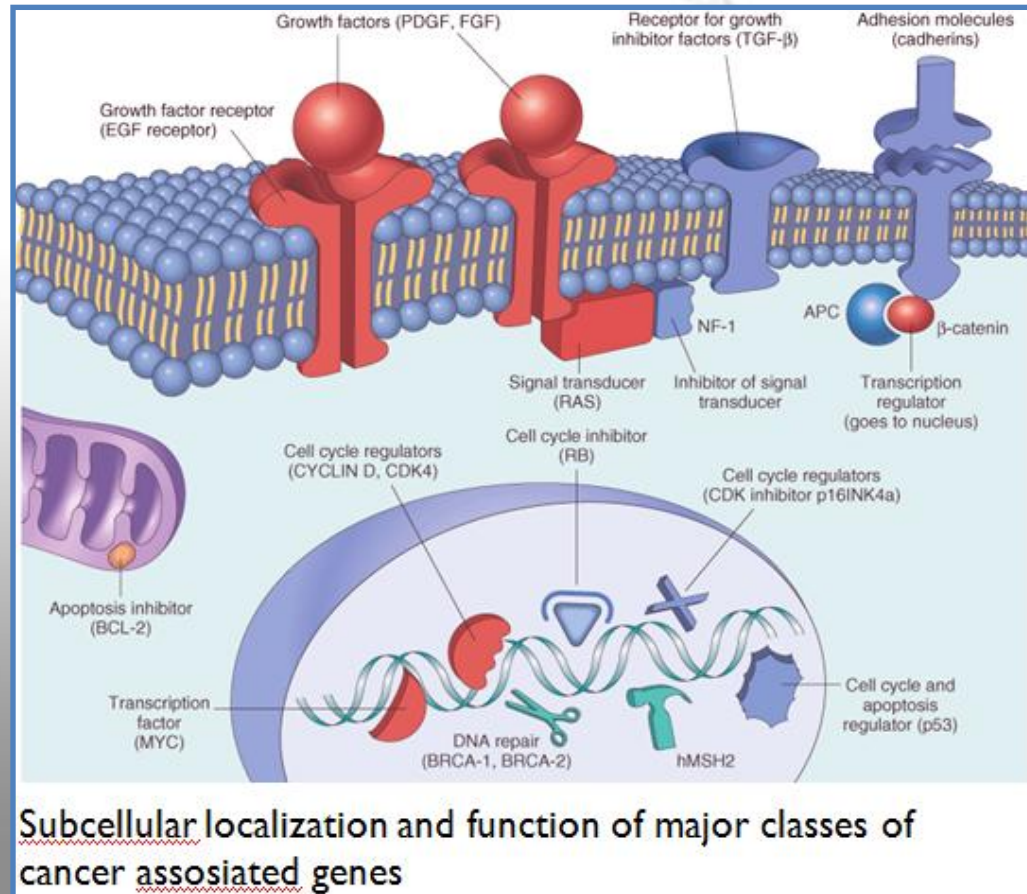
- uniezależnienie od egzogennych czynników wzrostowych
- utrata zdolności do rozpoznawania sygnałów antywzrostowych
- ominięcie apoptozy
- nabycie zdolności do nieograniczonej proliferacji (nieśmiertelność)
- nieprzerwana angiogeneza
- naciekanie tkanek (migracja) i zdolność do kolonizacji (inwazja)

Hanahan D, Weinberg R, Cell. 2000, Jan 7;100(1):57-70.

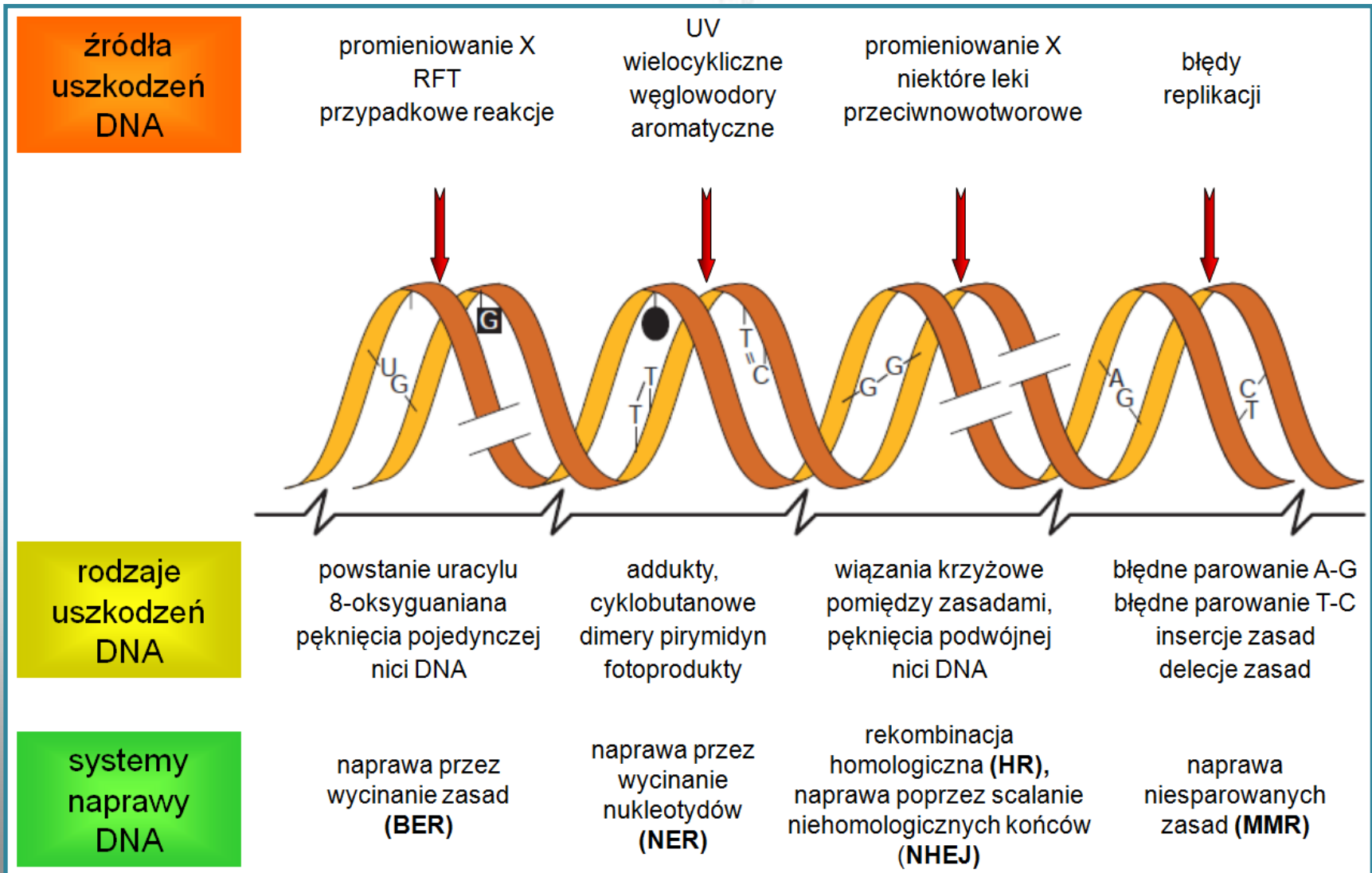
Większość tych zmian ma charakter ilościowy a nie jakościowy!

Mutacje genów w procesie kancerogenezy

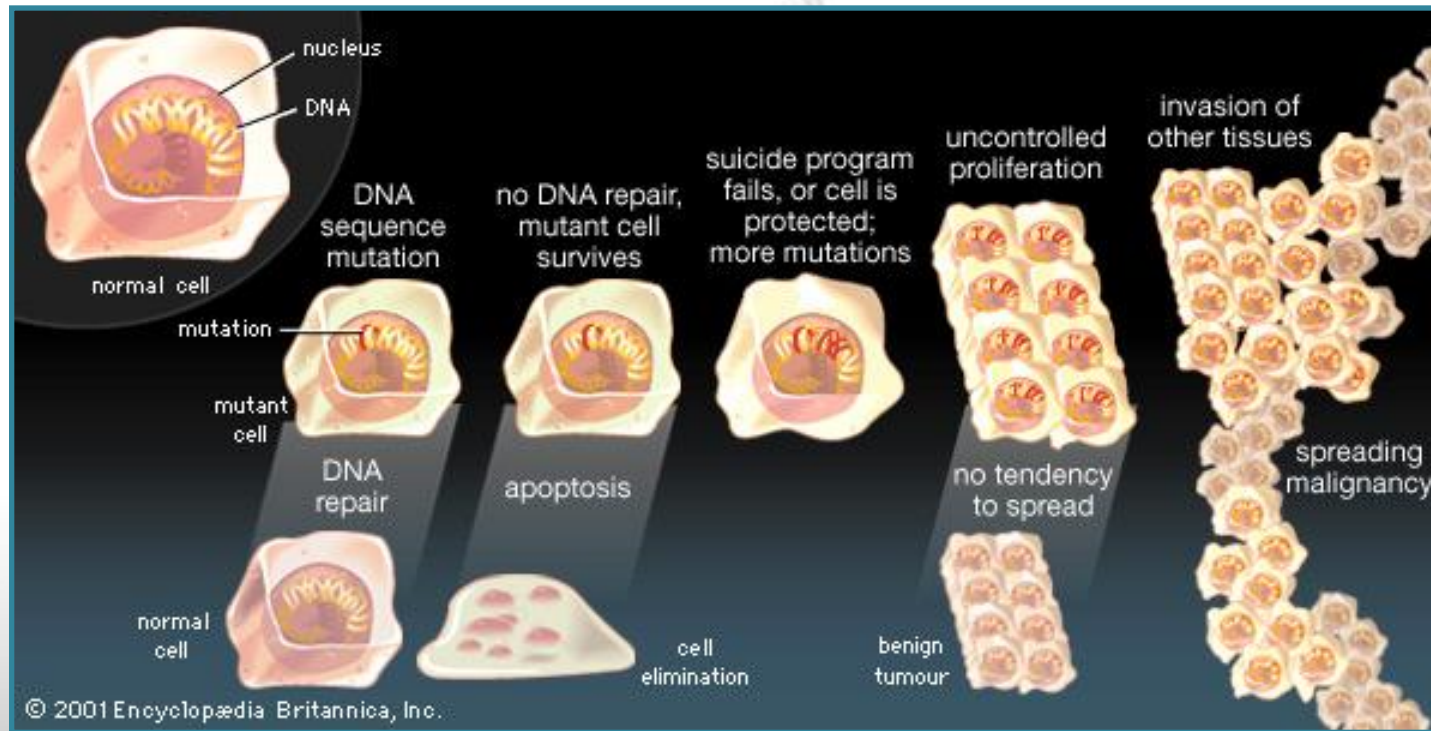
- uszkodzenie genów mutatorowych (naprawy DNA)
- aktywacja protoonkogenów
- uszkodzenie genów supresorowych



Systemy naprawy DNA



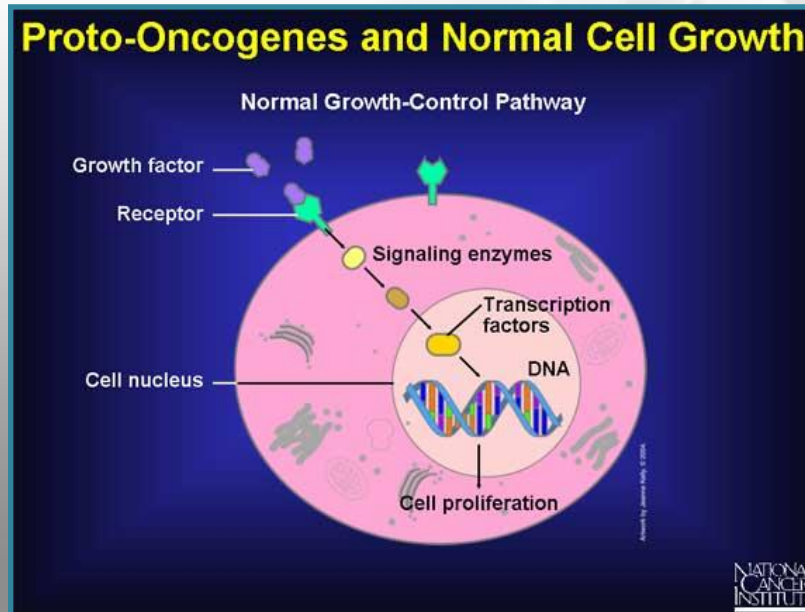
Zaburzenia naprawy DNA często prowadzą do nagromadzenia mutacji



- dobrym miernikiem zaburzeń naprawy DNA w komórkach jest badanie niestabilności mikrosatelitarnej
- mutacje dziedziczne niektórych genów MMR (*MSH1* i *MLH2*) odpowiadają za rozwój dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowatością

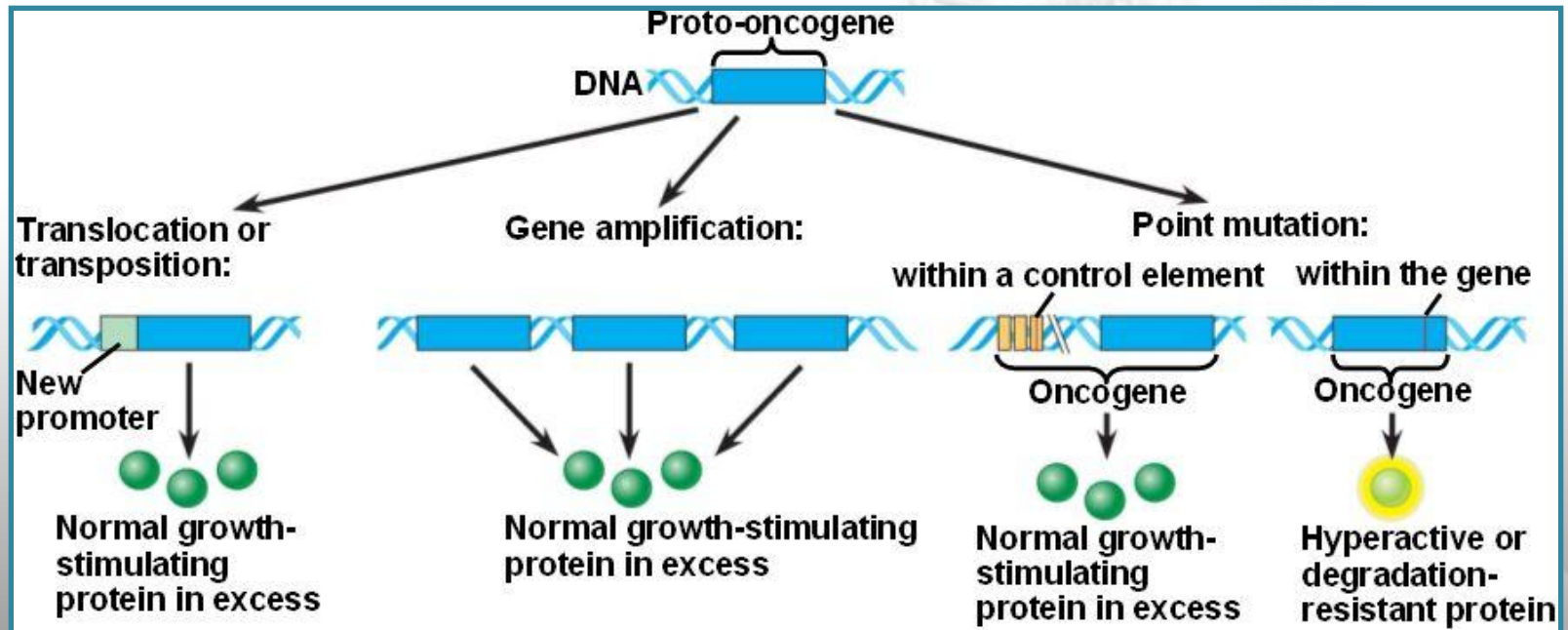
Rola protoonkogenów w fizjologii ...

- protoonkogeny to geny precyzyjnie sterujące wzrostem i różnicowaniem komórek kodujące:
 - białka regulatory cyklu komórkowego (czynniki wzrostu wraz ze swoistymi receptorami, niereceptorowe kinazy białkowe, czynniki transkrypcyjne) np. *ABL*, *EGFR2* (*HER2*), *VEGF*, *MYC*, *FOS*
 - białka uczestniczące w apoptozie np. *BCL-2*, *BAX*
 - inne białka kluczowe dla wzrostu i różnicowania w komórce np. kanały jonowe



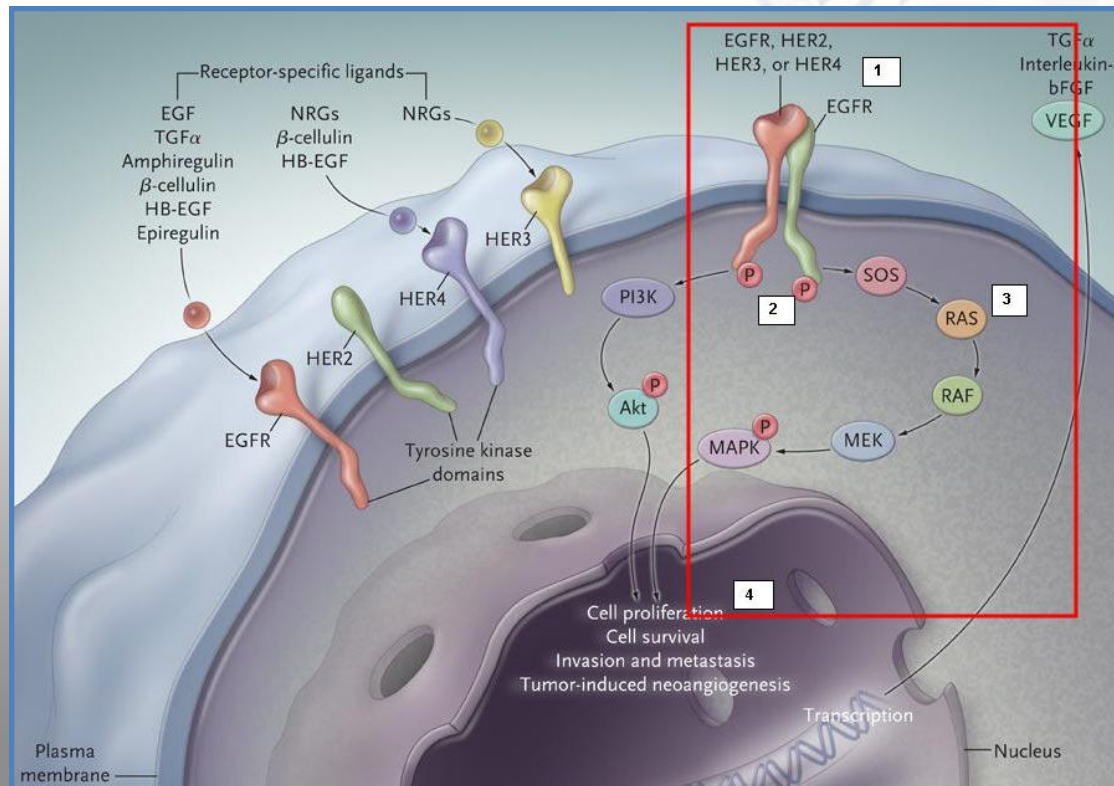
... i patologii

- uszkodzone (aktywowane) protoonkogeny stają się onkogenami stymulując komórkę do nieograniczonego wzrostu



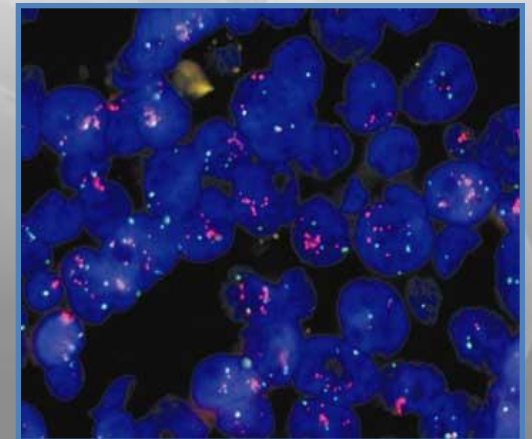
Białka z rodziny EGFR jako przykład protoonkogenów

- białka z rodziny EGFR są receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej
- należą do nich EGFR (HER1), HER2, HER3, HER4
- formą aktywną jest hetero lub homodimer



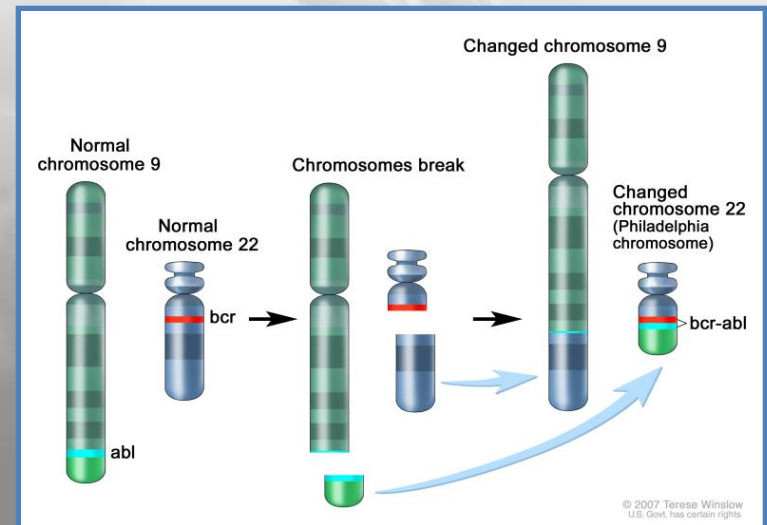
Zaburzenie HER2 w raku piersi

- w raku piersi gen kodujący receptor HER2 (*ERBB2*) ulega amplifikacji co prowadzi do nadekspresji HER2 (traktowanego teraz jako onkogen) i tworzeniu homodimerów
- ponieważ HER2 jest receptorem sierocym, homodimeryzacja powoduje samoaktywację receptora i stymulację podziałów
- chorzy z amplifikacją genu *ERBB2* mają gorsze rokowania
- w oparciu o powyższą wiedzę stworzono lek blokujący receptor HER2 (trastuzumab) rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, łączące się wybiórczo z receptorem



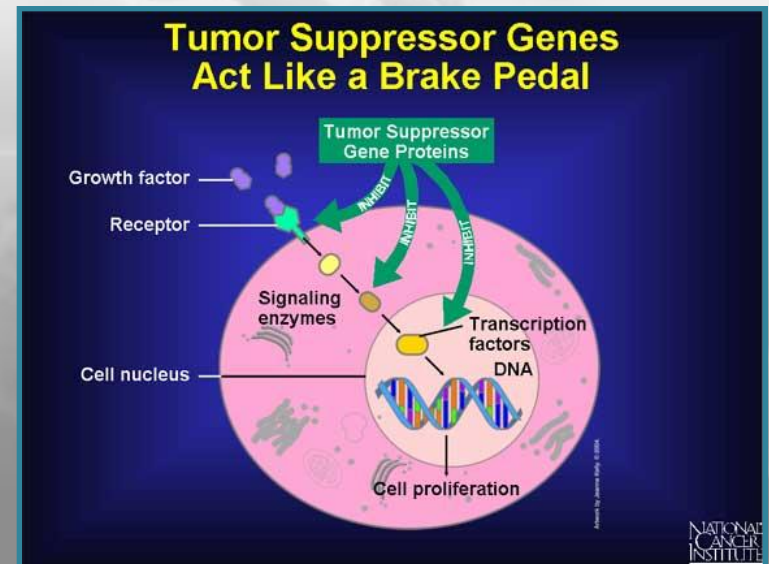
Gen fuzyjny *BCR-ABL*

- w wielu przewlekłych białaczkach szpikowych dochodzi do translokacji pomiędzy chromosomem 9 i 22 (t(9;22)(q34;q11) (powstaje tzw. chromosom Filadelfia)
- w jej wyniku ściśle kontrolowany protoonkogen *ABL* zostaje podłączony pod silny promotor *BCR*
- powstałe białko BCR-ABL (o aktywności kinazy tyrozynowej) stymuluje niekontrolowane podziały komórkowe, upośledza naprawę DNA i apoptozę
- istnieje lek (imatinib, Glivec® (Novartis)) będący inhibitorem m.in. fuzyjnego białka BCR-ABL



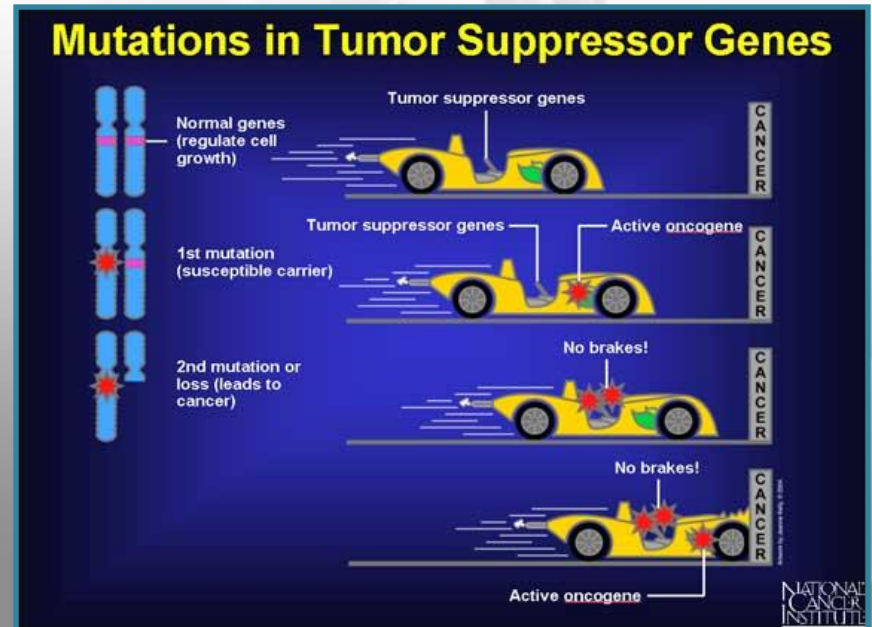
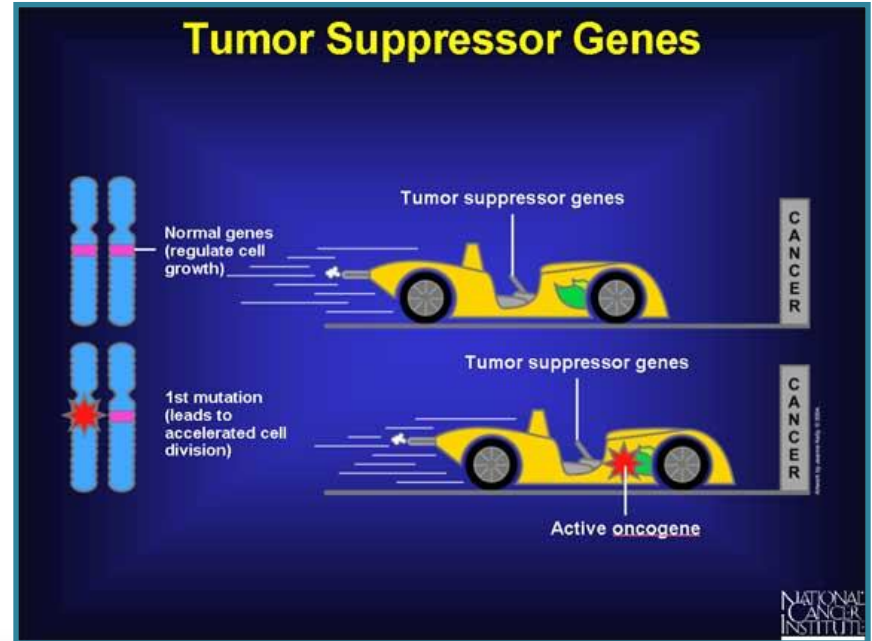
Geny supresorowe nowotworów

- zapewniają komórce prawidłową kontrolę cyklu komórkowego, różnicowania i migracji
- chronią przed transformacją nowotworową
- należą do nich np.
 - czynniki transkrypcyjne (TP53, RB1)
 - białka cytoszkieletu (APC, NF1)
 - aktywatory transkrypcji (BRCA1, BRCA2)
- uszkodzenie genów supresorowych sprzyja wymykaniu się komórek ze ścisłej kontroli podziałowej



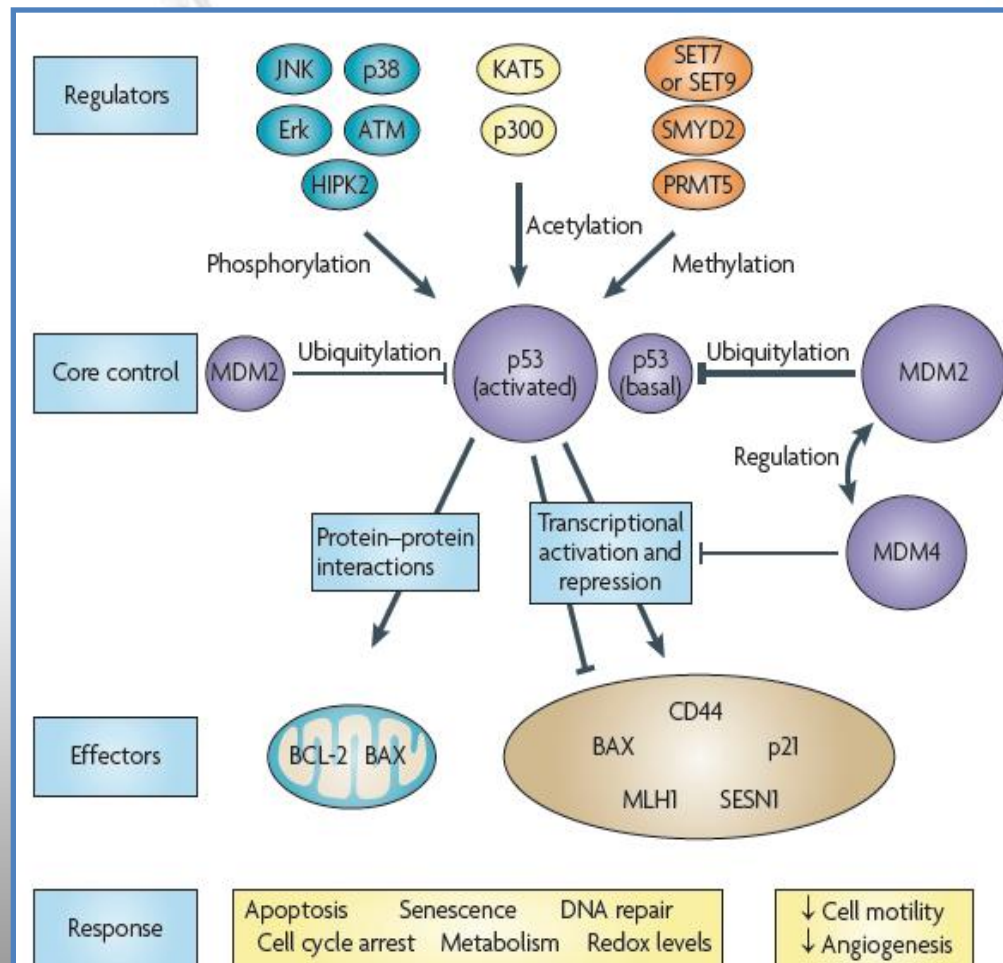
Hipoteza dwóch uderzeń ("two hits,,) Knudsona

- pierwsza kopia genu zostaje uszkodzona przez (najczęściej) mutacje punktową
- druga kopia genu ulega wyeliminowaniu przez dużą delecję obszaru w którym jest gen supresorowy
 - wiąże się to z pojęciem utraty heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*)
- klasycznym przykładem jest utrata funkcji genu *Rb1*



Białko p53- strażnik genomu

- biologicznie aktywna forma jest ufosforylowany homotetramer
- posiada aktywność czynnika transkrypcyjnego
- uczestniczy w zahamowaniu cyklu komórkowego po wykryciu uszkodzeń DNA
- w przypadku zbyt poważnych uszkodzeń kieruje komórkę na drogę apoptozy

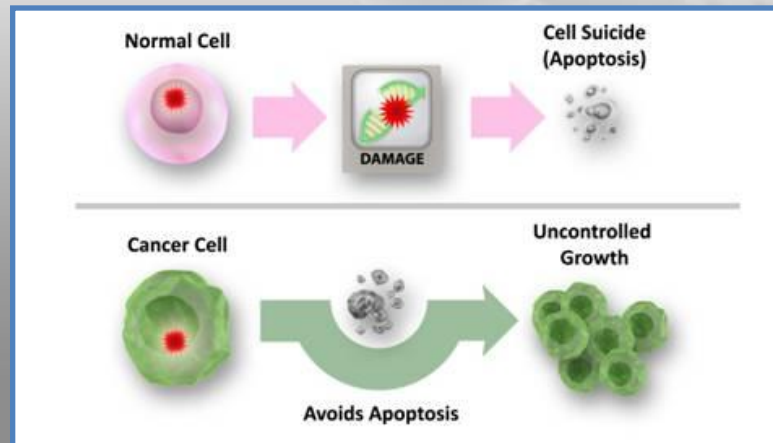


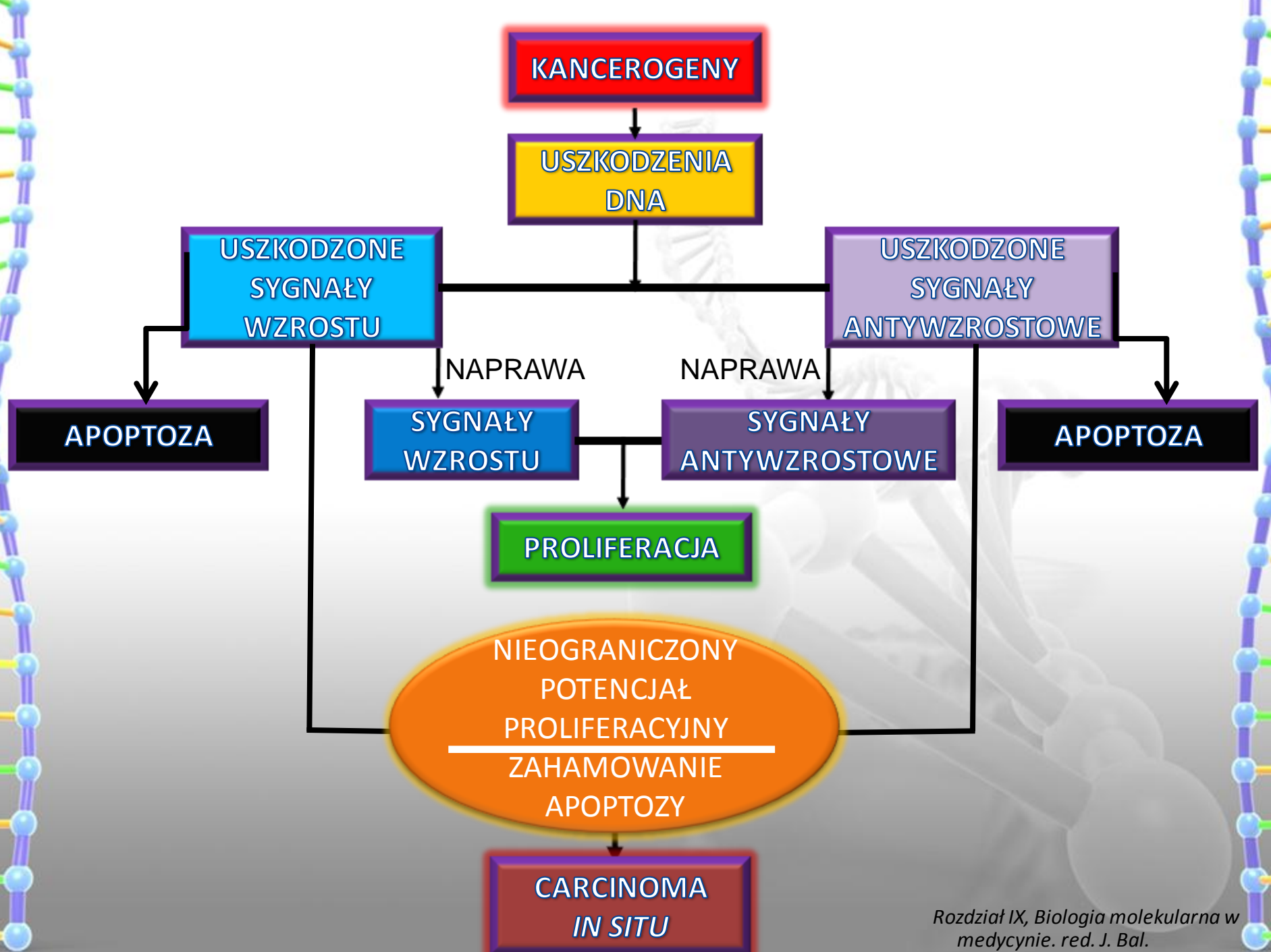
Zaburzenia p53 w nowotworach

- w wielu nowotworach (ponad 50%) dochodzi do upośledzenia funkcji p53
- mutacje p53 najczęściej prowadzą do utraty zdolności wiązania się z DNA, przez to p53 przestaje pełnić funkcje regulatora transkrypcji
- niektóre białka wirusowe (np. antygen T wirusa SV40, E6 HPV) wiążą się do domeny oligomeryzacyjnej prawidłowego p53. Powstały oligomer nie jest aktywny a dodatkowo zmniejsza to pulę p53 w komórce.
- konsekwencją powyższych jest przedwczesne zwolnienie bloku replikacyjnego, replikacja uszkodzonego DNA, nagromadzenie mutacji
- funkcja p53 może być też upośledzona przez mutacje białek regulujących jego aktywność np. nadekspresja MDM2 (glejaki, mięsaki tkanek miękkich i kości)

Zaburzenie procesu apoptozy a transformacja nowotworowa

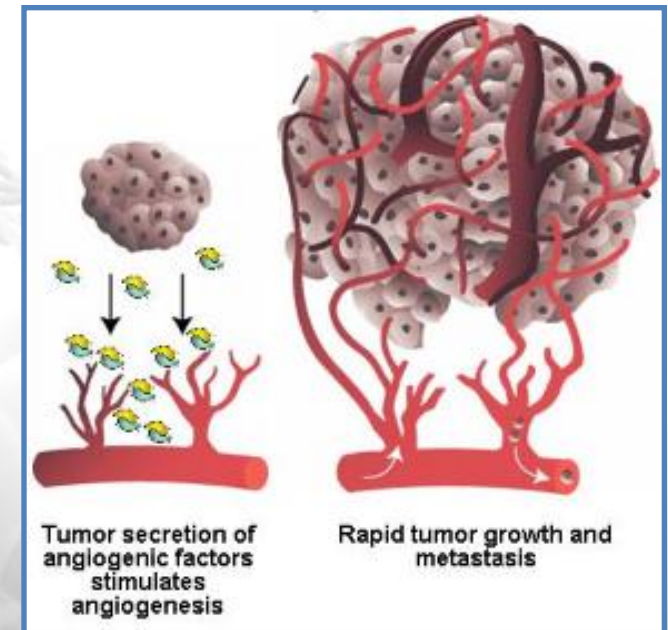
- zaburzenie szlaków białek z rodziny *BCL2* np. w wyniku dysfunkcji p53
 - proapoptotycznych np. *BAX*, *BAK*, *BOK*
 - antyapoptotycznych np. *BCL2*, *MCL1*, *CED9*
- nadekspresja białek będących inhibitorami apoptozy np. XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*)
- podawanie niektórych leków hamujących działanie onkogenów np. Herceptyna, Gleevec przywraca apoptozę komórek nowotworowych





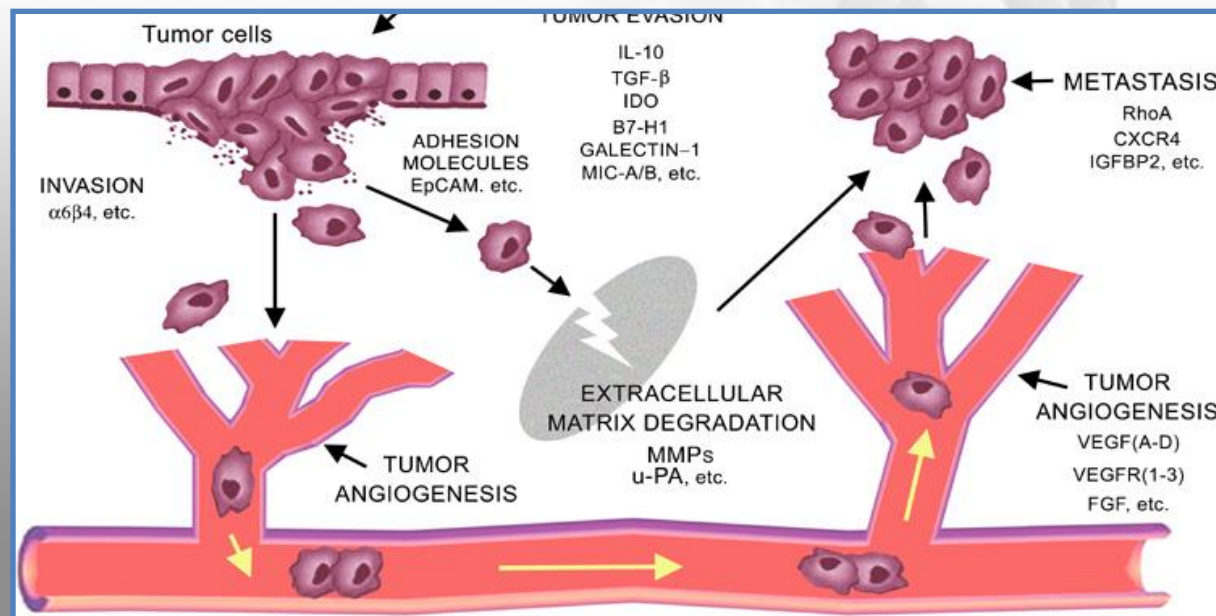
Nabywanie zdolności do unaczynniania guza - angiogeneza

- guz w formie *carcinoma in situ* (wielkość ok. 1-2mm) może trwać wiele lat nie rozwijając się z braku substancji odżywczych
- w organizmie dorosłego człowieka angiogeneza praktycznie nie zachodzi, ten stan jest utrzymywane przez przewagę czynników antyangiogennych (np. TIMP, IL:1,6,10,12) nad angiogennymi (np. VEGF, FGF)
- przypadkowe mutacje np. p53 prowadzą do przesunięcia równowagi na korzyść angiogenezy, powstawanie patologicznych naczyń krwionośnych co stymuluje guz do rozwoju i wytwarzania własnych czynników wzrostowych

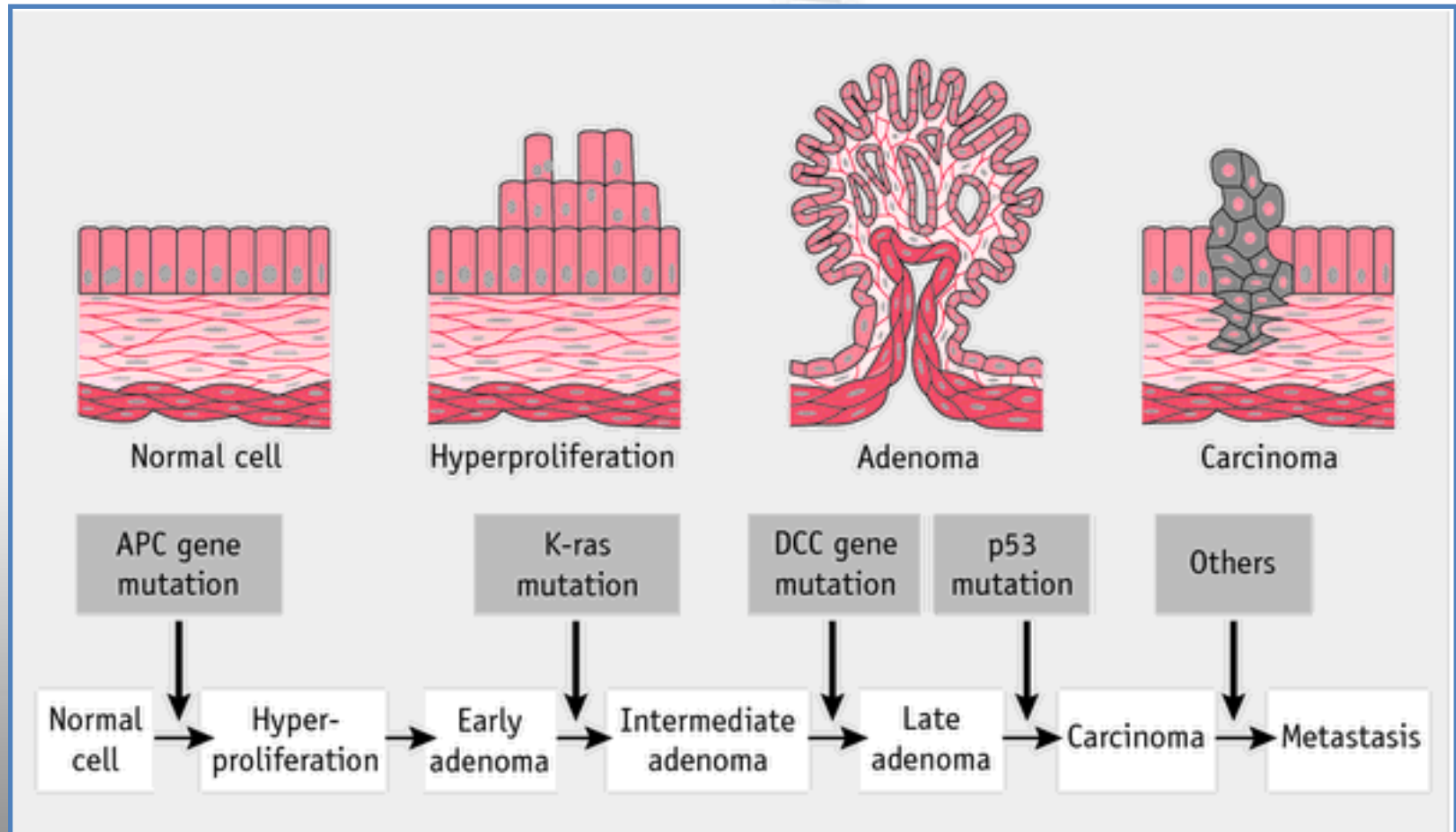


Nabywanie zdolności do naciekania tkanek i przerzutów

- częściowa utrata zdolności adhezyjnych komórek
- nadmiar enzymów trawiących macierz zewnątrzkomórkową
- wnikanie komórek do nowopowstałych naczyń (tylko nieliczne z nich nabyły zdolność do zasiedlania nowych miejsc!)
- przyleganie do ściany naczyń w innej części organizmu
- zasiedlanie nowego mikrośrodowiska

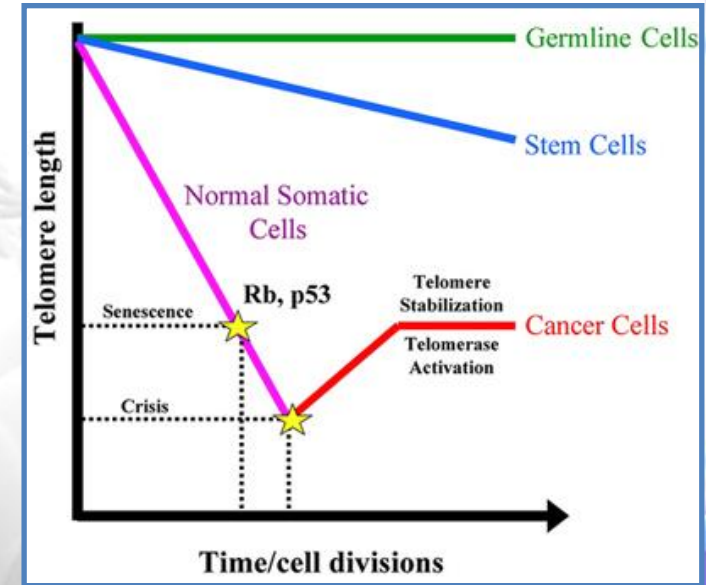


Model kancerogenezy na przykładzie raka jelita grubego



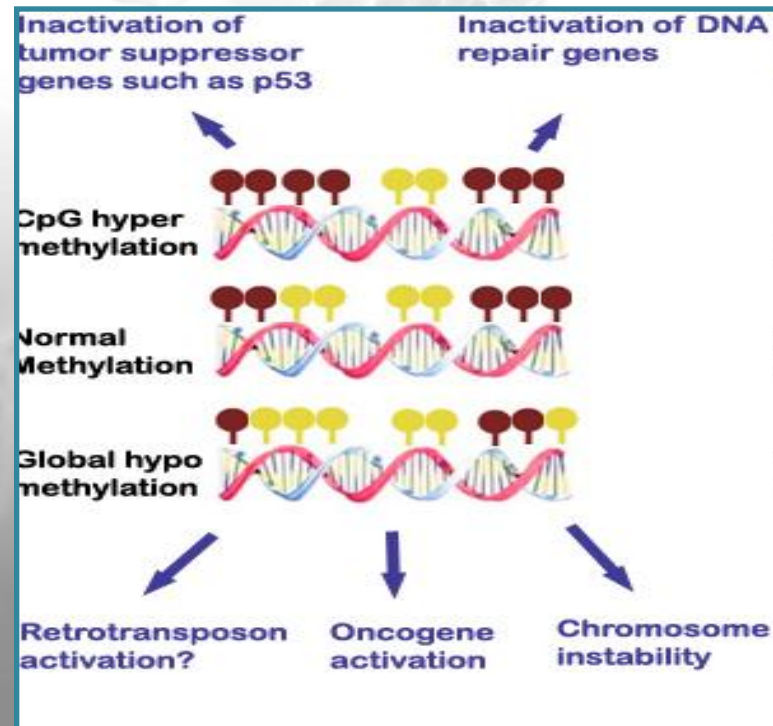
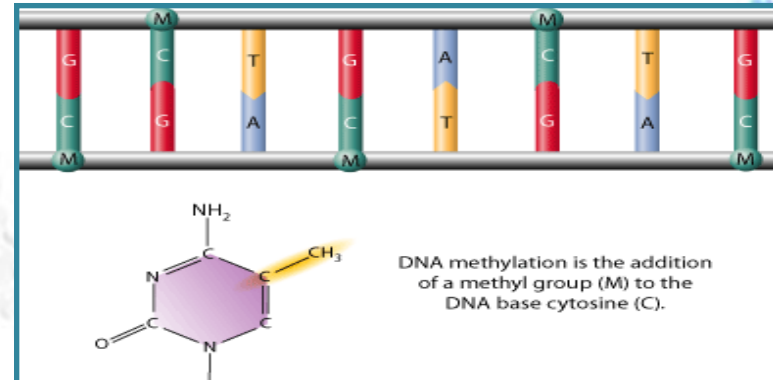
Inne czynniki wpływające na proces nowotworzenia – aktywacja telomerazy

- telomery zabezpieczają końce chromosomów, ale skracają się z każdym podziałem („problem zakończenia replikacji)
- w większości tkanek dorosłego człowieka enzym odtwarzający telomery (telomeraza) jest nieaktywny, działa tylko w komórkach: macierzystych, limfocytach, keratynocytach, krypt jelitowych, płciowych oraz torebki włosa
- po skróceniu telomeru(ów) do krytycznej długości komórka przestaje się dzielić i wchodzi na ścieżkę starzenia komórkowego
- w większości nowotworów (ok. 80%) telomeraza staje się ponownie aktywna > może być celem terapii

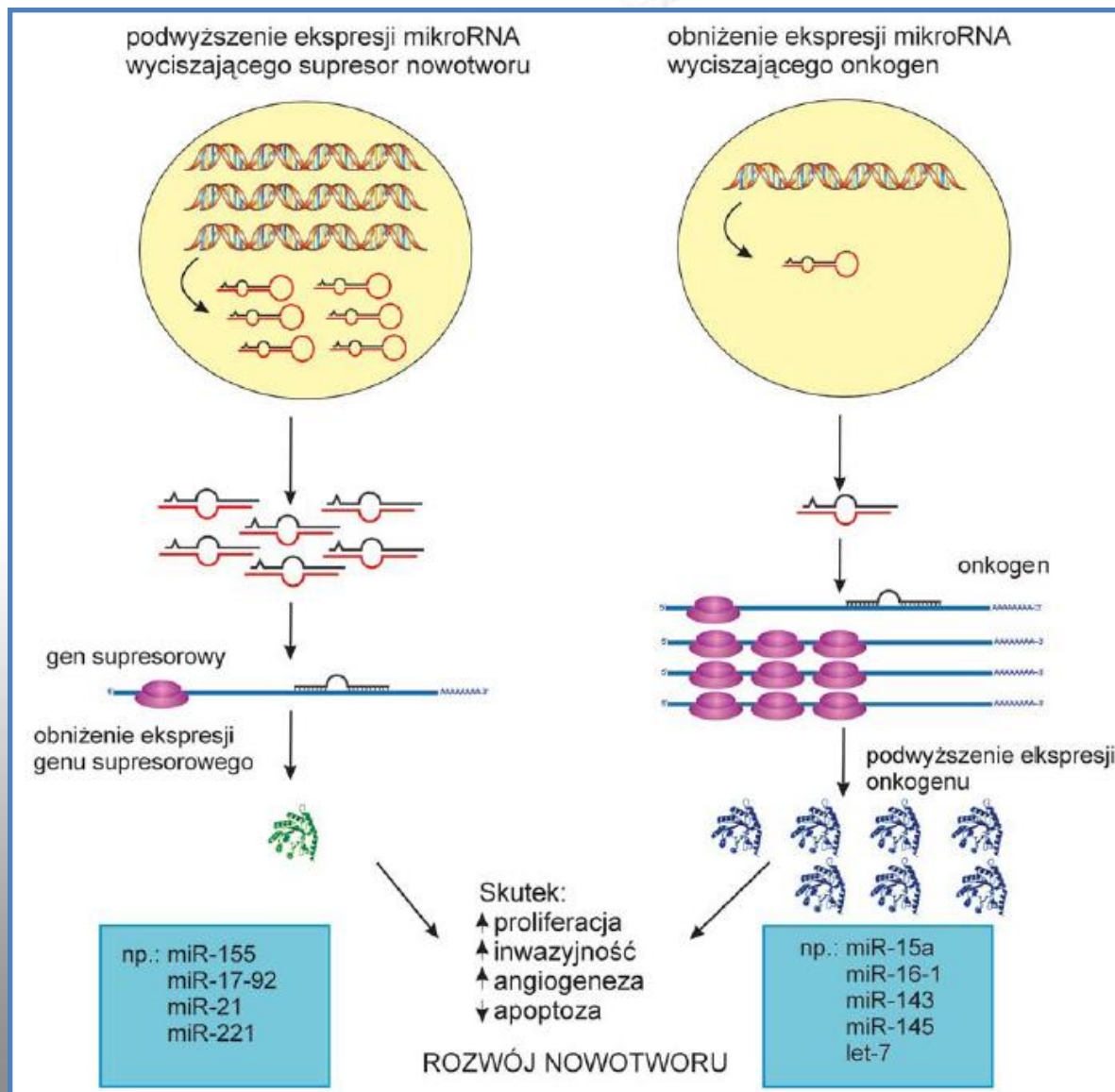


Inne czynniki wpływające na proces nowotworzenia – zaburzenia metylacji

- globalna hipometylacja
 - wpływa na niestabilność genomu
 - może wpływać na nadekspresję protoonkogenów
- lokalna hipermetylacja
 - może się wiązać z wyciszaniem genów ważnych dla funkcjonowania komórki np. apoptozy, kontrolujących cykl komórkowy



Inne czynniki wpływające na proces nowotworzenia – zaburzenia działania miRNA



Geny podatności na nowotwory

Table 1 | Comparison of the features of the different classes of genetic susceptibility

	Rare high-penetrance mutations	Rare disease-causing variants	Common susceptibility alleles
Example genes	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer: <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i> Colorectal cancer: <i>APC</i>, <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>STK11</i> and <i>SMAD4</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer: <i>ATM</i>, <i>BRIP1</i>, <i>CHEK2</i> and <i>PALB2</i> Colorectal cancer: <i>MUTYH</i> and <i>APC-I1307K</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Breast cancer: 6q25 (<i>ESR1</i>), 10q26.13 (<i>FGFR2</i>) and 16q12.1 (<i>TOX3</i>) Colorectal cancer: 8q24.21, 18q21.1 (<i>SMAD7</i>) and 16q22.1 (<i>CDH1</i>) Prostate cancer: 2q31 (<i>ITGA6</i>), 10q11.23 (<i>MSMB</i>) and 22q13 (<i>BIK</i>)
Population frequency	Rare, typically $\leq 0.1\%$	Rare, MAF typically $\leq 2\%$	Common, MAF generally $> 10\%$
Cancer risk (odds ratio)	≥ 10.0 (strong age dependency)	≥ 2.0	Typically 1.1–1.6
Population attributable risk	Small	Individually small	High
Functional effect	Direct effect of mutation	Direct effect of variant	Explained by linkage disequilibrium with causal variant
Strategy for identification	Linkage and positional cloning. DNA resequencing of candidate gene	DNA resequencing of candidate gene for coding variation, using genetically enriched cases	Case-control analyses: principally genome-wide association studies of hundreds of thousands of tagging SNPs in large case-control series

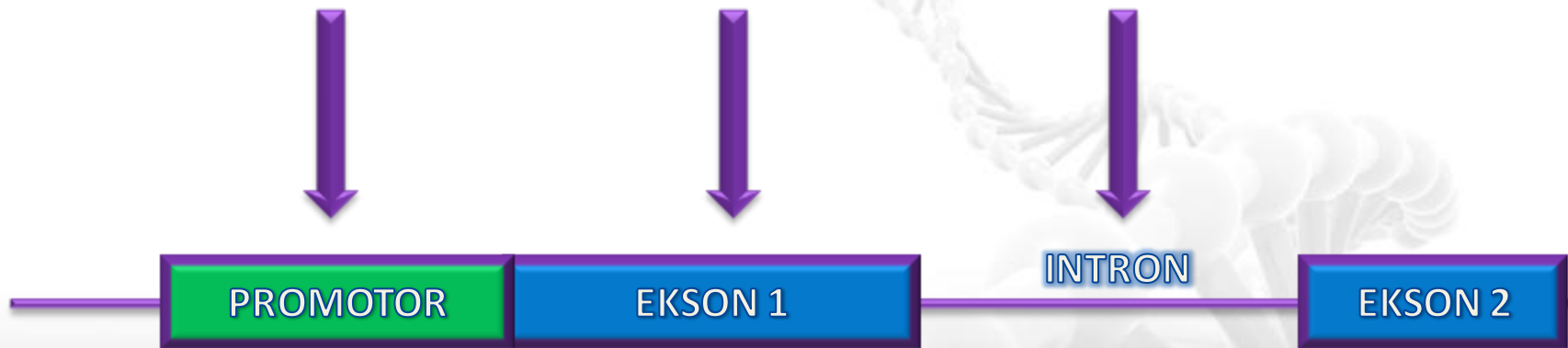
APC, adenomatous polyposis coli; *ATM*, ataxia telangiectasia mutated; *BIK*, BCL-2 interacting killer; *BRIP1*, *BRCA1* interacting protein C-terminal helicase 1; *CDH1*, cadherin 1; *ESR1*, oestrogen receptor 1; *FGFR*, fibroblast growth factor receptor; *ITGA6*, integrin $\alpha 6$; MAF, minor allele frequency; *MSMB*, microseminoprotein- β ; *PALB2*, partner and localizer of *BRCA2*; SNP, single nucleotide polymorphism; *STK11*, serine/threonine kinase 11.

Przypadki dziedzicznych predyspozycji do nowotworów

- dziedziczne raki jajnika i piersi:
 - uwarunkowane mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* (ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielek wynosi 11-50%; w przypadku nosicielek mutacji w *BRCA1* ryzyko zachorowania na raka piersi zależy od wieku np. ok. 50% w wieku 50lat ale aż 85 w wieku 75lat)
 - jako składowa fenotypu zespołu Lyncha II, powodowane przez mutacje genów systemu MMR
- dziedziczny rak piersi: spowodowany mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* (2-5% przypadków). Wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem nowotworów jajnika, macicy, jelita grubego.
- dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego: spowodowany mutacjami systemu MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*)

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP)

polimorfizm genetyczny - stałe i jednocześnie występowanie w obrębie danej populacji dwóch lub więcej form genu z częstością większą niż 1%



zmiana miejsca
wiązania
czynników
transkrypcyjnych

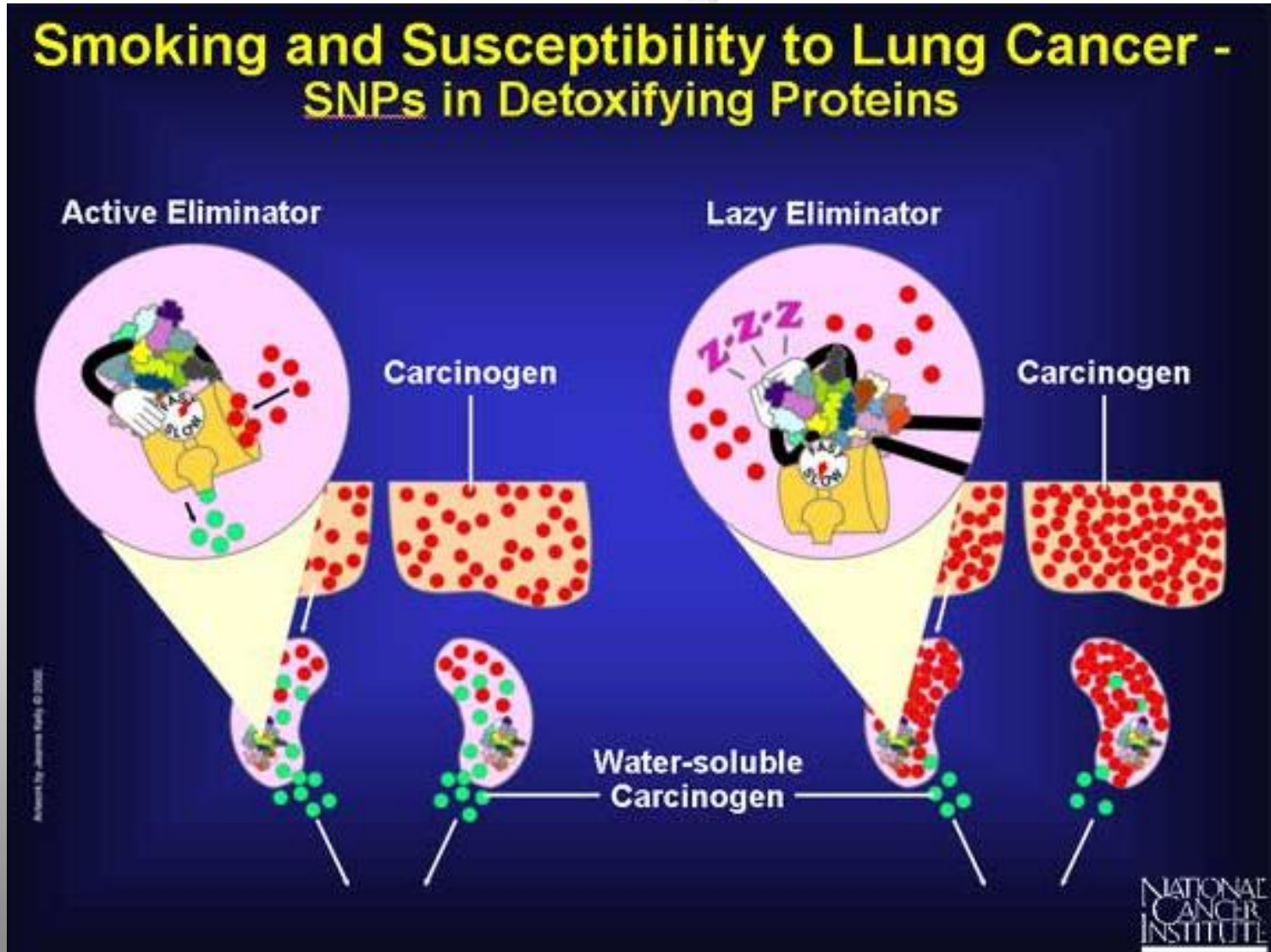
zmiana aa
skrócenie białka
pojawienie
się dodatkowej
granicy E/I

pojawienie się
dodatkowej
granicy
ekson/intron

Rola SNP w nowotworach (1)

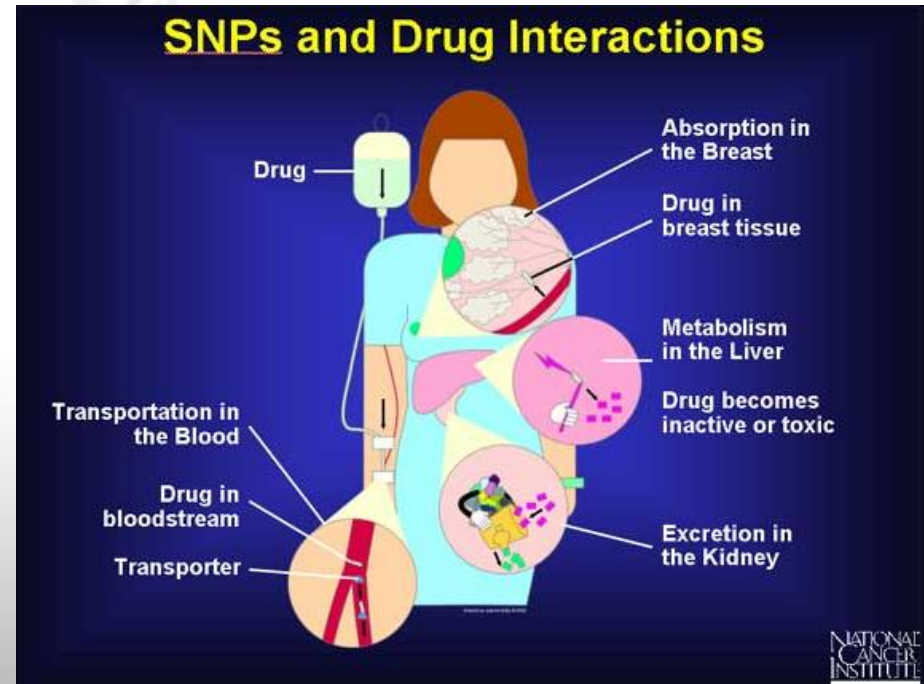
- zmiany w transporcie, metabolizmie, transporcie leków > leczenie
- zmiana ryzyka zachorowania na nowotwór > diagnostyka
- zmiany w efektywności terapii lub/i przeżywalności pacjentów > prognozy leczenia

Rola SNP w nowotworach (2)



Rola SNP w farmakogenetyce leków przeciwnowotworowych

- geny kodujące białka biorące udział w:
 - transport leków
 - metabolizm leków
 - dystrybucja tkankowa i eliminacja leku
 - ekspresja celu komórkowego leku
 - mechanizmy ochronne i naprawcze organizmu
- najprawdopodobniej efekt kliniczny leku zależy od wpływu wielu polimorfizmów



SNP a transport leków przeciwnowotworowych

- do jednych z najważniejszych błonowych transporterów leków do komórki należą transportery ABC (*ATP-Binding Cassette Transporters*) w tym ABCB1 (glikoproteina P, MDR1), ABCG2 (Białko oporności raka piersi), gen *RFC1* kodujący zredukowany przenośnik folianów
- SNP C421A genu *ABCG2* wiąże się z niższą ekspresją białka, co może skutkować zmniejszoną biodostępnością leków

Kondo i wsp., *Pharm Res.* 2004 Oct;21(10):1895-903.

- SNP G80A wiąże się z różnicami w stężeniu metotreksatu w osoczu i rokowaniu u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną

Laverdière i wsp., *Blood.* 2002 Nov 15;100(10):3832-4.

SNP w enzymach metabolizujących leki

- Enzymy I FAZY: uczestniczą w procesach hydroksylacji, redukcji i utleniania (czasem forma pośrednia jest bardziej toksyczna niż właściwy lek)
 - rola genów wchodzących w skład kompleksu cytochromu P450 jest intensywnie badana ale wyniki znacznie się różnią w zależności od badanej grupy oraz rodzaju nowotworu

„Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer”, *Oncogene* (2006) 25, 1679–1691

- Enzymy II FAZY: uczestniczą w procesach koniugacji (np. metylacji, acetylacji) powodujących zwykle redukcję leków do formy mniej toksycznej i łatwiej wydalanej
 - polimorfizmy genu *TPMT* (kodującego białko biorące udział w metabolizmie tiopuryn) wykrywa się już komercyjnymi testami (posiadanie określonych wariantów *TPMT* powoduje konieczność leczenia większymi/mniejszymi dawkami)

SNP a ekspresja i struktura celu terapeutycznego

- w badaniach chorych na raka jelita grubego stwierdzono związek promotorowych polimorfizmów (-216G>T) i (-191C>A) ze zwiększoną ekspresją EGFR. W przypadku pacjentów leczonych gefitinibem (inhibitorem EGFR) z polimorfizmem (-216G>T) wykazano zwiększony czas przeżycia bez progresji.

Liu i wsp., Pharmacogenomics J. 2008 Apr;8(2):129-38. Epub 2007 Mar 20.

- trastuzumab jest humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym stosowanym u chorych z nadekspresją HER2. U chorych z genotypem VV F158V *FCGR3A* (genu związanego z cytotoksycznością zależną od przeciwciał, ADCC) odpowiedź na leczenie była lepsza a czas przeżycia bez progresji większy niż u osób z innymi genotypami tego SNP.

Varchetta i wsp., Cancer Res. 2007 Dec 15;67(24):11991-9.

Wybrane SNP genów naprawy DNA a rak piersi

- w genie *BRCA2* stwierdzono niewielki wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi w populacji amerykańskiej i polskiej u nosicieli genotypu HisHis polimorfizmu Asn372His (metaanaliza: 13032 chorych, 13314 kontroli, OR 1,13)

García-Closas i wsp., Hum Genet. 2006 May;119(4):376-88. Epub 2006 Feb 17.

- w genie *XRCC2* zaobserwowano ochronną rolę alelu His SNP rs3218536 (G>A E3), OR 0,79 (1009 chorych, 1177 kontroli)

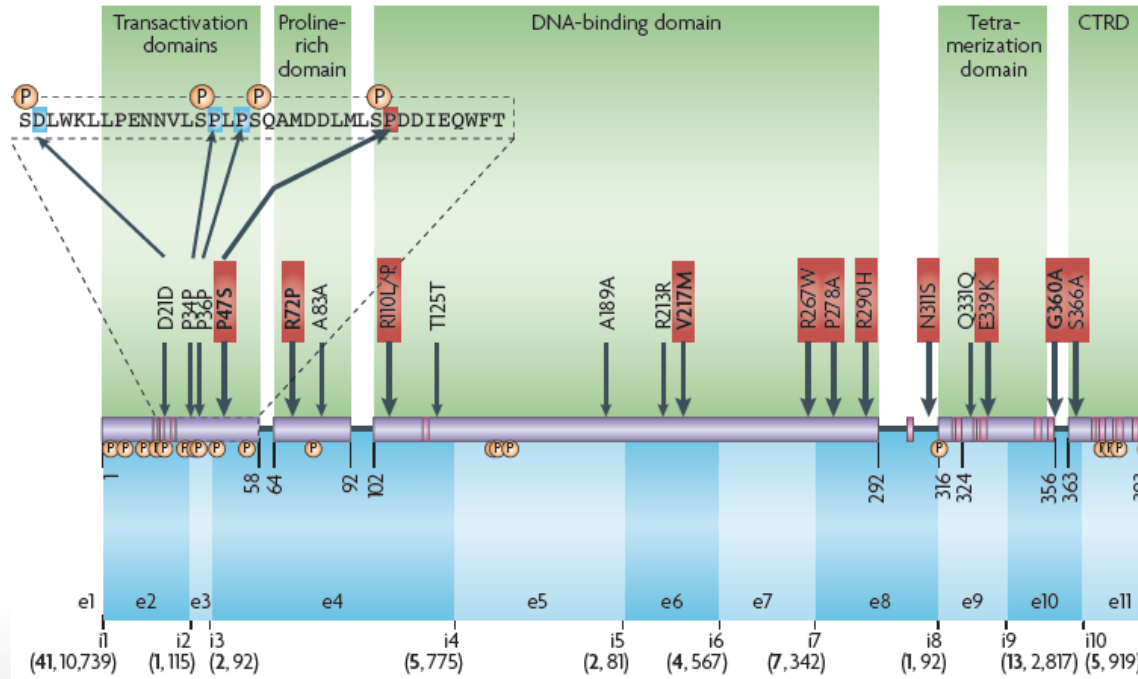
Loizidou i wsp., Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):575-9.

- stwierdzono, że SNP rs28363284 (A>G E8) nie wpływa na ryzyko raka piersi ani u kobiet z historią rodzinną ani bez historii choroby. Wykazano jednak związek tego polimorfizmu z odpowiedzią na leczenie cisplatyną.

Dowty i wsp., Breast Cancer Res Treat. 2008 Nov;112(1):35-9.

Nadkarni i wsp., Mol Carcinog. 2009 Jul;48(7):586-91.

Polimorfizmy w genie *TP53*



- najlepiej zbadanym jest SNP w kodonie 72: wg NIH istnieją 230 badań sugerujących jego związek z podatnością na różne nowotwory
 - ale większość z nich posiada ograniczenia (najczęściej wielkość grupy)
- stwierdzono m.in. związek p53-R72 z lepszą odpowiedzią i przeżycie po radio i chemioterapii

Polimorfizmy w genach szlaku p53

Table 2 | Polymorphisms in p53 pathway genes

Gene	Relation to p53	Cellular function	Polymorphisms potentially associated with cancer	Disease association	Potential or associated functional change	Refs
<i>TP53</i>	Encodes p53	Tumour suppressor: induces cell cycle arrest and apoptosis and senescence in response to stress	R72P P47S Intron 3 16 bp insertion	p53 often mutated in cancer Germline <i>TP53</i> mutations in Li-Fraumeni syndrome Knockout mice are susceptible to tumours	See text	1-3
<i>MDM2</i>	Regulator of p53 protein Induced by p53	Core control of p53 levels, activity and localization within the cell	SNP309 (promoter region)	Homozygous knockout in mice is embryonic lethal, but can be rescued by simultaneous knockout of <i>Trp53</i>	Enhanced SP1 binding site (G variant) increases transcription by ER Higher MDM2 levels suppress p53, reducing tumour suppression	113
<i>CDKN1A</i>	Induced by p53	Regulator of cell cycle progression	S31R R84Q	Knockout mice develop normally, but develop tumours early	Reduced G1 arrest in response to DNA damage, which could alter responses to therapy	131, 141, 142
<i>ATM</i>	Phosphorylates (and activates) p53 in response to DNA damage	Recognizes DNA damage and activates p53 and DNA damage response pathways	D1853N	Homozygous mutant <i>ATM</i> results in AT, which confers a 100-fold increased cancer risk	Decreased activation of p53	122, 171
<i>BAX</i>	Induced by p53 Interacts with other apoptotic proteins at the mitochondria	Forms a heterodimer with BCL-2, activating MOMP and the mitochondrial apoptotic pathway	g>a (125 bp upstream of start site)	Lower levels of BAX in multiple tumour types predict poor response to chemotherapy		148, 172

Problemy w badaniach SNP

- większość dostępnych danych opiera się na wynikach badań asocjacyjnych a nie na badaniach funkcjonalnych
 - problem różnic pomiędzy populacjami
 - problem niewielkich grup zwłaszcza w przypadku rzadkich nowotworów (mała moc testów statystycznych)
 - problem wielokrotnego testowania (czy stosować poprawki?)
 - konieczność przeprowadzania olbrzymich badań w wielu populacjach metodami wielkoskalowymi dla potwierdzenia uzyskanych wyników
- konieczne jest potwierdzenie mechanizmów działania danego polimorfizmu w warunkach *in vitro* na hodowlach komórkowych
 - problem z doбором linii i metody badawczej, czasem trudno porównywać wyniki pozornie podobnych doświadczeń

Problemy w badaniach SNP na przykładzie SNP K751Q w genie *XPD*

- w badaniach *in vitro* wykazano, że **allel A** w porównaniu do C, wiąże się ze spadkiem zdolności do naprawy DNA wywołanej wybranymi kancerogenami, UV, promieniowaniem X
- nie stwierdzono wpływu **tego SNP** na aktywność enzymatyczną białka *XPD in vitro*
- ale zaobserwowano, że osoby z **genotypem AA** mają mniej stabilny genom (więcej mikrojąder i pęknięć chromosomów)
- ale w badaniach epidemiologicznych większość z nich wskazuje na związek **allelu C** lub **genotypu CC** z podatnością na nowotwory

the true is (still) out there ☺

Czy możliwy będzie „genetyczny odcisk palca” nowotworów? - problemy

- wciąż dysponujemy zbyt małą wiedzą dotyczącą mechanizmów działania kluczowych białek w komórce np. p53
- konieczność przeprowadzenia wielu dużych badań wielkoskalowych w różnych populacjach
- ograniczone możliwości matematyczne
- nowotwór jako wypadkowa wielu czynników



Wybrana literatura

■ Podręczniki:

- „Biologia molekularna w medycynie.” red. J. Bal. Wydawnictwo PWN (2011)
- „Genetyka molekularna w chorobach wewnętrznych.” red. A. Ciechanowicz, F. Kokot Wydawnictwo PZWL (2008)

■ Publikacje przeglądowe

- [Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications. Nat Rev Cancer. 2009 Feb;9\(2\):95-107.p53](#)
- [Karolina Majorek, Włodzimierz J. Krzyżosiak, Rola mikroRNA w patogenezie, diagnostyce i terapii nowotworów. Współcz Onkol. \(2006\) vol. 10; 8 \(359–366\)](#)
- [Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. Nat Rev Cancer. 2010 May;10\(5\):353-61.](#)
- [Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. Oncogene. 2006 Mar 13;25\(11\):1679-91.](#)
- [Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. Clin Chem. 2008 Nov;54\(11\):1770-9. Epub 2008 Sep 18](#)

Dziękuję za uwagę!

