

Mutacja *BRCA1* 4153delA („bałtycko-czarnomorska”) u chorych na raka piersi na Ukrainie

Nataliya Kitsera¹, Yaroslav Shparyk², Borys Bilynsky³,
Ivanna Duda², Taras Kachmar², Olha Oleksyak²

Rak piersi (RP) jest najczęstszą postacią raka występującą w populacji kobiet na Ukrainie.

Cel. Analiza najczęstszych mutacji w genach *BRCA1/2* u kobiet na Ukrainie Zachodniej chorych na raka piersi (RP), obciążonych genetycznie tą patologią.

Materiał i metody. Kliniczne i genealogiczne badanie objęło 335 pacjentek chorych na RP konsultowanych w Oddziale Chemioterapii (Lwowskiego Państwowego Regionalnego Centrum Onkologicznego Lecznico-Diagnostycznego) w okresie luty–wrzesień 2012 r. w celu stwierdzenia występowania nowotworów złośliwych u krewnych. Poprzez metody molekularno-genetyczne określono obecność siedmiu mutacji w genie *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 188del11, 5396 +1 G> A, 185InsA, 5331 G> A) i 3 mutacje w genie *BRCA2* (6174delT, 6293S> G, 6024delTA), odpowiedzialnych za dziedziczne formy RP.

Wyniki. Kliniczno-genealogiczne badanie 335 pacjentek chorych na RP wykazało, że u co dziesiątej z nich (u 36, czyli u 10,7%) były stwierdzone przypadki RP wśród krewnych.

W grupie 125 kobiet ze stwierdzonym rodzinnym obciążeniem RP w 5 przypadkach (4%) zidentyfikowano mutacje w genach *BRCA1/2* (5382insC — 2, 185delAG — 2 i 4153delA — 1). Wszystkie zidentyfikowane mutacje stanowiły trzy najczęściej spotykane przypadki opisane w literaturze w Europie Środkowej i Wschodniej (geograficznie — regionie Morza Bałtyckiego i Czarnego).

Wniosek. Wśród wszystkich zidentyfikowanych mutacji (*BRCA1* 185delAG, 5382insC i 4153delA) u kobiet chorych na RP na Ukrainie Zachodniej stwierdzono trzy najczęściej cytowane mutacje w literaturze Europy Środkowej i Wschodniej oraz siedem mutacji rzadszych.

***BRCA1* 4153delA mutation (“Baltic/Black Sea”) in breast cancer patients in Ukraine**

Purpose. To analyze the most common mutations in the genes *BRCA1/2* among women from West Ukraine with breast cancer (BC) who are burdened with a family history of this pathology.

Materials and methods. 335 patients with (BC) from West Ukraine studied pedigrees and 125 DNA samples. A molecular-genetic method determined the presence of seven mutations in the gene *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 188del11, 5396 +1 G> A, 185InsA, 5331 G> A) and 3 gene mutations in *BRCA2* (6174delT, 6293S> G, 6024delTA).

Results. Only every 9th patient with BC had BC in his family history. It is this group we examined in detail for the *BRCA1/2* gene mutations presence.

BRCA1/2 gene mutations were found in 5 patients (4%) among 125 women with BC who are burdened with family history of this pathology. In 2 cases diagnosed mutation of the gene *BRCA1* (5382 Ins C), and 2 — *BRCA1* 185 del AG, 4153delA — 1. All mutations belonged to the group of founder mutations in the ethnic group of Ashkenazi Jews and the geographical group of Baltic-Black Sea region.

¹Institut Patologii Dziedziczenia

Narodowa Akademia Nauk Medycznych we Lwowie, Ukraina

²Lwowskie Regionalne Lecznico-Diagnostyczne Centrum Onkologii we Lwowie, Ukraina

³Lwowski Narodowy Uniwersytet Medyczny im. Daniela Halickiego we Lwowie, Ukraina

This is the first reported detection of *BRCA1* 4153delA mutations in woman with BC in Ukraine. We described BC caused by gene *BRCA1* 4153delA mutation, in a 73-years woman, who had only one grandmother in mother's line with BC in her family tree. She has two daughters (one had a childless marriage, the second's daughter child died at the age of 1 day, and the next pregnancy ended in miscarriage in the early stages). The patient had *BRCA1* 4153delA mutation typical gene mutation caused by BC receptor status — estrogen and progesterone resistant. Family history of reproductive anamnesis in patient's daughters can be attributed with ovarian failure, which is associated with mutation of the gene *BRCA1* 4153delA mutation by some researchers.

Conclusion All identified mutations (*BRCA1* 185delAG, 5382insC and 4153delA) among women with BC from West Ukraine. These are the three most common according to the literature in Eastern and Central Europe, while less common seven mutations were found.

Słowa kluczowe: rak piersi, mutacje *BRCA1/2*, *BRCA1* 4153delA, kobiety, drzewo genealogiczne, Ukraina

Key words: breast cancer, mutation *BRCA1/2*, *BRCA1* 4153delA, women, family tree, Ukraine

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 3: 246–250

Wstęp

Rak piersi (RP) jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na Ukrainie; w latach 2010 i 2011 stwierdzono, odpowiednio, 17 410 i 16 325 nowych zachorowań [1]. Zachorowalność w 2010 roku wyniosła 23,9 (częstość standaryzowana do wieku, *age-standardised*) na 100 000 osób, a śmiertelność we Lwowie, Ukraina 10,1 na 100 000. Przewidywana śmiertelność z powodu RP w krajach Unii Europejskiej w 2013 r. wynosi 14,6 na 100 000 [2].

Walka z chorobą nie może być skuteczna bez znajomości jej etiologii. Wiadomo, że występowanie RP w około 7–10% spowodowany jest przez czynniki dziedziczne i genetyczne. Najlepiej zbadane są mutacje w genach *BRCA1/2*, które znane są w ilości większej niż dwa tysiące i wciąż odkrywane [3].

Z drugiej strony, epidemiologiczne badania genetyczne u pacjentek o różnym pochodzeniu etnicznym wykazują, że w jednorodnych grupach etnicznych dominuje występowanie mutacji wspólnych, które czynią z nich bezwzględnie większość.

Przedstawiamy wyniki naszych badań przeprowadzonych w Regionalnym Leczniczo-Diagnostycznym Centrum Onkologii we Lwowie.

Materiał i metody

W okresie luty–wrzesień 2012 roku przeprowadzono kliniczno-genealogiczne badanie 335 pacjentów (w tym 2 mężczyzn) chorych na RP („bieżąca niewyselekcjonowana grupa pacjentów”) konsultowanych w Oddziale Chemioterapii Lwowskiego Państwowego Regionalnego Leczniczo-Diagnostycznego Centrum Onkologicznego, w celu stwierdzenia występowania nowotworów złośliwych u krewnych.

Do tej pory na Ukrainie tylko pojedyncze grupy badaczy oceniały mutacje w genach *BRCA1/2*, ale w przeciwieństwie do naszego badania mutacje oznaczone były metodą immunohistochemiczną bez identyfikacji lokusu, a w innych przypadkach diagnozowano nie więcej niż 3–5 mutacji.

Metodami molekularno-genetycznymi u 125 pacjentów (laboratorium „EuroLab”, Kijów, Ukraina) określono obecność siedmiu mutacji w genie *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 188del11, 5396 +1 G> A, 185InsA, 5331 G> A) i trzech mutacji w genie *BRCA2* (6174delT, 6293S> G, 6024delTA) odpowiedzialnych za dziedzicznego RP. DNA ekstrahuje się z limfocytów krwi obwodowej za pomocą standardowej ekstrakcji fenolem-chloroformem. Nomenklaturę mutacji ustalono według bazy danych BIC (Breast Cancer Information Core). Określenie mutacji allelu badano za pomocą specyficznej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) oraz analizy długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP).

Wyniki

Aby ustalić występowanie nowotworów złośliwych u krewnych chorych na RP, oceniono drzewa genealogiczne 335 pacjentów. W drzewach genealogicznych 175 (52,2%) pacjentów chorych na RP nie obserwowano nowotworów złośliwych wśród krewnych.

U nieco mniej niż połowy (160, tj. 47,8%) odnotowano przypadki choroby nowotworowej u krewnych. U 123 (36,7%) chorych rozpoznano przypadki choroby nowotworowej u krewnych — po jednym przypadku w 100 rodzinach (w tym 19 rodzin z notowanymi przypadkami zachorowań na RP). Wśród 23 pacjentów było dwa lub więcej przypadków raka u krewnych, w tym u 16 — RP. U 37 (11%) pacjentów były 3 lub więcej chorych na raka wśród krewnych, gdzie 16 osób miało RP.

W odniesieniu do RP — w rodzinach 36 spośród 335 (10,7%) pacjentów obserwowano 51 przypadków RP (w 28 — po jednym, u 10 — po dwa, zaś u jednej pacjentki — w trzech przypadkach — za wyjątkiem jej samej). Wśród krewnych pacjentów były: matki (u 9 chorych), siostry (9) i córki (3), babki (6, w tym u 5 — po linii matki), ciotki (17, w tym u 13 — po linii matki), dalecy krewni (7).

Tak więc u każdej co dziesiątej pacjentki obserwowano RP w rodzinie. Tę grupę zbadano szczegółowo na obecność mutacji w genach *BRCA1/2*. W latach 2008–2013 wśród 125 kobiet z rodzinnym RP w 5 (4%) przypadkach zidentyfikowano mutacje w genach *BRCA1/2*. Zdiagnozowano mutacje *BRCA1* 5382insC (2 pacjentki) i *BRCA1* 185delAG (2 pacjentki), a w jednym przypadku — *BRCA1* 4153delA. Jest to pierwsza na Ukrainie potwierdzona informacja o wykryciu mutacji *BRCA1* 4153delA u kobiety chorej na RP. Opisany przypadek RP spowodowany mutacją genu *BRCA1* 4153delA wystąpił u 73-letniej kobiety, która miała tylko jedną babcię po linii matki chorą na RP w swoim drzewie genealogicznym. Pacjentka ma dwie córki (u jednej — małżeństwo bezdzietne, a drugiej dziecko zmarło w pierwszym dniu po porodzie, a następna ciąża zakończyła się wczesnym poronieniem). Stan receptorów u wspomnianej pacjentki był typowy dla mutacji genu *BRCA1* — estrogen/progesteron był ujemny. Rodzinna historia rozrodu córek pacjentki może być wyjaśniona niewydolnością jajników, którą niektórzy badacze łączą z mutacją genu *BRCA1*. Cechami opisanego przypadku RP, spowodowanego mutacją genu *BRCA1* 4153delA, jest stosunkowo podeszły wiek pacjentki i nieznaczna akumulacja rodzinna tej patologii.

Wszystkie zidentyfikowane mutacje: trzy najczęściej spotykane — zgodnie z literaturą — mutacje w Europie Środkowej i Wschodniej, natomiast innych siedem mutacji nie znaleziono. U 4 z 5 chorych stan receptorów guza był nieczuły na terapię hormonalną, tj. ER(-), PR(-).

Dyskusja

Uważa się, że częstość występowania mutacji genu *BRCA* charakteryzuje się wyraźnym efektem założyciela (*founder effect*) — dominują tu powtarzające się mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* (zwłaszcza u Żydów aszkenazyjskich prawie wszystkie geny *BRCA1* i *BRCA2* są uszkodzone mutacją *BRCA1* 185delAG, *BRCA1* 5382insC lub *BRCA2* 6174delT) [4]. Gdy część populacji przemieszcza się do nowych obszarów, pula genów migrantów staje się niewielką częścią oryginalnej puli genowej populacji miejscowej. Dlatego też do nowego obszaru dociera tylko część wariantów genetycznych (alleli) znajdujących się w zakresach źródłowych. Potomkowie imigrantów mnożąc się mogą nawet z czasem liczbowo przewyższyć liczebność ludności „miejscowej”, ale ich różnorodność genetyczna pozostanie nieznaczna, a częstość alleli będzie się różnić od ich przodków. Zjawisko to nazywane jest „efektem założyciela”. Jego wynikiem jest naturalne zmniejszenie się różnorodności genetycznej osób w miarę powiększania się odległości od pierwotnego osiedlenia. Im mniej liczne są grupy migrantów zasiedlających nowe terytorium, tym silniejszy jest „efekt założyciela”.

„Efekt założyciela” w raku piersi znaleziono w etnicznej grupie Żydów aszkenazyjskich. Pierwsze badanie przepro-

wadzono w USA [4], a później wśród Żydów aszkenazyjskich w Izraelu [5], Australii [6], w Ameryce Południowej [7] i w niektórych krajach europejskich [8].

Mutacje założycielskie wynoszą nawet 85–90% wszystkich mutacji dziedzicznych (RP) i raka jajników (RJ) [4]. Dotychczas opublikowano wyniki kilkunastu badań nad występowaniem mutacji *BRCA* w różnych krajach i grupach etnicznych. W ostatniej metaanalizie w 29 takich badaniach znaleziono 20 mutacji „założyciela”. Najczęstsze z nich to 4 mutacje *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 3819del5 i 4153delA) i 2 mutacje *BRCA2* (4075delGT, 5802del4). Wśród mutacji *BRCA1* 5382insC ogólna częstość wynosiła 0,09, 185delAG — 0,07, 4153delA — 0,06, 3819del5 — 0,02 [9].

Sugeruje to logicznie, że inne grupy etniczne mogą różnić się w spektrum mutacji założyciela od Żydów aszkenazyjskich. Nas interesują mutacje, które występują najczęściej w Europie Środkowej i Wschodniej. Już w pierwszym artykule, gdzie badano występowanie mutacji *BRCA* u kobiet w Rosji stwierdzono, że wśród 19 pacjentek z rodzinnym RJ u 9 znaleziono mutację 5382insC (w tym 2 u Żydówek aszkenazyjskich) i u 3 — mutację 4153delA (wszystkie pacjentki były Rosjankami z Moskwy) [10]. Biorąc pod uwagę dużą geograficzną przestrzeń i różnorodny skład etniczny ludności, nie jest zaskakujące, że częstość występowania różnych mutacji różni się między sobą. W szczególności mutacja 4153delA, która — stwierdzona u dwóch pacjentek z RJ w Petersburgu — była nieobecna u pacjentek z Krasnodaru. Z drugiej strony — w obu obszarach dominuje mutacja 5382insC [11].

W Petersburgu w grupie 302 chorych z RP, które miały objawy kliniczne (dwustronność dziedziczności i/lub wiek początku RP < 40 lat), zidentyfikowano 8 różnych mutacji u 46 pacjentów. Najczęstszymi były również 5382insC — u 29 (9,6%) pacjentek i 4153delA — u 3 (1,0%). Uważa się, że mutacje *BRCA1* założyciela (5382insC, 4153delA, 185delAG) są w Rosji odpowiedzialne za około 15% RP z klinicznymi objawami dziedziczności [12]. W Nowosybirsku mutacji 4153delA nie znaleziono wśród 7920 osób zdrowych i tylko w jednym przypadku była diagnozowana u 570 pacjentów z RP (0,18%) [13].

Liczne badania na temat grupy mutacji genów *BRCA* prowadzono przez polskich onkologów. Wśród 200 rodzin z silnym elementem dziedzicznym RP i/lub RJ mutacje *BRCA1* znaleziono w 122 rodzinach (61%), zaś mutacje *BRCA2* — u 7 rodzin (3,5%), a 119 spośród 122 mutacji *BRCA1* (97,5%) powtarzało się. Zdecydowaną większość (111 rodzin, tj. 86%) stanowiły trzy mutacje założyciela (5382insC, C61G, 4153delA) [4]. Wyniki te zostały potwierdzone przez Górskiego i wsp. W 35 przypadkach z 66 badanych rodzin z dziedzicznym RP i/lub RJ z różnych regionów Polski znaleziono mutację *BRCA*, w tym — mutacje założyciela 5382insC, C61G i 4153delA (51%, 20% oraz 11% ze wszystkich zidentyfikowanych mutacji) [14].

Wśród 2012 niewyselekcjonowanych chorych na RP z 9 polskich miast znaleziono 2,9% przypadków wspomnianych wyżej trzech mutacji założyciela [15]. Podobne wyniki uzyskał Gronwald J i wsp. [16]. Testowano 3568 chorych na RP diagnozowanych w młodym wieku oraz 609 chorych na RJ. Mutacje założyciela stwierdzono u 273 (187 — 5382insC, 22 — i 64 4153delA - C61G). Wspomniane mutacje wystąpiły u 4,3% pacjentek z RP oraz u 12,3% pacjentek z RJ. Ze względu na rozpowszechnienie tych trzech mutacji polecano przeprowadzenie skriningu (przesiewu) genetycznego RP i RJ w Polsce głównie wśród nich [17]. Mutacja 4153delA jest spotykana w różnych województwach Polski, w szczególności w Małopolsce [18] oraz na Mazowszu [19], natomiast na Górnym Śląsku bezwzględna większość mutacji (11 z 15 mutacji w 148 rodzinach z rodzinnym RP/RJ) była mutacją 5382insC. Mutacja 4153delA nie była stwierdzona [20]. W analizie 63 rodzin z RP i/lub RJ z Pomorza i Kujaw jedną z trzech mutacji założyciela zidentyfikowano w 9 rodzinach (sześć — 5382insC i trzy — 300T> G) [21]. Należy zauważyć, że większość z tych regionów Polski zachodniej, w których mutacji 4153delA nie znaleziono, nie wchodziła w skład ziem dawnej Rzeczypospolitej.

W Izraelu mutację 4153delA stwierdzono u 2 pacjentek z 285 rodzin wysokiego ryzyka genetycznego RP i/lub RJ; pochodziły one z Polski i byłego Związku Radzieckiego. Nie była to mutacja znaleziona u Żydów aszkenazyjskich (n = 500) [22].

Na Białorusi mutacja 4153delA jest jedną z trzech najczęstszych i ma więcej związków z rozwojem RJ niż RP [23]. Sylyn i wsp. przeprowadzili analizę genetyczną 667 próbek DNA 8 najczęstszych w Europie Wschodniej mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* od pacjentów chorych na RP bez występowania czynników dziedzicznych [11]. Znaleziono 75 mutacji, wśród których w 60 przypadkach (tj. 80% wszystkich diagnozowanych mutacji) była to mutacja 5382insC. Oprócz tego rozpoznano pięć mutacji 185delAG oraz — po cztery — 4153delA i 300T> G, a w dwóch przypadkach — 6174delT. Trzy inne mutacje nie ujawniły się w żadnym przypadku. W Estonii w grupie 144 chorych na RP i osób zdrowych (64 pacjentki chore na RP w wieku do 45 lat, 47 pacjentek z RP rodzinnym i 33 zdrowych osób z rodzin obciążonych RP i/lub RJ) znaleziono siedem przypadków mutacji 5382insC, trzy — 4153delA oraz jeden — c.3881 — 3882delGA [24].

Na Litwie najbardziej powszechne są trzy takie same mutacje założycielskie RP i RJ jak w Polsce i na Białorusi [25]. Jedną z trzech mutacji założyciela na Litwie znaleziono u 9 z 13 rodzin, w których były co najmniej trzy przypadki RP i/lub RJ, w tym większość (5 przypadków) — to mutacja 4153delA [26].

Na Łotwie dwie mutacje (5382insC i 4153delA) stanowią 80% wszystkich mutacji *BRCA* [27]. Mutacje założyciela genu *BRCA1* stwierdzono w 9 przypadkach wśród 287 chorych na RP i/lub RJ, przy tym dwie wymienione mutacje wystąpiły

cztery razy [28]. Według innych badań w tym kraju mutacja 5382insC oraz C61G wynosi 63% (5 z 8) i 25% (2 z 8), a 4153delA — tylko 12% (1 z 8) [29].

Ozolina i wsp., analizując mutację 4153delA w trzech państwach (Rosja, Łotwa, Polska), sugerują, że ma ona wspólne pochodzenie [30]. W naszej opinii mutacja 4153delA ma nie tak etniczną, jak geograficzną wspólność — i poszerzona w ziemiach między Bałtykiem a Morzem Czarnym odpowiada terytorium Wielkiego Księstwa Litewskiego, które istniało już w XIII–XVIII wieku, a później — Rzeczypospolitej. Region ten ma wiele historycznych podobieństw, co logicznie może stworzyć warunki do genetycznego pokrewieństwa. Nie jest więc zaskakujące, że nawet współcześni politycy doceniają wspólną perspektywę tego regionu Europy [31].

Obecność mutacji 4153delA ma różne znaczenia dla różnych rodzajów raka. Według polskich badaczy mutacje 5382insC i 4153delA zwiększą ryzyko RJ 43–50 razy, natomiast obecność mutacji 4153delA w RP jest znacznie mniej istotna, niż obecność innych mutacji założyciela [15]. Analiza chorych na RJ z Rosji wykazała, że mutacja 4153delA wystąpiła tylko u 2 ze 177 pacjentek i jej znaczenie dla rozwoju RJ jest kwestionowane [32].

Mutacji 4153delA nie wykryto u żadnego z 88 pacjentów chorych na raka trzustki w Polsce [33] oraz u żadnego ze 196 pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego na Łotwie (natomiast u 2 112 pacjentów stwierdzono mutację 5382insC) [34]. W analizie chorych na raka prostaty w Polsce uzyskano inne wyniki. Mutacje znaleziono w jednym przypadku na 1793 (0,06%), podczas gdy w grupie kontrolnej stwierdzono je w 0,37% przypadków (n = 4570). W przeciwieństwie do tego mutacja 4153delA występowała częściej u pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego niż w grupie kontrolnej (0,22% w stosunku do 0,04%) [35]. Ponadto ta mutacja związana jest z rozwojem raka prostaty w młodym wieku [36].

Wnioski

1. W bieżącej niewyselekcjonowanej grupie chorych na RP u co dziewiątej pacjentki (36 z 335, czyli 10,7%) notowano przypadki RP wśród krewnych.
2. W grupie 125 kobiet z rodzinnym RP w 5 (4%) przypadkach zidentyfikowano mutacje w genach *BRCA1/2* (5382insC — 2, 185delAG — 2 i 4153delA — 1). Wszystkie to trzy najczęściej spotykane, zgodnie z literaturą, mutacje w Europie Środkowej i Wschodniej.
3. Do tej pory badania na wykrywanie szerokiego spektrum mutacji w genach *BRCA1/2* na Ukrainie nie były prowadzone. Mutację *BRCA1* 4153delA u pacjentki chorej na RP na Ukrainie diagnozowano po raz pierwszy.
4. Mutację 4153delA wykryto u pacjentów z RP i/lub RJ na Łotwie, Litwie, w Estonii, w Polsce (z wyjątkiem zachodniego regionu), Białorusi i Rosji (zwłaszcza w Moskwie

- i Petersburgu, ale nie na Kubaniu na Syberii), jak również u nie-Żydów — w Izraelu — u imigrantów z tych krajów.
5. Diagnozowanie tej mutacji na Ukrainie sugeruje, że nie jest ona etniczną, i może być nazwana „bałtycko-czarnomorską”.

Podziękowanie

Wyrażamy naszą wdzięczność Aleksiejowi Kashynu i Antoninie Sholokh z Laboratorium „EuroLab” w Kijowie za pomoc podczas oznaczania dziesięciu mutacji w genach BRCA1/2.

Dr n. med. Nataliya Kitsera

Instytut Patologii Dziedziczenia

Narodowa Akademia Nauk Medycznych we Lwowie, Ukraina

e-mail: nkitsera@gmail.com

Otrzymano: 28 października 2013 r.

Przyjęto do druku: 8 kwietnia 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh YL i wsp. Cancer in Ukraine, 2010–2011. Incidence, mortality, activities of oncological service. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv, 2012. http://www.ucr.gs.com.ua/dovidb0/index_e.htm.
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F i wsp. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 792–800. <http://www.myriad.com/>.
3. Ganguly A, Leahy K, Marshall AM i wsp. Genetic testing for breast cancer susceptibility: frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Genet Test* 1997; 1: 85–90.
4. Modan B, Gak E, Sade-Bruchim RB i wsp. High frequency of BRCA1 185delAG mutation in ovarian cancer in Israel. National Israel Study of Ovarian Cancer. *JAMA* 1996; 276: 1823–1825.
5. Bahar AY, Taylor PJ, Andrews L i wsp. The frequency of founder mutations in the BRCA1, BRCA2, and APC genes in Australian Ashkenazi Jews: implications for the generality of U.S. population data. *Cancer* 2001; 92: 440–445.
6. Dillenburg CV, Badeira IC, Tubino TV i wsp. Prevalence of 185delAG and 5382insC mutations in BRCA1, and 6174delT in BRCA2 in women of Ashkenazi Jewish origin in southern Brazil. *Genet Mol Biol* 2012; 35: 599–602.
7. Janavicius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J* 2010; 1: 397–412.
8. Wang F, Fang Q, Ge Z i wsp. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 2109–2118.
9. Gayther SA, Harrington P, Russell P i wsp. Frequently occurring germline mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1239–1242.
10. Sylyn A, Martynkov V, Rodko D i wsp. Evaluation of hereditary predisposition to breast cancer by testing the most common mutations in genes BRCA1 and BRCA2 in a group of patients from the Gomel region of Belarus. *Health Issues and the Environment* 2009; 4: 100–108.
11. Sokolenko AP, Rozanov ME, Mitiushkina NV i wsp. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia. *Fam Cancer* 2007; 6: 281–286.
12. Anisimenko MS, Mitrofanov DV, Chasovnikova OB i wsp. BRCA1 gene mutations frequency estimation by allele-specific real-time PCR of pooled genomic DNA samples. *Breast* 2013; 22: 532–536.
13. Górski B, Byrski T, Huzarski T i wsp. Founder mutations in the BRCA1 gene in Polish families with breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1963–1968.
14. Górski B. Selected aspects of molecular diagnostics of constitutional alterations in BRCA1 and BRCA2 genes associated with increased risk of breast cancer in the Polish population. *Hered Cancer Clin Pract* 2006; 4: 142–152.
15. Gronwald J, Huzarski T, Byrski B i wsp. Cancer risks in first degree relatives of BRCA1 mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*. 2006; 43: 424–428.
16. Górski B, Jakubowska A, Huzarski T i wsp. A high proportion of founder BRCA1 mutations in Polish breast cancer families. *Int J Cancer* 2004; 110: 683–686.
17. Blecharz P, Szatkowski W, Klimek M i wsp. [The prevalence of BRCA1 mutations among families at high-risk of breast and ovarian cancer in province of Malopolska between 2004–2009]. *Przegl Lek* 2009; 66: 1046–1048.
18. Gaj P, Kluska A, Nowakowska D i wsp. High frequency of BRCA1 founder mutations in Polish women with nonfamilial breast cancer. *Fam Cancer* 2012; 11: 623–628.
19. Grzybowska E, Siemińska M, Zientek H i wsp. Germline mutations in the BRCA1 gene predisposing to breast and ovarian cancers in Upper Silesia population. *Acta Biochim Pol* 2002; 49: 351–356.
20. Janiszewska H, Haus O, Lauda-Swieciak A i wsp. Frequency of three BRCA1 gene founder mutations in breast/ovarian cancer families from the Pomerania-Kujawy region of Poland. *Clin Genet* 2003; 64: 502–508.
21. Laitman Y, Simeonov M, Herskovitz L i wsp. Recurrent germline mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in high risk families in Israel. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 1153–1157.
22. Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI i wsp. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus. *Clin Genet* 2010; 78: 364–372.
23. Tamboom K, Kaasik K, Arsavskaja J i wsp. BRCA1 mutations in women with familial or early-onset breast cancer and BRCA2 mutations in familial cancer in Estonia. *Hered Cancer Clin Pract* 2010; 8: 4.
24. Elsakov P, Kurtinaitis J, Petraitis S i wsp. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet* 2010; 78: 373–376.
25. Gronwald J, Elsakov P, Górski B, Lubiński J. High incidence of 4153delA BRCA1 gene mutations in Lithuanian breast — and breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 94: 111–113.
26. Tikhomirova L, Sinicka O, Smitte D i wsp. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer* 2005; 4: 77–84.
27. Gardovskis A, Irmejs A, Miklasevics E i wsp. Clinical, molecular and geographical features of hereditary breast/ovarian cancer in Latvia. *Hered Cancer Clin Pract* 2005; 3: 71–76.
28. Csokay B, Tihomirova L, Stengrevics A i wsp. Strong founder effects in BRCA1 mutation carrier breast cancer patients from Latvia. Mutation in brief no. 258. Online. *Hum Mutat* 1999; 14: 92.
29. Ozolina S, Sinicka O, Jankevics E i wsp. The 4154delA mutation carriers in the BRCA1 gene share a common ancestry. *Fam Cancer* 2009; 8: 1–4.
30. Nadtoka O. Baltic-Black Sea Union: historical retrospective and political perspective. Scientific Notes. Volume 22, Part 1, Humanities National University of „Kyiv-Mohyla Academy”. Kyiv: Publishing house „KM Academy” 2003: 148–157.
31. Krylova NY, Lobeiko OS, Sokolenko AP i wsp. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2006; 4: 193–196.
32. Lawniczak M, Gawin A, Bialek A i wsp. Is there any relationship between BRCA1 gene mutation and pancreatic cancer development? *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 645–649.
33. Abele A, Vjaters E, Irmejs A i wsp. Epidemiologic, clinical, and molecular characteristics of hereditary prostate cancer in Latvia. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 579–585.
34. Cybulski C, Górski B, Gronwald J i wsp. BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 62–66.
35. Cybulski C, Wokołorczyk D, Kluźniak W i wsp. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 461–468.