

# SPIS TREŚCI

I. ABSTRAKT .....	9
Summary .....	11
1. Wstęp .....	15
2. Cel pracy .....	17
3. Materiał i metody, wyniki .....	19
3.1. Ocena związku pomiędzy występowaniem zaburzeń sekwencji genów <i>RNASEL</i> , <i>MSR1</i> , <i>NBS1</i> i <i>BRCA1</i> a ryzykiem zachorowania na raka gruczołu krokowego w polskiej populacji .....	19
3.1.1. Zmiany konstytucyjne genów <i>RNASEL</i> i <i>MSR1</i> a predyspozycja do raka prostaty .....	19
3.1.2. Nosicielstwo mutacji germlinalnej 657del5 genu <i>NBS1</i> a predyspozycja do raka prostaty .....	21
3.1.3. Nosicielstwo mutacji genu <i>BRCA1</i> a predyspozycja do raka gruczołu krokowego .....	24
3.2. Określenie zależności pomiędzy zaburzeniami sekwencji genu <i>CHEK2</i> a predyspozycją do raka prostaty oraz nowotworów złośliwych innych narządów .....	28
3.2.1. Identyfikacja mutacji punktowych genu <i>CHEK2</i> w polskiej populacji .....	28
3.2.2. Identyfikacja dużej konstytucyjnej delecji eksonu 9 i 10 genu <i>CHEK2</i> w polskiej populacji .....	28
3.2.3. Nosicielstwo mutacji genu <i>CHEK2</i> a predyspozycja do raka prostaty .....	30
3.2.4. Nosicielstwo mutacji genu <i>CHEK2</i> a predyspozycja do raka piersi .....	31
3.2.5. Nosicielstwo mutacji genu <i>CHEK2</i> a predyspozycja do raka jelita grubego .....	35
3.2.6. Nosicielstwo mutacji genu <i>CHEK2</i> a predyspozycja do nowotworów złośliwych innych narządów .....	36
3.2.7. Kliniczna charakterystyka raków piersi u nosicielek mutacji genu <i>CHEK2</i> .....	39
4. Podsumowanie wyników .....	43
5. Wnioski .....	45
6. Streszczenie .....	47
7. Piśmiennictwo .....	51

II. PRACE STANOWIĄCE PODSTAWĘ HABILITACJI .....	55
1. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Huzarski T., Dębniak T., Narod S.A., Lubiński J.: DNA variation in MSRI, RNASEL and e-cadherin genes and prostate cancer in Poland.</i> Urol. Int. 2007 – w druku .....	57
2. <i>Cybulski C., Górski B., Dębniak T., Gliniewicz B., Mierzejewski M., Masojć B., Jakubowska A., Matyjasik J., Złowocka E., Sikorski A., Narod S.A., Lubiński J.: NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene.</i> Cancer Res. 2004, 64 (4), 1215–1219 .....	63
3. <i>Cybulski C., Górski B., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Jakubowska A., Wokołorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Posmyk M., Narod S.A., Lubiński J.: BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland.</i> Eur. J. Cancer Prev. 2007 – w druku .....	69
4. <i>Cybulski C., Huzarski T., Górski B., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., Gliniewicz B., Matyjasik J., Złowocka E., Kurzawski G., Sikorski A., Posmyk M., Szwiec M., Czajka R., Narod S.A., Lubiński J.: A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk.</i> Cancer Res. 2004, 64 (8), 2677–2679 .....	75
5. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Górski B., Dębniak T., Masojć B., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Narod S.A., Lubiński J.: A large germline deletion in the CHEK2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer.</i> J. Med. Genet. 2006, 43 (11), 863–866. ....	79
6. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Górski B., Dębniak T., Masojć B., Jakubowska A., van de Wetering T., Narod S.A., Lubiński J.: A deletion in CHEK2 of 5,395 bp predisposes to breast cancer in Poland.</i> Breast Cancer Res. Treat. 2006 – w druku. ....	83

7. *Cybulski C., Wokołorczyk D., Kładny J., Kurzawski G., Suchy J., Grabowska E., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Górski B., Dębniak T., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*Germline CHEK2 mutations and colorectal cancer risk: different effects of a missense and truncating mutations?*  
*Eur. J. Hum. Genet. 2007, 15, 237–241 . . . . . 87*
8. *Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., Teodorczyk U., Byrski T., Gronwald J., Matyjasik J., Złowocka E., Lenner M., Grabowska E., Nej K., Castaneda J., Mędrek K., Szymańska A., Szymańska J., Kurzawski G., Suchy J., Oszurek O., Witek A., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene.*  
*Am. J. Hum. Genet. 2004, 75 (6), 1131–1135 . . . . . 93*
9. *Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Dębniak T., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Kowalska E., Oszurek O., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*CHEK2-positive breast cancers in young Polish women.*  
*Clin. Cancer Res. 2006, 12 (16), 4832–4835 . . . . . 99*

# CONTENTS

I. ABSTRACT .....	9
Summary (in English) .....	11
1. Introduction .....	15
2. Objectives .....	17
3. Material and methods, results .....	19
3.1. Inherited variation in <i>RNASEL</i> , <i>MSR</i> , <i>NBS1</i> and <i>BRCA1</i> genes and prostate cancer risk in the Polish population.....	19
3.1.1. DNA variants in <i>RNASEL</i> and <i>MSR1</i> genes and susceptibility to prostate cancer.....	19
3.1.2. Germline 657del5 mutation in <i>NBS1</i> gene and susceptibility to prostate cancer .....	21
3.1.3. Grmline mutations in <i>BRCA1</i> gene and susceptibility to prostate cancer .....	24
3.2. Germline mutations in <i>CHEK2</i> gene and their association with predisposition to prostate cancer and tumors of other site of origin .....	28
3.2.1. Identification of point mutations in <i>CHEK2</i> gene in the Polish population .....	28
3.2.2. Identification of large deletion of exons 9 and 10 of <i>CHEK2</i> gene in the Polish population .....	28
3.2.3. <i>CHEK2</i> mutations and susceptibility to prostate cancer .....	30
3.2.4. <i>CHEK2</i> mutations and susceptibility to breast cancer... ..	31
3.2.5. <i>CHEK2</i> mutations and susceptibility to colorectal cancer .....	35
3.2.6. <i>CHEK2</i> mutations and susceptibility to tumors of other site of origin.....	36
3.2.7. Clinical characteristics of <i>CHEK2</i> -positive breast cancers in young women from Poland.....	39
4. Summary of the results .....	43
5. Conclusions .....	45
6. Summary (in Polish) .....	47
7. References .....	51

II. THIS HABILITATION THESIS IS BASED ON THE FOLLOWING MANUSCRIPTS .....	55
1. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Huzarski T., Dębniak T., Narod S.A., Lubiński J.: DNA variation in MSRI, RNASEL and e-cadherin genes and prostate cancer in Poland. Urol. Int. 2007 – in press .....</i>	57
2. <i>Cybulski C., Górski B., Dębniak T., Gliniewicz B., Mierzejewski M., Masojć B., Jakubowska A., Matyjasik J., Złowocka E., Sikorski A., Narod S.A., Lubiński J.: NBS1 is a prostate cancer susceptibility gene. Cancer Res. 2004, 64 (4), 1215–1219 .....</i>	63
3. <i>Cybulski C., Górski B., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Dębniak T., Jakubowska A., Wokołorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Posmyk M., Narod S.A., Lubiński J.: BRCA1 mutations and prostate cancer in Poland. Eur. J. Cancer Prev. 2007 – in press .....</i>	69
4. <i>Cybulski C., Huzarski T., Górski B., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., Gliniewicz B., Matyjasik J., Złowocka E., Kurzawski G., Sikorski A., Posmyk M., Szwiec M., Czajka R., Narod S.A., Lubiński J.: A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. Cancer Res. 2004, 64 (8), 2677–2679 .....</i>	75
5. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Górski B., Dębniak T., Masojć B., Jakubowska A., Gliniewicz B., Sikorski A., Stawicka M., Godlewski D., Kwias Z., Antczak A., Krajka K., Lauer W., Sosnowski M., Sikorska-Radek P., Bar K., Klijer R., Zdrojowy R., Małkiewicz B., Borkowski A., Borkowski T., Szwiec M., Narod S.A., Lubiński J.: A large germline deletion in the CHEK2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. J. Med. Genet. 2006, 43 (11), 863–866 .....</i>	79
6. <i>Cybulski C., Wokołorczyk D., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Górski B., Dębniak T., Masojć B., Jakubowska A., van de Wetering T., Narod S.A., Lubiński J.: A deletion in CHEK2 of 5,395 bp predisposes to breast cancer in Poland. Breast Cancer Res. Treat. 2006 – in press .....</i>	83

7. *Cybulski C., Wokołorczyk D., Kładny J., Kurzawski G., Suchy J., Grabowska E., Gronwald J., Huzarski T., Byrski T., Górski B., Dębniak T., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*Germline CHEK2 mutations and colorectal cancer risk: different effects of a missense and truncating mutations?*  
*Eur. J. Hum. Genet. 2007, 15, 237–241 . . . . . 87*
8. *Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Masojć B., Mierzejewski M., Dębniak T., Teodorczyk U., Byrski T., Gronwald J., Matyjasik J., Złowocka E., Lenner M., Grabowska E., Nej K., Castaneda J., Mędrak K., Szymańska A., Szymańska J., Kurzawski G., Suchy J., Oszurek O., Witek A., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene.*  
*Am. J. Hum. Genet. 2004, 75 (6), 1131–1135 . . . . . 93*
9. *Cybulski C., Górski B., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Dębniak T., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Kowalska E., Oszurek O., Narod S.A., Lubiński J.:*  
*CHEK2-positive breast cancers in young Polish women.*  
*Clin. Cancer Res. 2006, 12 (16), 4832–4835 . . . . . 99*