

**KOMISJA GENETYKI MEDYCZNEJ
KOMITETU PATOLOGII KOMÓRKOWEJ
I
MOLEKULARNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

BIULETYN INFORMACYJNY NR 9

2003

**BIULETYN
INFORMACYJNY
KOMISJI GENETYKI MEDYCZNEJ**

9/2002-2003

WARSZAWA 2003

Wydanie publikacji dofinansowane przez Komitet Badań Naukowych

Biuletyn wydano ze środków finansowych DOT
Wydziału Nauk Medycznych PAN

Redakcja: **Małgorzata Krajewska-Walasek**

Skład komputerowy i druk:



Chris - Comp

Krzysztof Śliwowski
04-703 Warszawa,
tel/fax (0-22) 812 65 06

SPIS TREŚCI

1. Profesor dr hab. med. Jacek Zaremba laureatem medalu
im. Jędrzeja Śniadeckiego w 2003 roku 7
2. Komisja Genetyki Medycznej Komitetu Genetyki
Człowieka i Patologii Molekularnej Wydziału Nauk
Medycznych PAN – skład osobowy
(kadencja 2003-2005) 10
3. INTERNATIONAL DECLARATION
ON HUMAN GENETIC DATA 14
4. Propozycje współpracy 30

Szanowne Koleżanki i Koledzy

Przekazując w Państwa ręce kolejny, dziewiąty już numer Biuletynu Informacyjnego Komisji Genetyki Człowieka, która obecnie nazywa się Komisją Genetyki Medycznej, chciałabym zwrócić uwagę na zagadnienia, które dla współczesnej medycyny i biologii molekularnej mają nie mniejsze znaczenie niż osiągnięcia badawcze. Są to kwestie ochrony danych dotyczących genetyki człowieka, proteomiki i pozyskiwanego materiału biologicznego. W codziennej, trudnej rzeczywistości naszych działań, wyznaczanych przez polityczki z Narodowym Funduszem Zdrowia i inne przeciwności, kwestie te czasami umykają naszej uwadze, a jest to przecież priorytet najwyższej rangi, którego przestrzeganie stanowić będzie ważne kryterium oceny polskiej nauki na forum europejskim i światowym.

Od czasu Powszechnej Deklaracji Praw Człowieka z 10 grudnia 1948 roku, która wylicza i szczegółowo opisuje prawa i wolności istniejące i uznane przez państwa, zakres tych praw uległ istotnemu rozszerzeniu. Dzięki osiągnięciom współczesnej biologii molekularnej i medycyny, ochrona praw człowieka i godności istoty ludzkiej wymaga uzupełnienia o ochronę danych dotyczących genomu człowieka uzyskiwanych w trakcie badań medycznych i genetycznych. Mogą one mieć fundamentalne znaczenie dla rozwoju nauki i medycyny, ale ich gromadzenie oraz przechowywanie winno być objęte najwyższymi standardami poufności.

Oczekiwaniom tym wychodzi naprzeciw uchwalona jednogłośnie 16 października 2003 roku na 32 sesji Konferencji Generalnej UNESCO Międzynarodowa Deklaracja o Danych Genetycznych. Deklaracja reguluje kwestie terminologiczne, proceduralne i merytoryczne dotyczące gromadzenia, przechowywania i wykorzystania danych genetycznych dla celów naukowych i medycznych. Jest to pierwszy przypadek podjęcia tego zagadnienia przez wyspecjalizowaną agencję ONZ. Z uwagi na rangę UNESCO i znaczenie tego dokumentu jego tekst drukujemy w całości.

Z satysfakcją odnotowujemy również w Biuletynie przyznanie przez Wydział Nauk Medycznych PAN Medalu im. Jędrzeja Śniadeckiego prof. dr. n. med. Jackowi Zarembie. Jest to wyraz uznania dla wybitnych osiągnięć tegorocznego laureata, ale także dla całego naszego środowiska.

Korzystając z okazji informuję, że przedstawicielem Polski w European Advisory Board of European Cytogeneticists Association (ECA) obecnej kadencji została dr hab. n. med. Olga Haus, prof. nadzw. AM, kierownik Katedry i Zakładu Genetyki Klinicznej AM w Bydgoszczy. Gratulujemy!!!

Kończąc, jak zwykle zwracam się do Państwa z apelem o udział w redagowaniu naszego Biuletynu. Dotyczy to zarówno nadsyłania materiałów, jak i sugestii co do zawartości następnych numerów. Podzielmy się swoimi doświadczeniami i osiągnięciami. Jak powiada łacińskie przysłowie *Scire tuum nihil est, nisi te scire hoc sciat alter* [wiedza byłaby niczym, gdyby inni nie wiedzieli, że ty wiesz].

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

Przewodnicząca Komisji Genetyki Medycznej
Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej
Wydziału Medycznego PAN

**PROFESOR DR HAB. MED. JACEK ZAREMBA
LAUREATEM MEDALU IM. JĘDRZEJA ŚNIADECKIEGO
W 2003 ROKU**

Medal im. Jędrzeja Śniadeckiego, przyznawany przez Wydział Nauk Medycznych PAN, stanowi honorowe wyróżnienie, przyznawane za rozwijanie nauk medycznych i wybitne wyniki badań naukowych oraz za szczególne osiągnięcia w dziedzinie popularyzacji nauki i medycyny. W roku 2003 laureatem został prof. dr hab. n. med. Jacek Zaremba, kierownik Zakładu Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, wieloletni członek Komisji Genetyki Człowieka PAN. Jest to kolejne wyróżnienie osoby ze środowiska genetyków polskich, albowiem w roku 2002 medal ten otrzymał prof. Ryszard Słomski.

Profesor Jacek Zaremba jest osobą znaną nam wszystkim od lat i wydaje się, że „wszystko o sobie wiemy”, ale gdy zainteresowałem się głębiej Jego dorobkiem naukowym oraz działalnością zawodową odkryłem szereg nieznanymi mi faktów. Dlatego też, korzystając z okazji przyznania Jemu medalu, postanowiłem przedstawić bliżej Jego sylwetkę w Biuletynie Komisji Genetyki Medycznej.

Profesor Jacek Zaremba jest jednym z pionierów genetyki klinicznej w Polsce. Już w roku 1975 (początkowo wspólnie z prof. I. Waldem) wprowadził jako pierwszy w Polsce genetyczne badania prenatalne, które prowadzone są nadal w kierowanym przez Niego zakładzie na największą skalę w kraju – obecnie ok. 1000 badań rocznie. W zakładzie tym powstała również poradnia genetyczna – jedna z dwóch pierwszych w Polsce. Rozpoczęte już w latach siedemdziesiątych, niezwykle konsekwentne działania prof. Zaremby, przyczyniły się w istotnym stopniu do powstania w Polsce w 2002 roku specjalizacji w zakresie genetyki klinicznej.

Dowodem uznania dla prof. Zaremby ze strony nie tylko genetyków klinicznych, ale także naukowców reprezentujących inne działy genetyki, był Jego wybór na stanowisko przewodniczącego (1993-1995) Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Genetycznego, w którym pełni obecnie funkcję wice-przewodniczącego i został także członkiem honorowym tegoż Towarzystwa. Jest członkiem Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka. Prof. Zaremba aktywnie działa i to od wielu kadencji, w dwóch komitetach Wydziału Nauk Medycznych PAN: w Komitecie Nauk Neurologicznych, jako przewodniczący Komisji Neurogenetyki, a w Komitecie Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej pełni

funkcję wiceprzewodniczącego. Na uwagę zasługuje działalność prof. Zaremby w Izbach Lekarskich, gdzie był delegatem na trzy krajowe zjazdy.

Działalność organizacyjna i publikacje naukowe profesora Zaremby zostały wysoko ocenione przez środowisko genetyków klinicznych za granicą. Z inicjatywy Europejskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, prof. Zaremba w latach 90-tych reprezentował Polskę w *Concerted Action of Genetic Services in Europe*. Jeszcze większym wyróżnieniem prof. Zaremby było powołanie Jego do Międzynarodowego Komitetu Bioetycznego UNESCO (1998-2003), gdzie pełnił funkcję jednego z wiceprzewodniczących oraz przewodniczył grupie, która opracowała raport na temat zastosowania komórek macierzystych pochodzenia embrionalnego w badaniach nad ich terapeutycznym wykorzystaniem w medycynie. W latach 1998-2002 był członkiem Naukowego Komitetu Programowego Europejskiego Towarzystwa Genetycznego. Jest członkiem honorowym *International Association for Scientific Study of Mental Deficiency*. Powyższe fakty świadczą o międzynarodowym uznaniu środowisk genetyków dla prof. Zaremby, który od wielu lat jako neurolog i genetyk kliniczny godnie i pracowicie reprezentuje polską genetykę medyczną w europejskich gremiach naukowych.

Prof. Zaremba legitymuje się bogatym, oryginalnym dorobkiem naukowym. Jako jeden z pierwszych na świecie scharakteryzował klinicznie i genetycznie kilka rzadkich zespołów u człowieka. Opisał także nową jednostkę chorobową *hereditary neurocutaneous angioma* (OMIM 106070). Wkład profesora Zaremby w rozwój genetyki klinicznej znajduje odzwierciedlenie w katalogu McKusicka, który cytuje szereg publikacji prof. Zaremby.

Do zasług i dorobku naukowego profesora należy:

- uzupełnienie danych klinicznych dotyczących fakomatozy Jadassohna i zaproponowanie nowej nazwy tej choroby – *Jadassohn's naevus phacomatosis*, stosowanej przez wielu znanych neurogenetyków,
- drugie na świecie oszacowanie częstości mutacji w stwierdzeniu guzowatym,
- jeden z pierwszych opisów klinicznych i cytogenetycznych (pierwszy w literaturze anglojęzycznej) zespołu częściowej trisomii chromosomu 9p,
- analiza genetyczna licznej grupy chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA), która umożliwiła oszacowanie proporcji genetycznej i stopnia penetracji genu w trzech podstawowych typach SMA i wykazanie, że typ III odznacza się związkiem z płcią – pomimo, że choroba jest autosomalna recesywna, częściej chorują mężczyźni,

- objęcie badaniami genetycznymi w Polsce większości przypadków dystrofii mięśniowej Duchenne'a i Beckera oraz chorób neurodegeneracyjnych – ch. Huntingtona i ataksji rdzeniowo-mózdkowych.

Należy podkreślić, że wyniki powyższych badań zostały opublikowane w renomowanych pismach głównie w *J Med. Genet*, *Hum Genet*, *Cytogenet Cell Genet*, *J Ment Defic Res*, *Clin Genet*, *Eur J Neurol*, *Int J Dermatology*, *Nature* i *Am J Hum Genet*. Prof. Zaremba jest autorem lub współautorem pięciu rozdziałów w monografiach opublikowanych za granicą oraz licznych rozdziałów w książkach opublikowanych w Polsce.

Kierowany przez Niego zakład jest jednym w Polsce, w którym diagnozuje się, obok wielu uwarunkowanych genetycznie chorób, chorobę Huntingtona oraz osiem postaci ataksji rdzeniowo-mózdkowych. Osiągnięcia w tym zakresie spowodowały wejście zespołu prof. Zaremby, jako jednego z dwóch z Europy Środkowej, do 6-go programu ramowego *EUROSCA*, w którym ośrodki europejskie podejmują wspólne badania nad ataksjami rdzeniowo-mózdkowymi. O osobowości prof. Zaremby świadczy fakt, że był on inicjatorem utworzenia Stowarzyszenia na Rzecz Osób z Chorobą Huntingtona w Polsce, które rozpoczęło swoją działalność w 2003 roku.

Na zakończenie pragnę podkreślić niezwykłą skromność i pracowitość prof. Zaremby. Jego wieloletnie doświadczenie i wiedza sprawia, że jest On niekwestionowanym autorytetem w naszym środowisku. Jestem przekonany, że przyznanie Jemu medalu im. J. Śniadeckiego będzie życzliwie przyjęte przez środowisko genetyków polskich. Jacku, gratuluje. *Ad multos annos!*

Prof. dr hab. n. med. **Janusz Limon**

**KOMISJA GENETYKI MEDYCZNEJ
KOMITETU GENETYKI CZŁOWIEKA
I PATOLOGII MOLEKULARNEJ
WYDZIAŁU NAUK MEDYCZNYCH PAN
(2003-2005)**

Prof. dr hab. Ewa Bartnik

Zakład Genetyki
Uniwersytet Warszawski
ul. Pawińskiego 5a
02-106 Warszawa
tel. (022) 659-70-72 w. 2247
fax: 658-47-54
e-mail: ebartnik@ibbrain.ibb.waw.pl

Dr hab. n. med. Krystyna H. Chrzanowska (sekretarz Komisji)

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa-Międzylesie
tel. (022) 815-74-52, 815-74-61
fax: (022) 815-74-57
e-mail: chrzanowska@czd.waw.pl

Dr hab. n. med. Olga Haus, prof. nadzw AM

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej AM
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz
tel. i fax. (052) 585-35-68
e-mail: haus@amb.bydgoszcz.pl

Prof. dr hab. n. med. Bogdan Kalużewski

Zakład Genetyki Medycznej
Instytutu Endokrynologii AM
ul. Sterlinga 3
91-425 Łódź
tel. i fax. (042) 632-70-02
e-mail: genetyka@csk.am.lodz.pl

Prof. dr hab. n. med. Lech Korniszewski

II Katedra Pediatrii AM
ul. Działdowska 1/3
01-184 Warszawa
tel. (022) 632-27-67
fax: 632-23-99
e-mail: korgenet@rubikon.pl

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Kowalczyk

Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM
ul. Chodźki 2
20-093 Lublin
tel. (081) 718-55-22, 718-52-58
fax: 747-72-20
e-mail: jkowalcz@dsk.lublin.pl

**Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek
(przewodnicząca Komisji)**

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa-Międzylesie
tel. (022) 815-74-52, 815-74-57
fax: (022) 815-74-57
e-mail: walasek@czd.waw.pl

Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
tel. (061) 849-14-10
fax: 847-53-94
e-mail: latos@sk5.usoms.poznan.pl

Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Zakład Genetyki i Patomorfologii PAM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. i fax (091) 482-84-50
e-mail: lubinski@pam.szczecin.pl

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Mazurczak

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a
01-211 Warszawa
tel. (022) 632-96-57
fax: 632-62-24
e-mail: tadmaz@imid.med.pl

Prof. dr hab. n. med. Alina Midro

Zakład Genetyki Klinicznej
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Waszyngtona 13
15-089 Białystok 8; skr.poczt. 22
tel. (085) 748-59-80, 748-59-92
fax: (085) 748-54-16
e-mail: midro@amb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Nowak

Instytut Genetyki Człowieka PAN
ul. Strzeszyńska 32
60-479 Poznań
tel. (061) 822-13-12, 823-30-11 w. 235
fax: 823-32-35
e-mail: nowakjs@man.poznan.pl

Prof. dr hab. n. med. Jacek Pietrzyk

Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Pediatrii AM
ul. Wielicka 265
30-663 Kraków
tel. (12) 658-44-11
fax: 658-44-11
e-mail: mipietrz@kinga.cyfr-kr.edu.pl

Dr med. Antoni Pyrkosz

Zakład Genetyki Medycznej Śl.A.M.
ul. Medyków 18
40-752 Katowice
tel. (032) 208-83-82, 208-85-49
e-mail: mege@polbox.com

Prof. dr hab. n. med. Maria Sasiadek

Zakład Genetyki Medycznej
Katedry Patofizjologii AM
ul. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław
tel. (071) 784-12-55, 784-12-55
fax: 784-00-63
e-mail: sasiadek@gen.am.wroc.pl

Prof. dr hab. n. med. Jacek Zaremba

Zakład Genetyki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 1/9
02-957 Warszawa
tel. (022) 842-76-50
fax: 858-91-69
e-mail: zaremba@ipin.edu.pl

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization,
Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.

INTERNATIONAL DECLARATION ON HUMAN GENETIC DATA*

The General Conference,

Recalling the Universal Declaration of Human Rights of 10 December 1948, the two United Nations International Covenants on Economic, Social and Cultural Rights and on Civil and Political Rights of 16 December 1966, the United Nations International Convention on the Elimination of All Forms of Racial Discrimination of 21 December 1965, the United Nations Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women of 18 December 1979, the United Nations Convention on the Rights of the Child of 20 November 1989, the United Nations Economic and Social Council Resolutions 2001/39 on Genetic Privacy and Non-Discrimination of 26 July 2001 and 2003/232 on Genetic Privacy and Non-Discrimination of 22 July 2003, the ILO Convention (No. 111) concerning Discrimination in Respect of Employment and Occupation of 25 June 1958, the UNESCO Universal Declaration on Cultural Diversity of 2 November 2001, the Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights Agreement (TRIPs) annexed to the Agreement establishing the World Trade Organization, which entered into force on 1 January 1995, the Doha Declaration on the TRIPs Agreement and Public Health of 14 November 2001 and the other international human rights instruments adopted by the United Nations and the specialized agencies of the United Nations system,

Recalling more particularly the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights which it adopted, unanimously and by acclamation, on 11 November 1997 and which was endorsed by the United Nations General Assembly on 9 December 1998 and the Guidelines for the implementation of the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights which it endorsed on 16 November 1999 by 30 C/Resolution 23,

Welcoming the broad public interest worldwide in the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, the firm support it has received from the international community and its impact in Member States drawing upon it for their legislation, regulations, norms and standards, and ethical codes of conduct and guidelines,

* Adopted unanimously and by acclamation on 16 October 2003 by the 32nd session of the General Conference of UNESCO.

Bearing in mind the international and regional instruments, national laws, regulations and ethical texts relating to the protection of human rights and fundamental freedoms and to respect for human dignity as regards the collection, processing, use and storage of scientific data, as well as of medical data and personal data,

Recognizing that genetic information is part of the overall spectrum of medical data and that the information content of any medical data, including genetic data and proteomic data, is highly contextual and dependent on the particular circumstances,

Also recognizing that human genetic data have a special status on account of their sensitive nature since they can be predictive of genetic predispositions concerning individuals and that the power of predictability can be stronger than assessed at the time of deriving the data; they may have a significant impact on the family, including offspring, extending over generations, and in some instances on the whole group; they may contain information the significance of which is not necessarily known at the time of the collection of biological samples; and they may have cultural significance for persons or groups,

Emphasizing that all medical data, including genetic data and proteomic data, regardless of their apparent information content, should be treated with the same high standards of confidentiality,

Noting the increasing importance of human genetic data for economic and commercial purposes,

Having regard to the special needs and vulnerabilities of developing countries and the need to reinforce international cooperation in the field of human genetics,

Considering that the collection, processing, use and storage of human genetic data are of paramount importance for the progress of life sciences and medicine, for their applications and for the use of such data for non-medical purposes,

Also considering that the growing amount of personal data collected makes genuine irretrievability increasingly difficult,

Aware that the collection, processing, use and storage of human genetic data have potential risks for the exercise and observance of human rights and fundamental freedoms and respect for human dignity,

Noting that the interests and welfare of the individual should have priority over the rights and interests of society and research,

Reaffirming the principles established in the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights and the principles of equality, justice, solidarity and responsibility as well as respect for human dignity, human rights and fundamental freedoms, particularly freedom of thought and expression, including freedom of research, and privacy and security of the person, which must underlie the collection, processing, use and storage of human genetic data,

Proclaims the principles that follow and *adopts* the present Declaration.

A. GENERAL PROVISIONS

Article 1: Aims and scope

(a) The aims of this Declaration are: to ensure the respect of human dignity and protection of human rights and fundamental freedoms in the collection, processing, use and storage of human genetic data, human proteomic data and of the biological samples from which they are derived, referred to hereinafter as "biological samples", in keeping with the requirements of equality, justice and solidarity, while giving due consideration to freedom of thought and expression, including freedom of research; to set out the principles which should guide States in the formulation of their legislation and their policies on these issues; and to form the basis for guidelines of good practices in these areas for the institutions and individuals concerned.

(b) Any collection, processing, use and storage of human genetic data, human proteomic data and biological samples shall be consistent with the international law of human rights.

(c) The provisions of this Declaration apply to the collection, processing, use and storage of human genetic data, human proteomic data and biological samples, except in the investigation, detection and prosecution of criminal

offences and in parentage testing that are subject to domestic law that is consistent with the international law of human rights.

Article 2: Use of terms

For the purposes of this Declaration, the terms used have the following meanings:

(i) *Human genetic data*: Information about heritable characteristics of individuals obtained by analysis of nucleic acids or by other scientific analysis.

(ii) *Human proteomic data*: Information pertaining to an individual's proteins including their expression, modification and interaction.

(iii) *Consent*: Any freely given specific, informed and express agreement of an individual to his or her genetic data being collected, processed, used and stored.

(iv) *Biological samples*: Any sample of biological material (for example blood, skin and bone cells or blood plasma) in which nucleic acids are present and which contains the characteristic genetic make-up of an individual.

(v) *Population-based genetic study*: A study which aims at understanding the nature and extent of genetic variation among a population or individuals within a group or between individuals across different groups.

(vi) *Behavioural genetic study*: A study that aims at establishing possible connections between genetic characteristics and behaviour.

(vii) *Invasive procedure*: Biological sampling using a method involving intrusion into the human body, such as obtaining a blood sample by using a needle and syringe.

(viii) *Non-invasive procedure*: Biological sampling using a method which does not involve intrusion into the human body, such as oral smears.

(ix) *Data linked to an identifiable person*: Data that contain information, such as name, birth date and address, by which the person from whom the data were derived can be identified.

(x) *Data unlinked to an identifiable person*: Data that are not linked to an identifiable person, through the replacement of, or separation from, all identifying information about that person by use of a code.

(xi) *Data irretrievably unlinked to an identifiable person*: Data that cannot be linked to an identifiable person, through destruction of the link to any identifying information about the person who provided the sample.

(xii) *Genetic testing*: A procedure to detect the presence or absence of, or change in, a particular gene or chromosome, including an indirect test for a gene product or other specific metabolite that is primarily indicative of a specific genetic change.

(xiii) *Genetic screening*: Large-scale systematic genetic testing offered in a programme to a population or subsection thereof intended to detect genetic characteristics in asymptomatic people.

(xiv) *Genetic counselling*: A procedure to explain the possible implications of the findings of genetic testing or screening, its advantages and risks and where applicable to assist the individual in the long-term handling of the consequences. It takes place before and after genetic testing and screening.

(xv) *Cross-matching*: Matching of information about an individual or a group contained in various data files set up for different purposes.

Article 3: Person's identity

Each individual has a characteristic genetic make-up. Nevertheless, a person's identity should not be reduced to genetic characteristics, since it involves complex educational, environmental and personal factors and emotional, social, spiritual and cultural bonds with others and implies a dimension of freedom.

Article 4: Special status

(a) Human genetic data have a special status because:

(i) they can be predictive of genetic predispositions concerning individuals;

(ii) they may have a significant impact on the family, including offspring, extending over generations, and in some instances on the whole group to which the person concerned belongs;

(iii) they may contain information the significance of which is not necessarily known at the time of the collection of the biological samples;

(iv) they may have cultural significance for persons or groups.

(b) Due consideration should be given to the sensitivity of human genetic data and an appropriate level of protection for these data and biological samples should be established.

Article 5: Purposes

Human genetic data and human proteomic data may be collected, processed, used and stored only for the purposes of:

(i) diagnosis and health care, including screening and predictive testing;

(ii) medical and other scientific research, including epidemiological, especially population-based genetic studies, as well as anthropological or archaeological studies, collectively referred to hereinafter as "medical and scientific research";

(iii) forensic medicine and civil, criminal and other legal proceedings, taking into account the provisions of Article 1(c);

(iv) or any other purpose consistent with the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights and the international law of human rights.

Article 6: Procedures

(a) It is ethically imperative that human genetic data and human proteomic data be collected, processed, used and stored on the basis of transparent and ethically acceptable procedures. States should endeavour to involve society at large in the decision-making process concerning broad policies for the collection, processing, use and storage of human genetic data and human proteomic data and the evaluation of their management, in particular in the case of population-based genetic studies. This decision-making process, which may benefit from international experience, should ensure the free expression of various viewpoints.

(b) Independent, multidisciplinary and pluralist ethics committees should be promoted and established at national, regional, local or institutional levels, in accordance with the provisions of Article 16 of the Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. Where appropriate, ethics committees at national level should be consulted with regard to the establishment of standards, regulations and guidelines for the collection, pro-

cessing, use and storage of human genetic data, human proteomic data and biological samples. They should also be consulted concerning matters where there is no domestic law. Ethics committees at institutional or local levels should be consulted with regard to their application to specific research projects.

(c) When the collection, processing, use and storage of human genetic data, human proteomic data or biological samples are carried out in two or more States, the ethics committees in the States concerned, where appropriate, should be consulted and the review of these questions at the appropriate level should be based on the principles set out in this Declaration and on the ethical and legal standards adopted by the States concerned.

(d) It is ethically imperative that clear, balanced, adequate and appropriate information shall be provided to the person whose prior, free, informed and express consent is sought. Such information shall, alongside with providing other necessary details, specify the purpose for which human genetic data and human proteomic data are being derived from biological samples, and are used and stored. This information should indicate, if necessary, risks and consequences. This information should also indicate that the person concerned can withdraw his or her consent, without coercion, and this should entail neither a disadvantage nor a penalty for the person concerned.

Article 7: Non-discrimination and non-stigmatization

(a) Every effort should be made to ensure that human genetic data and human proteomic data are not used for purposes that discriminate in a way that is intended to infringe, or has the effect of infringing human rights, fundamental freedoms or human dignity of an individual or for purposes that lead to the stigmatization of an individual, a family, a group or communities.

(b) In this regard, appropriate attention should be paid to the findings of population-based genetic studies and behavioural genetic studies and their interpretations.

B. COLLECTION

Article 8: Consent

(a) Prior, free, informed and express consent, without inducement by financial or other personal gain, should be obtained for the collection of human genetic data, human proteomic data or biological samples, whether through invasive or non-invasive procedures, and for their subsequent processing, use and storage, whether carried out by public or private institutions. Limitations on this principle of consent should only be prescribed for compelling reasons by domestic law consistent with the international law of human rights.

(b) When, in accordance with domestic law, a person is incapable of giving informed consent, authorization should be obtained from the legal representative, in accordance with domestic law. The legal representative should have regard to the best interest of the person concerned.

(c) An adult not able to consent should as far as possible take part in the authorization procedure. The opinion of a minor should be taken into consideration as an increasingly determining factor in proportion to age and degree of maturity.

(d) In diagnosis and health care, genetic screening and testing of minors and adults not able to consent will normally only be ethically acceptable when it has important implications for the health of the person and has regard to his or her best interest.

Article 9: Withdrawal of consent

(a) When human genetic data, human proteomic data or biological samples are collected for medical and scientific research purposes, consent may be withdrawn by the person concerned unless such data are irretrievably unlinked to an identifiable person. In accordance with the provisions of Article 6(d), withdrawal of consent should entail neither a disadvantage nor a penalty for the person concerned.

(b) When a person withdraws consent, the person's genetic data, proteomic data and biological samples should no longer be used unless they are irretrievably unlinked to the person concerned.

(c) If not irretrievably unlinked, the data and biological samples should be dealt with in accordance with the wishes of the person. If the person's wishes cannot be determined or are not feasible or are unsafe, the data and biological samples should either be irretrievably unlinked or destroyed.

Article 10: The right to decide whether or not to be informed about research results

When human genetic data, human proteomic data or biological samples are collected for medical and scientific research purposes, the information provided at the time of consent should indicate that the person concerned has the right to decide whether or not to be informed of the results. This does not apply to research on data irretrievably unlinked to identifiable persons or to data that do not lead to individual findings concerning the persons who have participated in such a research. Where appropriate, the right not to be informed should be extended to identified relatives who may be affected by the results.

Article 11: Genetic counselling

It is ethically imperative that when genetic testing that may have significant implications for a person's health is being considered, genetic counselling should be made available in an appropriate manner. Genetic counselling should be non-directive, culturally adapted and consistent with the best interest of the person concerned.

Article 12: Collection of biological samples for forensic medicine or in civil, criminal and other legal proceedings

When human genetic data or human proteomic data are collected for the purposes of forensic medicine or in civil, criminal and other legal proceedings, including parentage testing, the collection of biological samples, *in vivo* or post-mortem, should be made only in accordance with domestic law consistent with the international law of human rights.

C. PROCESSING

Article 13: Access

No one should be denied access to his or her own genetic data or proteomic data unless such data are irretrievably unlinked to that person as the identifiable source or unless domestic law limits such access in the interest of public health, public order or national security.

Article 14: Privacy and Confidentiality

(a) States should endeavour to protect the privacy of individuals and the confidentiality of human genetic data linked to an identifiable person, a family or, where appropriate, a group, in accordance with domestic law consistent with the international law of human rights.

(b) Human genetic data, human proteomic data and biological samples linked to an identifiable person should not be disclosed or made accessible to third parties, in particular, employers, insurance companies, educational institutions and the family, except for an important public interest reason in cases restrictively provided for by domestic law consistent with the international law of human rights or where the prior, free, informed and express consent of the person concerned has been obtained provided that such consent is in accordance with domestic law and the international law of human rights. The privacy of an individual participating in a study using human genetic data, human proteomic data or biological samples should be protected and the data should be treated as confidential.

(c) Human genetic data, human proteomic data and biological samples collected for the purposes of scientific research should not normally be linked to an identifiable person. Even when such data or biological samples are unlinked to an identifiable person, the necessary precautions should be taken to ensure the security of the data or biological samples.

(d) Human genetic data, human proteomic data and biological samples collected for medical and scientific research purposes can remain linked to an identifiable person, only if necessary to carry out the research and provided that the privacy of the individual and the confidentiality of the data or biological samples concerned are protected in accordance with domestic law.

(e) Human genetic data and human proteomic data should not be kept in a form which allows the data subject to be identified for any longer than is necessary for achieving the purposes for which they were collected or subsequently processed.

Article 15: Accuracy, reliability, quality and security

The persons and entities responsible for the processing of human genetic data, human proteomic data and biological samples should take the necessary measures to ensure the accuracy, reliability, quality and security of these data and the processing of biological samples. They should exercise rigour, caution, honesty and integrity in the processing and interpretation of human genetic data, human proteomic data or biological samples, in view of their ethical, legal and social implications.

D. USE

Article 16: Change of purpose

(a) Human genetic data, human proteomic data and the biological samples collected for one of the purposes set out in Article 5 should not be used for a different purpose that is incompatible with the original consent, unless the prior, free, informed and express consent of the person concerned is obtained according to the provisions of Article 8(a) or unless the proposed use, decided by domestic law, corresponds to an important public interest reason and is consistent with the international law of human rights. If the person concerned lacks the capacity to consent, the provisions of Article 8(b) and (c) should apply *mutatis mutandis*.

(b) When prior, free, informed and express consent cannot be obtained or in the case of data irretrievably unlinked to an identifiable person, human genetic data may be used in accordance with domestic law or following the consultation procedures set out in Article 6(b).

Article 17: Stored biological samples

(a) Stored biological samples collected for purposes other than set out in Article 5 may be used to produce human genetic data or human proteomic data with the prior, free, informed and express consent of the person concerned.

ned. However, domestic law may provide that if such data have significance for medical and scientific research purposes e.g. epidemiological studies, or public health purposes, they may be used for those purposes, following the consultation procedures set out in Article 6(b).

(b) The provisions of Article 12 should apply *mutatis mutandis* to stored biological samples used to produce human genetic data for forensic medicine.

Article 18: Circulation and international cooperation

(a) States should regulate, in accordance with their domestic law and international agreements, the cross-border flow of human genetic data, human proteomic data and biological samples so as to foster international medical and scientific cooperation and ensure fair access to this data. Such a system should seek to ensure that the receiving party provides adequate protection in accordance with the principles set out in this Declaration.

(b) States should make every effort, with due and appropriate regard for the principles set out in this Declaration, to continue fostering the international dissemination of scientific knowledge concerning human genetic data and human proteomic data and, in that regard, to foster scientific and cultural cooperation, particularly between industrialized and developing countries.

(c) Researchers should endeavour to establish cooperative relationships, based on mutual respect with regard to scientific and ethical matters and, subject to the provisions of Article 14, should encourage the free circulation of human genetic data and human proteomic data in order to foster the sharing of scientific knowledge, provided that the principles set out in this Declaration are observed by the parties concerned. To this end, they should also endeavour to publish in due course the results of their research.

Article 19: Sharing of benefits

(a) In accordance with domestic law or policy and international agreements, benefits resulting from the use of human genetic data, human proteomic data or biological samples collected for medical and scientific research should be shared with the society as a whole and the international community. In giving effect to this principle, benefits may take any of the following forms:

(i) special assistance to the persons and groups that have taken part in the research;

(ii) access to medical care;

(iii) provision of new diagnostics, facilities for new treatments or drugs stemming from the research;

(iv) support for health services;

(v) capacity-building facilities for research purposes;

(vi) development and strengthening of the capacity of developing countries to collect and process human genetic data, taking into consideration their specific problems;

(vii) any other form consistent with the principles set out in this Declaration.

(b) Limitations in this respect could be provided by domestic law and international agreements.

E. STORAGE

Article 20: Monitoring and management framework

States may consider establishing a framework for the monitoring and management of human genetic data, human proteomic data and biological samples based on the principles of independence, multidisciplinary, pluralism and transparency as well as the principles set out in this Declaration. This framework could also deal with the nature and purposes of the storage of these data.

Article 21: Destruction

(a) The provisions of Article 9 apply *mutatis mutandis* in the case of stored human genetic data, human proteomic data and biological samples.

(b) Human genetic data, human proteomic data and the biological samples collected from a suspect in the course of a criminal investigation should be destroyed when they are no longer necessary, unless otherwise provided for by domestic law consistent with the international law of human rights.

(c) Human genetic data, human proteomic data and biological samples should be available for forensic purposes and civil proceedings only for as long as they are necessary for those proceedings, unless otherwise provided for by domestic law consistent with the international law of human rights.

Article 22: Cross-matching

Consent should be essential for the cross-matching of human genetic data, human proteomic data or biological samples stored for diagnostic and health care purposes and for medical and other scientific research purposes, unless otherwise provided for by domestic law for compelling reasons and consistent with the international law of human rights.

F. PROMOTION AND IMPLEMENTATION

Article 23: Implementation

(a) States should take all appropriate measures, whether of a legislative, administrative or other character, to give effect to the principles set out in this Declaration, in accordance with the international law of human rights. Such measures should be supported by action in the sphere of education, training and public information.

(b) In the framework of international cooperation, States should endeavour to enter into bilateral and multilateral agreements enabling developing countries to build up their capacity to participate in generating and sharing scientific knowledge concerning human genetic data and of the related know-how.

Article 24: Ethics education, training and information

In order to promote the principles set out in this Declaration, States should endeavour to foster all forms of ethics education and training at all levels as well as to encourage information and knowledge dissemination programmes about human genetic data. These measures should aim at specific audiences, in particular researchers and members of ethics committees, or be addressed to the public at large. In this regard, States should encourage the participation of international and regional intergovernmental organizations and international, regional and national non-governmental organizations in this endeavour.

Article 25: Roles of the International Bioethics Committee (IBC) and the Intergovernmental Bioethics Committee (IGBC)

The International Bioethics Committee (IBC) and the Intergovernmental Bioethics Committee (IGBC) shall contribute to the implementation of this

Declaration and the dissemination of the principles set out therein. On a collaborative basis, the two Committees should be responsible for its monitoring and for the evaluation of its implementation, *inter alia*, on the basis of reports provided by States. The two Committees should be responsible in particular for the formulation of any opinion or proposal likely to further the effectiveness of this Declaration. They should make recommendations in accordance with UNESCO's statutory procedures, addressed to the General Conference.

Article 26: Follow-up action by UNESCO

UNESCO shall take appropriate action to follow up this Declaration so as to foster progress of the life sciences and their applications through technologies, based on respect for human dignity and the exercise and observance of human rights and fundamental freedoms.

Article 27: Denial of acts contrary to human rights, fundamental freedoms and human dignity

Nothing in this Declaration may be interpreted as implying for any State, group or person any claim to engage in any activity or to perform any act contrary to human rights, fundamental freedoms and human dignity, including, in particular, the principles set out in this Declaration.

PROPOZYCJE WSPÓLPRACY

Genetyka choroby Alzheimera – możliwość analizy mutacji w rodzinach

Dr Anna Kowalska
Instytut Genetyki Człowieka PAN

Hipoteza „kaskady β -amyloidu”

Według hipotezy „kaskady β -amyloidu” pierwotnym wydarzeniem w patogenezie choroby Alzheimera (AD: *Alzheimer's disease*) jest odkładanie się złożeń β -amyloidu ($A\beta$) w postaci tzw. płytek starczych w korze mózgowej chorych. Pozostałe zmiany neuropatologiczne charakterystyczne dla AD: zwyrodnienia typu włóknkowego (NFTs), zwyrodnienie synaps oraz zanik neuronów mają charakter wtórny i są następstwem gromadzenia się $A\beta$ [5]. $A\beta$ powstaje w wyniku endoproteolizy białka prekursora β -amyloidu (APP) katalizowanej przez α -, β -, i γ -sekreazy. Szlak α -sekreazy produkuje nieamyloidogenne produkty: sAPP α , p3 i C83. W szlaku β -sekreazy obok fragmentów: sAPP β i C99 powstaje także β -amyloid, peptyd o długości 40 ($A\beta$ 40) lub 42 ($A\beta$ 42) aminokwasów. $A\beta$ 42 jest neurotoksyczny, bardziej hydrofobowy niż $A\beta$ 40, przez co wykazuje silniejszą tendencję do oligomeryzacji i agregacji. Zaburzenie równowagi w procesach produkcji i uwalniania $A\beta$ z komórki leży u podstaw tworzenia się płytek starczych. Akumulacja $A\beta$ wewnątrz i na zewnątrz komórki inicjuje kaskadę wydarzeń prowadzących do neurodegeneracji: uszkodzenie synaps i neurytów neuronów, aktywację astrocytów i komórek mikrogleju (odczyn zapalny), zakłócenie równowagi jonowej w neuronach, uszkodzenia oksydacyjne, zmiany w aktywności kinaz/fosfatyz, tworzenie się NFTs i w końcu śmierć komórki. Wszystkie poznane dotąd defekty genetyczne odpowiedzialne za AD mają bezpośredni związek z metabolizmem APP i produkcją $A\beta$ [16].

Genetyka postaci rodzinnej wczesnej choroby Alzheimera

Genetyka choroby Alzheimera jest złożona. Dotychczas nie wiadomo, czy AD jest chorobą oligogenową (uwarunkowaną przez co najmniej 10 genów), czy też poligenową (uwarunkowaną przez więcej niż 10 genów). Podłoże genetyczne AD jest niejednorodne, a typ dziedziczenia zależy od

postaci choroby. W klasyfikacji AD opartej na takich kryteriach jak: wiek chorego w okresie wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz liczba osób dotkniętych otępieniem w rodzinie chorego, wyróżnia się: postać wczesną (≤ 65 r.ż., EOAD: *early-onset AD*) i postać późną (> 65 r.ż., LOAD: *late-onset AD*) oraz postać rodzinną (z co najmniej dwiema osobami chorymi, FAD: *familial AD*) i postać sporadyczną (bez uwarunkowań rodzinnych, SAD: *sporadic AD*). W ok. 10% rodzin, najczęściej z EOAD, choroba dziedziczy się według praw Mendla w sposób autosomalny dominujący. W pozostałych rodzinach z EOAD i LOAD oraz we wszystkich przypadkach sporadycznych, łącznie w 90% populacji chorych, choroba Alzheimera jest uwarunkowana wieloczynnikowo z udziałem zarówno czynników genetycznych jak i środowiskowych.

Dotychczas wykryto w genomie ludzkim trzy geny związane z postacią rodzinną EOAD autosomalnie dominującą: gen białka prekursora amyloidu (APP: *amyloid precursor protein*) na chromosomie 21 q21.2 [6], gen preseniliny 1 (PS1) na chromosomie 14 q24.3 [20] oraz gen preseniliny 2 (PS2) na chromosomie 1 q31-42 [18]. W rodzinach z różnych grup etnicznych wykryto dotąd: 124 mutacje w genie PS1, 20 mutacji w genie APP oraz 8 mutacji w genie PS2. Mutacje PS1 warunkują bardzo wczesny początek choroby (3-5 dekada życia); mutacje APP nieco późniejszy (4-7 dekada życia). U nosicieli mutacji PS2 początek AD rozciąga się od 5 aż do 8 dekady życia. Wszystkie mutacje cechuje pełna, prawie zawsze 100% penetracja. Tylko nieliczne ze zmian prowadzą do powstania innych niż AD chorób (angiopatii mózgowej, epilepsji, otępienia czołowo-skroniowego, schizofrenii). Niekiedy te same mutacje w różnych rodzinach wywołują odmienne efekty fenotypowe, a w obrębie tej samej rodziny różnice między chorymi, co wskazuje na obecność dodatkowych, narazie nieznanymi, czynników genetycznych. Mutacje w genach APP, PS1 i PS2 warunkują 50% rodzinnych autosomalnie dominujących przypadków EOAD [2, 17, 19]. Jednak w całej populacji chorych ich częstość jest stosunkowo niska i wynosi poniżej 5%. Preseniliny wchodzą w skład centrum katalitycznego kompleksu wielobiałkowego odpowiedzialnego za aktywność γ -sekreazy. Mutacje poprzez subtelne zmiany konformacyjne zaburzają wzajemne oddziaływania białek w tym kompleksie, co prawdopodobnie ma wpływ na proces endoproteolizy APP. Większość wykrytych mutacji w genach APP i PS powoduje wzrost produkcji $A\beta$, zwłaszcza amyloidogennego $A\beta$ 42 [11, 19].

Genetyka postaci rodzinnej późnej i sporadycznej choroby Alzheimerera

Postaci sporadyczna i późna AD dziedziczą się wieloczynnikowo. Wśród badanych czynników ryzyka genetycznego są liczne polimorfizmy DNA w różnych genach związanych z patogenezą AD, które cechuje stosunkowo niski stopień penetracji, ale za to ich rozpowszechnienie w populacji jest wysokie. W poszukiwaniu nowych genów predysponujących do AD przydatna jest analiza sprzężeń genetycznych. Ta stosunkowo łatwa w użyciu metoda, jest niestety związana z trudnościami (brak homogenności genetycznej oraz zbyt niska liczebność badanych grup osobników chorych i kontrolnych, mało precyzyjna analiza statystyczna) prowadzącymi do dużej liczby fałszywie pozytywnych wyników [1, 7, 13]. Mimo iż w badaniach nad podłożem AD przeanalizowano już ponad 120 różnych genów [4], jedynie polimorfizm genu apolipoproteiny E (APOE) znalazł pełne potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych. Allel APOE*4 został powszechnie uznany jako czynnik ryzyka genetycznego predysponujący do rozwoju AD. Ryzyko choroby jest 3-krotnie wyższe u heterozygot allelu APOE*4 i aż 8-krotnie wyższe u homozygot [9, 10, 21, 22]. Wyniki ostatnich badań wskazują na istnienie kolejnych genów związanych z późną postacią AD, tym razem zlokalizowanych na chromosomach: 12 (geny: $\alpha 2$ -makroglobuliny i LRP), 10 (gen enzymu degradującego insulinę) oraz 9 (geny: VLDL-R i APBA1) [3].

Testowanie genetyczne w chorobie Alzheimerera

Przyżyciowa diagnostyka kliniczna AD oparta na międzynarodowych kryteriach NINCDS-ADRDA wiąże się zawsze z możliwością błędnego rozpoznania. Pełne potwierdzenie diagnozy (*confirmed AD*) jest możliwe dopiero po śmierci chorego na podstawie wnikliwej analizy histopatologicznej jego mózgu. Dlatego testowanie genetyczne w AD, nawet jeżeli dotyczy stosunkowo niewielkiej grupy chorych z rodzinną wczesną postacią AD, jest cennym uzupełnieniem praktyki klinicznej. Screening mutacji w genach APP, PS1 i PS2 stwarza możliwość pełnego potwierdzenia diagnozy klinicznej. W chwili wykrycia mutacji rozpoznanie staje się jednoznaczne, bowiem podłoże molekularne pozostałych typów otępień jest zupełnie inne. Ponadto identyfikacja mutacji umożliwia wykonanie dodatkowych, presymptomatycznych testów dla członków rodziny chorego w celu określenia

ryzyka rozwoju choroby u osób tym zainteresowanych. Jakkolwiek genotypowanie APOE nie znajduje większego zastosowania w prognozowaniu wystąpienia AD u osób zdrowych, to znajomość genotypu APOE chorego może ułatwić przewidywanie przebiegu choroby. Początek choroby jest z reguły wcześniejszy u homozygot allelu APOE*4 niż u heterozygot, czy nosicieli innych genotypów. Wcześniejszy wiek wystąpienia pierwszych objawów wiąże się zazwyczaj z szybszym postępowaniem upośledzenia umysłowego, a co za tym idzie krótszą (średnio o 5-7 lat) przeżywalnością. Ponadto identyfikacja homo- i heterozygot allelu APOE*4 jest przydatna w prognozowaniu odpowiedzi chorego na podawane leki, często zależnej od genotypu apolipoproteiny E.

Literatura

- Bertram L., Tanzi R.E.: Genetics of Alzheimer's disease. Chapter 2. Alzheimer's disease and Aging: 40-46. In: Dickson D.W., Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders. ISN Neuropath Press, Basel 2003.
- Cruts M., Van Broeckhoven C.: Presenilin mutations in Alzheimer's disease. Human Mutation 1998; 11: 183-190.
- Daw E.W., Payami H., Nemens E.J. et al.: The number of trait loci in late-onset Alzheimer's disease. Am. J. Hum. Genet. 2000; 66: 196-204.
- Finckh U.: The future of genetic association studies in Alzheimer disease. J. Neural Transmission 2003; 110: 253-266.
- Hardy J., Higgins G.A.: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 1992; 256: 184-185.
- Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A. et al.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 1987; 325: 733-736.
- Kowalska A., Danker-Hopfe H., Wender M. et al.: Association between the PI*M3 allele of $\alpha 1$ -antitrypsin and Alzheimer's disease? A preliminary report. Human Genetics 1996; 98: 744-746.
- Kowalska A.: Apolipoproteina E – fenotypowanie wariacji genetycznych metodą izoelektroogniskowania i immunoblottingu. Diagn. Lab. 1998; 34: 497-501.
- Kowalska A., Wiechmann I., Walter H.: Genetic variability of Apolipoprotein E in a Polish population. Human Biology 1998; 70, 6: 1093-99.
- Kowalska A., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D. et al.: Apolipoprotein E genotypes in sporadic early and late onset Alzheimer's disease. Arch. Immunologiae et Therapiae Experimentalis 1998; 46: 177-181.
- Kowalska A., Wender M.: Mutacje w genach presenilin i ich rola w patogenezie choroby Alzheimerera. Neur. Neurochir. Pol. 1998; 32 (XLVIII), 5: 1207-1217.

12. Kowalska A., Florczak J., Pruchnik-Wolińska D. et al.: Screening for presenilin 1 gene mutations by PCR-SSCP analysis in patients with early-onset Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 1998; 36, 1: 32-37.
13. Kowalska A., Wender M., Lannfelt L.: Lack of association between an intronic polymorphism in the presenilin-1 gene and sporadic late-onset Alzheimer's disease in Polish patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998; 9: 137-139.
14. Kowalska A., Forsell C., Florczak J. et al.: A Polish pedigree with Alzheimer's disease determined by a novel mutation in exon 12 of the presenilin 1 gene: clinical and molecular characterization. *Folia Neuropathol.* 1999; 37, 1: 57-61.
15. Kowalska A.: Diagnostyka molekularna choroby Alzheimer'a. *Diagn. Lab.* 2001; 37, Suppl.: 129-134.
16. Kowalska A.: Amyloid precursor protein gene mutations responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2003; 41, 1: 35-40.
17. Kowalska A., Wender M., Florczak J. et al.: Molecular genetics of Alzheimer's disease: presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznań region. *J. Appl. Genet.* 2003; 44, 2: 231-234.
18. Levy-Lahad E., Wijsman E.M., Nemmens E. et al.: A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995; 269: 970-977.
19. Rogaeva E.: The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *NeuroMolecular Medicine* 2002; 2: 33-42.
20. Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y. et al.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375: 754-760.
21. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al.: Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 1977-1981.
22. Wehr H., Parnowski T., Puzynski S. et al.: Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2000; 11, 2: 70-73.

**W razie chęci konsultacji bądź nawiązania współpracy
proszę o kontakt:**

Dr Anna Kowalska
Instytut Genetyki Człowieka PAN
ul. Strzeszyńska 32,
 60-479 Poznań
 Tel.: (061) 8 233 011 wew. 217
E-mail: annkowl@rose.man.poznan.pl

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA ZESPOŁU NOONAN

**/Do Lekarzy Rodzinnych, Pediatrów, Endokrynologów,
Kardiologów Dziecięcych i Genetyków/**

Szanowni Państwo,

Chcielibyśmy poinformować o możliwościach diagnostyki molekularnej zespołu Noonan i zaprosić do współpracy w tym zakresie.

Zespół Noonan jest chorobą genetycznie uwarunkowaną o toku dziedziczenia autosomalnym dominującym. Częstość występowania choroby nie jest dokładnie określona. Niektóre źródła podają, że występuje z częstością nawet do 1 na 1000 żywo urodzonych. Wśród charakterystycznych cech klinicznych zespołu wymienia się takie, jak:

- niedobór wysokości ciała (cecha dominująca),
- wady wrodzone serca (najczęściej zwężenie zastawki tętnicy płucnej),
- niekiedy współistnienie niepełnosprawności intelektualnej, zazwyczaj lekkiego stopnia,
- deformacje klatki piersiowej,
- zespół charakterystycznych cech dysmorficznych: szerokie rozstawienie szpar powiekowych, ptoza, zmarszczki nakątne, pogrubiały obrąbek ucha, krótka, pletwiasta szyja, szerokie rozstawienie brodawek sutkowych.

Zróznicowany stopień ekspresji cech jest przyczyną trudności w diagnostyce zespołu Noonan.

W 2001 roku stwierdzono, że przyczyną zespołu Noonan jest mutacja w genie *PTPN11* znajdującym się na chromosomie 12. Gen ten koduje enzym (nonreceptor protein tyrosine phosphatase SHP-2) biorący udział w przekazywaniu wewnątrzkomórkowych sygnałów. Spodziewamy się, że wyniki wprowadzonych przez nas badań umożliwią molekularną weryfikację rozpoznania klinicznego oraz wprowadzenie analizy DNA do rutynowej diagnostyki tego zespołu.

Osoby zainteresowane problemem oraz lekarzy mających w swej opiece pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zespołu Noonan, prosimy o kontakt w celu ustalenia szczegółów dotyczących przeprowadzenia badań molekularnych (obecnie nieodpłatnie w ramach programu badawczego).

W celu ustalenia warunków i terminu badań molekularnych prosimy o kontakt telefoniczny:

Dr Jakub Klapecki

Poradnia Genetyczna

Zakładu Genetyki Medycznej

Instytutu Matki i Dziecka Prof. dr hab. Tadeusz Mazurczak

tel./fax (0-22) 632 96 57 lub 32 77 138 Kierownik

ul. Kasprzaka 17 A, 01-211 Warszawa Zakładu Genetyki Medycznej

e-mail: sekgen@imid.med.pl. Instytutu Matki i Dziecka

**DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA
DYSPLAZJI TANATOFORYCZNEJ**

Karłowatość tanatoforyczna jest wrodzoną dysplazją kostną prowadzącą do zgonu w okresie noworodkowym. Choroba charakteryzuje się znacznymi zaburzeniami proporcji ciała, które polegają na skróceniu i zniekształceniu kończyn. Towarzyszy temu deformacja klatki piersiowej i nieprawidłowości budowy czaszki. Te ostatnie nie są objawem stałym, zależą od typu choroby.

W 1992 roku dokonano podziału dysplazji tanatoforycznej na dwa typy: I – ze znacznym skróceniem i typową deformacją kości udowych (kształt słuchawki telefonicznej), przy prawidłowej budowie czaszki, II – z czaszką koniczynowatą (Kleeblattschaedel), z prostymi i stosunkowo długimi kośćmi udowymi.

Częstość choroby jest szacowana na 2.7-5 na 100 tys. urodzeń. Jest ona zwykle wynikiem dominującej mutacji spontanicznej w genie *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3) zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 4.

W naszym Zakładzie możliwe jest wykonanie badań molekularnych u pacjentów spełniających kryteria kliniczne tej choroby. Diagnostyka polega na sekwencjonowaniu wybranych eksonów genu (ekson 6 i 8), co pozwala zidentyfikować wszystkie dotychczas opisane w piśmiennictwie mutacje będące przyczyną dysplazji tanatoforycznej. W przypadku zainteresowania w/w badaniem należy przysłać wyizolowane z limfocytów krwi obwodowej DNA pacjenta wraz z pismem przewodnim zawierającym podstawowe dane

na temat chorego (wywiad ciążyowy, okołoporodowy, parametry urodzeniowe, opis badania fizykalnego i radiologicznego, pomiary antropometryczne, rodowód rodziny). Koszt badania: około 300-350 złotych.

Jednocześnie przypominamy, że w naszym zakładzie wykonujemy badania molekularne w kierunku innych dysplazji kostnych, u podłoża których leżą mutacje w genie *FGFR3*: achondroplazja, hipochondroplazja.

W przypadku wątpliwości prosimy o kontakt telefoniczny.

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Wielicka 265

30-663 Kraków

tel. (0-12) 658-20-11 wew. 1043

fax. 0-12 658-44-46

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk

INFORMACJE O KONGRESACH I SZKOLENIACH

**Pediatryczne Centrum Badawcze PERFECT
i
Zakład Genetyki Medycznej IP-CZD
oraz
Komisja Genetyki Medycznej PAN**

mają przyjemność zaprosić do udziału w konferencji szkoleniowej

„Clinical and molecular dysmorphology”,

która odbędzie się w dniach 22-24 kwietnia 2004

w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka“ w Warszawie

Konferencja organizowana jest przede wszystkim dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie genetyki klinicznej. Swój udział potwierdzili światowej sławy genetycy, wybitne autorytety w dziedzinie dysmorfologii

PROF. DR DIAN DONNAI (Manchester, Wielka Brytania)

PROF. DR CONNIE SCHRANDER-STUMPEL (Maastricht, Holandia)

PROF. DR JEAN-PIERRE FRYNS (Leuven, Belgia)

PROF. DR ALBERT SCHINZEL (Zurich, Szwajcaria)

Poza wykładami gości zagranicznych przewiduje się sesje prezentujące tzw. „known” (rzadkie i niezwykle zespoły dysmorficzne z potwierdzonym defektem genetycznym, ważne z punktu widzenia klinicznego i społecznego) i „unknown cases” (zespoły dysmorficzne o niewyjaśnionej etiologii).

Spotkanie będzie doskonałą okazją do zapoznania się z najnowszymi trendami i osiągnięciami w dziedzinie dysmorfologii, umożliwi ponadto wymianę doświadczeń i dyskusję nad diagnostyką zespołów dysmorficznych i mechanizmami ich powstawania.

W konferencji uczestniczyć będą ponadto goście z Łotwy, Estonii i Białorusi. Swój udział zapowiedziała również dr Małgorzata Nowaczyk (Hamilton, Kanada).

Konferencja organizowana będzie w ramach projektu PERFECT finansowanego przez Unię Europejską.

Informacje i zgłoszenia:

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek

e-mail: walasek@czd.waw.pl

Sekretariat konferencji - tel: (22) 8157452

Zakład Genetyki IP-CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa

fax: (22) 8157457 e-mail: genetyka@czd.waw.pl

XVI SZKOŁA LETNIA

„POSTĘPY BIOLOGII MOLEKULARNEJ”

W dniach 14-19.06.2004 r. odbędzie się w Poznaniu XVI Szkoła Letnia „Postępy Biologii Molekularnej” organizowana przez Katedrę Biochemii i Biotechnologii Akademii Rolniczej w Poznaniu, Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk oraz Komitet Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN. Głównym organizatorem jest prof. Ryszard Słomski z zespołem współpracowników z Akademii Rolniczej i Polskiej Akademii Nauk.

Zajęcia Szkoły Letniej będą obejmować wykłady i ćwiczenia (5 dni, 42 godziny). Ćwiczenia odbywać się będą w takiej formie, aby przejść od uzyskania genu lub jego fragmentu do oznaczenia sekwencji oraz wykrycia polimorfizmów i mutacji. Wszyscy uczestnicy będą mieli możliwość wykonania 20 ćwiczeń. Obiektem badawczym będzie DNA człowieka, zwierząt i roślin, a prezentowane metody analityczne mogą być bezpośrednio wdrożone w laboratoriach uczestników kursu. Zademonstrowane zostaną metody i etapy pobrania materiału, prawidłowego oznaczenia próbki, transportu i przechowywania DNA. Wszystkie badania przeprowadzone zostaną na RNA i DNA uczestników Szkoły. Przedstawione zostaną metody umożliwiające ocenę DNA oraz różne warianty metody PCR (PCR-RFLP, PCR-SSCP, PCR-HD), sekwencjonowanie DNA, pirosekwencjonowanie, klonowanie oraz hybrydyzację z sondami molekularnymi. Część ćwiczeń dotyczyć ma proteomiki, mikromacierzy i makromacierzy.

Uczestnicy będą mieli możliwość zapoznać się z najnowszym sprzętem, będącym na wyposażeniu Katedry Biochemii i Biotechnologii, umożliwiającym znaczne skrócenie i ułatwienie dotychczas stosowanych metod badawczych.

Wykłady Szkoły Letniej będą miały charakter otwarty i uczestniczyć w nich będzie 50 osób, natomiast zajęcia praktyczne prowadzone będą dla 35 uczestników, reprezentujących instytuty badawcze i szkoły wyższe. Podczas XVI Szkoły Letniej kilka wykładów poświęconych będzie najnowocześniejszym metodom badania kwasów nukleinowych i białek, które zostaną przedstawione przez osoby aktywnie powiązane z przedstawianymi przez siebie zagadnieniami. Wykłady będą dotyczyły epigenetyki, PCR i PCR w czasie rzeczywistym, organizmów genetycznie modyfikowanych, sekwencjonowania DNA, pirosekwencjonowania, diagnostyki molekularnej, mikromacierzy, konstrukcji genowych, molekularnych podstaw miażdżycy, przykładów diagnostyki molekularnej chorób dziedzicznych, proteomiki, badania ekspresji genów z zastosowaniem technologii Matrigenix, zastosowania RNAi w genomice funkcjonalnej roślin oraz zastosowania cytogenetyki molekularnej w hodowli zwierząt.

Uczestnicy Szkoły będą mieli możliwość dokładnego zapoznania się od strony praktycznej z wieloma zagadnieniami biologii molekularnej, a rozwiązywanie problemów, z którymi zetknęli się wcześniej uczestnicy umożliwi dodatkowe nieformalne spotkania. Wykłady odbywać się będą w sali wykładowej Pilotowej Stacji Biotechnologii AR w Poznaniu, ul. Wojska Polskiego 48. Ćwiczenia odbywać się będą w pomieszczeniach Katedry Biochemii i Biotechnologii AR w Poznaniu, ul. Wołyńska 35. Zgłoszenia prosimy nadsyłać do 30 kwietnia 2004 r. na adres:

Prof. dr hab. Ryszard Słomski

Akademia Rolnicza
Katedra Biochemii i Biotechnologii
ul. Wołyńska 35, 60-637 Poznań
tel. 848-72-02, fax 848-72-11;
e-mail: slomski@au.poznan.pl

Polski Kongres Genetyki
XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Genetycznego
i
IV Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka
7-10 wrzesień 2004

http://www.prawo.univ.gda.pl/wydz1_big.jpg

Kontakt:

Dr Agata Czyż
Pracownia Biologii Molekularnej IBB PAN
afiliowana przy Uniwersytecie Gdańskim
ul, Kładki 24, 80-822 Gdańsk
tel. +58 301 22 41 wew. 319
czyz@biotech.univ.gda.pl

EUROPEAN SCHOOL OF GENETIC MEDICINE

- Practical Workshop on Thalassemia (Bologna, Italy Mar 18 – 20, 2004)
- 17th Course in Medical Genetics. Thalassaemia and related disorders in the Mediterranean (Bertinoro, Italy Mar 21 – 25, 2004)
- 5th Course in „Genetic Counseling in Practice” (Bertinoro, Italy May 2 – 6, 2004)
- Symposium : „Understanding Human Genome Evolution” (Bertinoro, Italy Sept 25 – 26, 2004)
- 4th Course in „Developmental Biology and Dymorpology (Tunis Oct 8 – 11, 2004)
- 1st Course in „Genetic Epidemiology” (Bertinoro, Italy Oct 23 – 27, 2004)
- Workshop on the use of Genetic Database (Bologna, Italy Nov, 2004)

www.eurogene.org

**EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
ONCOLÓGICAS**

FAMILIAL CANCER

6 – 7 May 2004 Madrid, Spain

www.cancerworld.org

**ICC XV
THE 15TH INTERNATIONAL CHROMOSOME
CONFERENCE**

5 - 10 September, 2004

Brunel University, London, UK

www.brunel.ac.uk/iccxv

**54th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF
HUMAN GENETICS**

26-30 October, 2004

Toronto, Canada

<http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/menu-annmeet.shtml>