

Molekuláris Onkogenetika, Onkogenomika

Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

Rendkívüli megtiszteltetés számomra, hogy a Magyar Onkológusok Társaságának (MOT) Krompecher díjasa lehetek. Köszönöm a MOT Vezetőségének választását és bizalmát.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Krompecher Ödön leszármazottainak, a MOT legrangosabb szakmai díjának létrehozásáért, mellyel méltó emléket állítottak a basalsejtes karcinóma világhírű leírójának.

Előadásom címe a három évtizedes munkásságom 1986-tal kezdődő második felére utal, amely időszak egybeesik a daganatkutatás talán legfényesebb korszakával, és amelynek munkacsoportommal végeztem, a molekuláris onkogenezis fontos részleteinek feltárására irányuló kutatásaink révén magam is szerencsés részese lehettem, lehetek.

1970-1985

Mindenekelőtt egy rövid visszatekintést szeretnék adni a pályakezdésről, és a későbbi munkásságot megalapozó időszakról, megemlékezve a pályám alakulását meghatározó mestereimről, és szakemberekről.

1970-ben egyetemi genetika professzorom ajánlására – egy nem realizálódott Genetika Tanszéki státuszunk köszönhetően – kerültem az Országos Onkológiai Intézet keretében működő, Kellner Béla – majd sok éven keresztül – Sugár János professzor igazgatása alatt álló Onkopathológiai Kutató Intézetbe (OPI), annak Pályi István professzor vezette Sejtbiológiai és Szövettenyésztő Osztályára. Itt sajátítottam el a daganatbiológiai alapismereteket, a szövettenyésztést, a sejtbiológiai módszereket, és a kromoszómavizsgálatok alapjait. Bekapcsolódhattam azokba a kutatásokba, amelyeket az akkor virágkorát élő magyar citosztatikum-gyártás, valamint a daganatkutatás sejtproliferációt tanulmányozó irányzata inspirált. Sugár professzor igazgatása alatt az OPI (későbbi nevén az Országos Onkológiai Intézet Kutató Központja) – legendásan aktív szakmai közéletével, kiváló kutatói és patológus gárdájával – ideális környezetnek bizonyult egy pályakezdő fiatal számára; rengeteget tanultam itt.

Közlésre érkezett: 2002. november 25.
Elfogadva: 2002. december 5.

Levelezési cím: Prof. Dr. Oláh Edit,
Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály,
1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.
Tel.: 224-8788, Fax: 224-8708, E-mail: e.olah@oncol.hu

1977-ben az Országos Onkológiai Intézet akkori főigazgatójának, Eckhardt Sándor akadémikus támogatásának, és az Indiana University School of Medicine Experimentális Onkológiai Intézete igazgatója, George Weber professzor meghívásának köszönhetően egy éves tanulmányúton vettem részt a nagyhirű indianapolisi intézetben. Weber professzor a nemzetközi daganatkutatás kiemelkedő személyisége, a „Molekuláris korreláció-elmélet” megalkotója, aki feltárta majd igazolta a daganatsejtek kulcsfontosságú, a „neoplasztikus transzformációval és progresszióval” összefüggő enzimatis és metabolikus változásainak mintázatát. Ez a megközelítés új célpontok kijelölését tette lehetővé az „anyagcseremintán alapuló kemoterápia” számára. Magam a különböző proliferációs aktivitású daganatsejt-tenyészetek biokémiai programjának tanulmányozásába kapcsolódhattam be, és megalapozhattam későbbi kutatásainkat, amelyek célja a daganatellenes hatás molekuláris célpontjainak és mechanizmusainak analízise volt.

Az egy éves tanulmányút pályámat jelentősen befolyásoló fordulatnak bizonyult. Bár nem lett belőlem enzimológus, de itt váltam önálló kutatóvá, a máig fennálló együttműködés pedig rendkívül termékenyítően hatott pályám későbbi alakulására. Itt ismerkedtem meg a daganatkutatás nemzetközi elvárásaival, a pályázati rendszerrel, a Site Visit-ekkel és hasznosítottam ezen ismereteket a későbbi hazai és nemzetközi pályázatok és együttműködések során.

Az Indiana Egyetemen is folytattam citogenetikai vizsgálatokat a különböző malignitású Morris hepatómák kariotípusának és marker kromoszómáinak meghatározására. Az egyik rosszul differenciálódó, agresszív hepatóma ASG sávtechnikával festett marker kromoszómáján elsőként azonosítottuk a génamplifikáció kromoszómális megnyilvánulásaként akkortájt megismert homogéne festődő régiót (HSR) (3). A HSR hátterében álló, és az agresszív fenotípust megmagyarázó onkogén-amplifikációt 10 évvel később sikerült igazolnunk.

Genetika és daganatkutatás

A daganatok kialakulásának okait, a daganatok természetét megismerni kívánó kutatást a hetvenes években, pályakezdésem idején, a daganatok fenotípusának leírása jellemezte (kromoszómaváltozások, anyagcsere-mintázat, sejtproliferáció/sejtciklus és sejt differenciáció zavara stb.). A daganatok klonális eredetének és kialakulásuk többlép-

csős mechanizmusának elméletét ugyan széles körben elfogadták, azonban a genetikai tényezőknek a daganatképződés folyamatában még a 80-as években is csupán marginális szerepet tulajdonítottak. Az elmúlt negyed évszázad, különösen az elmúlt másfél évtized molekuláris biológiai/genetikai kutatásainak eredményei azok, amelyek korszakváltást hoztak az onkológiai kutatásokban, és szemléletváltást eredményeztek a daganatok kialakulásáról vallott korábbi elgondolásainkban, hozzájárulva a „genetikai paradigma” századvégi általános elfogadásához. Eszerint sejtszinten a rák genetikai betegség, kialakulásának fő hajtóerejét a sejtekben felhalmozódó genetikai változások adják. A nélkülözhetetlen előzményekről az 1. táblázat ad áttekintést.

A Humán Genom Program sikeres befejezése, vagyis az emberi génállomány teljes megismerése 2000-ben újabb történelmi mérföldkönek bizonyult. Ennek köszönhetően, és az új robosztus technológiák (microarray/génchip) és a bioinformatika rendkívüli fejlődése révén az úgynevezett „omikai” irányzatok kialakulásának lehetünk tanúi az ezredfordulón. Gének és termékeik ezrei váltak egyidőben vizsgálhatóvá a genom (DNS) szintjén (ez a szűk értelemben vett genomika); a mRNS-sé átírt gének, a transzkriptom szintjén (transzkriptomika); illetve a szintetizált fehérjék, a proteom szintjén (proteomika). Szövetek, sejtek, testfolyadékok kis molekulásúlyú anyagainak (metabolom) tanulmányozását a metabolomika végzi. A gyakorlatban, nem túl helyesen a genomika elnevezés valamennyi omikai megközelítést magába foglalja. Az onkogenomika lényegét tekintve összehasonlító genomika, mivel a beteg és egészséges szervezet omikai szintű összehasonlítását végzi.

Beláthatatlanok a genomikai megközelítés várható eredményei. Bár az ezévi első onkogenomikai világkongresszus többször visszatérő megállapítása szerint ma az onkogenomika még sokkal több kérdést vet fel, mint ahányra választ ad, mégsem vitat-

ható az új „sokgénés” megközelítés korszakos jelentősége. Különböző daganatok új szövettani csoportjai kerültek feltárára, a daganatok „molekuláris profilja” meghatározásával a körlefolysára vonatkozóan lehet – néha még provokatívnak tűnő – következtetéseket levonni, és az egyénekre jellemző „molekuláris portré” azonosításával a jövőben egyénre szabott kezelések lesznek biztosíthatók. Hosszú évtizedek után a kutatások a rák leküzdhetőségének reményét kelti.

Napjaink rákkutatói, különösen a molekuláris onkogenetikuskok ritka szerencsés helyzetben vannak, mivel a kutatások eredményei szinte azonnal az onkológiai gyakorlatba kerülnek. „Genetizálódott” a szakma, a korszerű rákdiagnosztika, kezelés és megelőzés elképzelhetetlen a molekuláris onkogenetikuskok aktív részvétele nélkül.

Nagy kihívás, egyben rendkívüli megtiszteltetés számomra, hogy ilyen időszakban lehetek a kontinens legnagyobb rákkutatói közösségének, az Európai Rákkutatók Társaságának (EACR) elnöke (az első kelet-közép-európai és első női elnök).

A legnagyobb örömet azonban a műhelymunka, a molekuláris onkológiai/genetikai kutatásokban való aktív részvétel jelentette és jelenti számomra. A következőkben ezen tevékenységünk kerül bemutatásra.

Munkacsoportunk molekuláris onkogenetikai kutatásai (1986-2001)

A daganatos megbetegedések gyógyítása – amint ma már tudjuk – soha nem lenne lehetséges a daganatok molekuláris természetének ismerete nélkül. A nyolcvanas évek elején még nemzetközi szinten is kevés onkológus ismerte fel az emberi génekkel kapcsolatos molekuláris biológiai kutatások sürgető kényszerét, közéjük tartozott Eckhardt Sándor, az Országos Onkológiai Intézet akkori főigazgatója, akitől önálló molekuláris biológiai csoport szervezésére kaptam bizalmat 1985-ben. Nélküle nem tarthatnám a Krompecher díszelőadást, mert nélküle nem lettem volna a molekuláris biológia/genetika művelője és elkötelezett híve. Lelkesedése, szakmaszeretete máig ható minta előttem, ugyanígy nemzetközi szintű vezetői feladattal vállalása, hiszen a rettegett rákbetegség nem ismer országhatárokat, ezért legyőzése is nemzetközi szintű összefogást kíván a multidiszciplináris onkológia minden szakemberétől.

Az első „közvetlen találkozásomat” Krompecher Ödönnel és az első, az idő tájt ismert onkogénnel is a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC) 1986-ban Budapesten megrendezett 14. világkongresszusának köszönhetem. Eckhardt Sándor, a UICC egykori elnöke vezette Tudományos Programbizottság titkáraként nemcsak közreműködhettem a Rákkongresszus több évig tartó szervezésében, tudományos programjának kialakításában, hanem közvetlenül a legkiválóbb szakemberektől tájékozódhattam az onkológia legújabb eredményeiről. A Rákkongresszus emlékeloadással tisztelgett Krompecher Ödön góniusza előtt, egyben az első olyan rendezvény volt, ahol az onkogénkutatás élmezőnye is összegyűlt, kitűnő előadásaikkal sokunkat elvarázsolva, és

1. táblázat.
Genetikai mérföldkövek és daganatkutatás a genetikai évszázadában

1902-1904	Boveri kromoszómaelmélete: „A kromoszómák az öröklődés egységei”
1914	„A kromoszómarendellenességek összefüggnek a daganatok növekedésével” (Boveri)
60-as évek	Citogenetikai technikák fejlődése
1953	A DNS felfedezése – történelmi mérföldkö
70-es évek	Molekuláris biológiai technikák fejlődése
1976	Az első onkogén (SRC) felfedezése
80-as évek	A daganatképződésben – károsodásuk következtében – résztvevő gének (onkogének, tumorszuppresszor gének) felfedezése
1986	Az első tumorszuppresszor gén (RB1) felfedezése
1990	A Humán Genom Program indulása
90-es évek	Örökölt mutációjuk következtében rákra hajlamosító gének felfedezése (APC, BRCA1, BRCA2, egyes DNS-hibajavító gének stb.)
2000	Az emberi genom szekvenciájának megfejtése

megnyerve a molekuláris tumorbiológiai/genetikai kutatások számára.

Az 1986-os esztendő nevezetes dátum számomra, más vonatkozásban is, mert ebben az évben alakult meg az Országos Onkológiai Intézet Molekuláris Biológiai (mai nevén Molekuláris Genetikai) Osztálya. A munka ideiglenes helyen, három különböző épület laboratóriumaiban indult meg, nem kis nehézségek közepette. A molekuláris biológiában – és persze a legtöbb kísérletes tudományban – hallatlanul nagy a módszerek szerepe. A nyolcvanas évek elején Magyarországon két helyen folyt molekuláris biológiai kutatás, a fellegvárnak számító SzBK-ban, és az Országos Sugárbiológiai Intézet Biokémiai Osztályán. Mindkét intézmény vezetői és munkatársai részéről sok módszertani segítséget kaptam. Még így is több év eltelt, amire munkacsoportunk Magyarországon beindíthatta a modern molekuláris onkológiai kutatásokat.

A „belépőjegyet” a nemzetközi szintre az akkor meglévő kutatási programok molekuláris szintű tematikai kiterjesztésével nyert eredmények jelentették számunkra. A differenciálódásra (hemoglobintermelésre) bírt humán K562 leukémia sejtek onkogénexpressziójának és anyagcseremintázatának tanulmányozásával – több munkacsoport nagyszerű együttműködésével – új összefüggéseket tártunk fel a sejtdifferenciáció molekuláris szabályozó folyamatairól (2). További kísérletsorozat igazolta munkahipotézisünk helyességét, miszerint a daganatok kialakulásában és növekedésében meghatározó szerepű onkogének kifejeződésének gátlásával a malignus fenotípus visszaszorítható. A daganatok génextpressziós mintázatának meghatározása, a génextpresszió szabályozása és terápiás célú befolyásolása azóta is munkacsoportunk egyik legeredményesebb kutatási területe. A krónikus mieloid leukémiából (CML) származó K562 sejtek differenciációját egy tiazofurin nevű antimitotikummal értük el. A kezelés a sejtszaporodás szabályozásában fontos onkogének, a K-RAS, c-MYC működését gátolta (ami elégségesnek bizonyult a sejtszaporodás visszaszorítására), de várakozásunk ellenére nem befolyásolta a CML jellegzetes onkogénjének, az 1984-ben felfedezett ABL-BCR fúziós génnek a működését.

Ennek a génnek – pontosabban a tirozinkináz-aktivitását fehérvérjetermékének – első szintetikus gátlószerét a közelmúltban fejlesztették ki. A „varázsgolyónak” nevezett gyógyszer (STI574, Gleevec, Glivec) kivételes hatékonysággal veszi célba a hibásan működő ABL onkogén felfokozott tirozinkináz-aktivitását fehérvérjetermékét. Eddig ez a leghatékonyabb daganatellenes szer, amelyet a daganatkutatás új molekuláris célpontokat támadó irányzata produkált. Gyógyszerként történő alkalmazását CML-ben az USA nagyhatalmú Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága, az FDA rekord gyorsasággal (tíz hét alatt) engedélyezte 2001 májusában.

Nem véletlen, hogy az ezredfordulóig várnunk kellett, amire az ún. „intelligens gyógyszerek” gyártása reális célkitűzéssé vált, hiszen előtte meg kellett ismernünk a sejtek életfolyamatait szabályozó géneket, és a meghibásodásuk miatt megzavart jelátviteli folyamatokat. Számos közleményünk tár-

gyát képezte az onkogének, tumorszupresszor gének, DNS-hibajavító gének genkárosodásainak feltárása, a genotípus-malignus fenotípus összefüggéseinek megismerése különböző humán daganatokban, így a petefészek, here, pajzsmirigy, csont és legfőképpen az emlő daganataiban.

A '90-es évek első fele a Humán Genom Programhoz kapcsolódó „génvadászati időszak”. 1992-ben sikeres pályázatunknak köszönhetően a régióból elsőként csatlakozhattunk az EU-támogatásban és a Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) keretében már megkezdett kutatásokhoz, amelyek célja az emlőrák örökletes és szerzett formáiért felelős genetikai változások és kockázati tényezők feltárása. Dr. Peter Devilee a világ 30 munkacsoportját magába foglaló program vezetője, a befogadó levél végére odairta: „próbáld elcsípni a vonat utolsó kocsját”. Tudni kell, hogy ez a vonat akkor már igen nagy sebességgel robogott.

1990-ben Mary-Clair King korszakos felfedezése nyomán a 17-es kromoszóma hosszú karjára lokalizálta az első „emlőrák-gén”-t, amit BRCA1-nek neveztek el (a gén természetesen az emberi genom része, ma már tudjuk, hogy a gén ritkán örökölt variánsai azok, amelyek az emlőrák kockázatát fokozzák a mutációt hordozó egyénekben). 1990 után igen nagy erővel, éles nemzetközi versenyben indult meg a BRCA1 régióknak nevezett nagy kromoszómaszakasz DNS-markerekkel történő vizsgálata, hogy a gén pontos kromoszomális helyét és tulajdonságait meghatározzuk. 1993-94-ben a DNS markerek segítségével egyrészt úgynevezett genetikai kapcsoltsági vizsgálatokat végeztünk olyan családok egészséges és daganatos betegeinek DNS-mintáiban, ahol az emlőrák gyakori előfordulása miatt feltételezhetjük a hibás gén működését. Vizsgálataink másik csoportjában a daganatokra jellemző allélvesztéseket (heterozigóciavesztést) határoztuk meg a BRCA1 régióban. 1994-ben, egy hónappal a BRCA1 gén szekvenciájának pontos megismerése előtt jelent meg a konzorciumunk közleménye a gén pontos kromoszomális helyének megjelölésével a BRCA1 régió belül, és annak igazolásával, hogy a BRCA1 tumorszupresszor gén. Kimutattuk továbbá, hogy a családi halmozódású betegekben az úgynevezett vad allél elveszik, emiatt a mutáns allél hatása érvényesül (1). Az azóta eltelt időben a genom több szakaszát megvizsgáltuk azzal a céllal, hogy az emlőrák kialakulásában – különböző működési zavar következtében – közreműködő géneket, genetikai variánsokat azonosítsuk, illetve, hogy a kromoszomális helyüket kijelöljük.

A BRCA1, majd 1995 végén a BRCA2 gén felfedezése megnyitotta az utat a gének örökölhető kóroki mutációinak feltárása előtt. Nem mindennapi feladattal találtuk szembe magunkat, a humán genom két óriási génjét kellett „betünként” elolvasni. Mára közel 2000 genetikai variánst ismerünk, köztük talán 800 kóroki mutációval. További kutatások szükségesek ahhoz, hogy pontosan meghatározható legyen a különböző genetikai variánsokat hordozók kockázata emlőrákra. Rendkívüli segítség volt számunkra a '90-es évek közepén, hogy az akkor még publikáció előtt álló mutációmeghatáro-

zási módszereket a konzorciumi laboratóriumokban (Bruce Ponder Cambridge, Peter Devilee Leiden) megtanulhattuk, és az örökletes daganatok kialakulásáért felelős mutációkat a kelet- és közép-európai régió emlőrákos családjaiban elsőként publikálhattuk (4, 5).

A BRCA és más rákra hajlamosító, illetve a rákkockázatot módosító géneknek ma még számos rejtélye vár megoldásra. Máig példa nélküli a BRCA génnek azon tulajdonsága, hogy a génmutációk – kevés kivétellel – az ivarsejtek révén öröklődnek. Az örökölt mutációk az örökletes daganatok kialakulását megmagyarázzák ugyan, de nem ismerjük a génnek szerepét a szerzett daganatokban, pedig ezek adják a daganatos megbetegedések mintegy 95%-át. Ezért jelenlegi kutatásaink a génműködés hibás mechanizmusainak és szabályozó folyamatainak megértésére irányulnak. A genomika eszköztárával a gének kölcsönhatásai új megközelítésben értékelhetők.

1997-ben kezdeményezésemre alakult meg a Kelet-Közép-Európai Rákgenetikai Hálózat (ECCGN) 7 ország részvételével (Magyarország, Lengyelország, Cseh Köztársaság, Lettország, Görögország, Törökország). Együttműködésünknek köszönhetően rendkívül értékes adatokat nyertünk a populációgenetikai kutatásainkhoz, illetve a gén-környezet kölcsönhatások tanulmányozásához. Ezekről is reméljük, hogy magyarázatot kapunk a hazai daganatos megbetegedések és halálozások drámai gyakoriságának okaira.

Az elmúlt évtizedben familiáris és sporadikus daganatos esetek százain végzett kutatásaink nyomán mára árnyalt képünk van a magyarországi és kelet-európai örökletes és szerzett daganatos megbetegedések, egyes praecancerososok genetikai természetéről, előfordulásuk gyakoriságáról.

A széleskörű nemzetközi együttműködések fenntartása nemcsak munkacsoportunk alkotói lehetőségeit hatványozta meg, hanem a viszonylag ritka örökletes daganatok esetében a genetikai, epidemiológiai adatok összegzése és kiértékelése után pontosabb kockázatbecslésre nyílik lehetőség. Választ kaphatunk arra a kérdésre, hogy adott gén adott örökölt elváltozása milyen célszerv daganatának kialakulására jelent fokozott kockázatot, melyek a daganatos manifesztáció nemhez köthető genetikai meghatározói, vagyis a gyakorlatban hasznosítható eredményekhez juthatunk. Egy rákkutató számára ez tekinthető az életpálya legnagyobb eredményének. Az örökölt genetikai változások miatt nagy rákkockázatban levő személyek/családok azonosítása ugyanis valódi alternatívát kínál a betegség megelőzése, illetve korai diagnózis terén. A klinikai onkogenetika ezen új irányzata ugyanakkor új partneri együttműködést feltételez a multidiszciplináris csapat résztvevőitől, hogy a genetikai tanácsadás keretében nyújtott genetikai szolgáltatás valóban hasznos legyen az azt igénybe vevő személy számára. Intézetünk szinte valamennyi klinikai és diagnosztikai osztályának köszönettel tartozom az együttműködésért. Ezen a helyen Besznyák István akadémikus és néhai Liszka György professzor kivételes támogatását szeretném kiemelni.

Az elmúlt évtized pályafutásom legeredményesebb időszaka, amelynek sok összetevője és résztvevője van. Nemcsak felzárkózhattunk a molekuláris onkogenetikai kutatásokhoz, eredményeinket a legrangosabb szakmai folyóiratokban közölhattük, hanem lehetőség nyílt új szemlélet, új gondolkodásmód kialakítására is, ami a transzlációs kutatások gyakorlatban történő hasznosításában nyilvánul meg.

1993 márciusában befejeződtek az Osztályunk kialakításának építési munkálatai, ami ugyancsak nélkülözhetetlen volt az eredményes munkához, és amiért Kásler Miklós professzor úrnak, intézetünk főigazgató főorvosának tartozom köszönettel.

Az Osztály korszerű műszerparkjának beszerzését az elmúlt 10 évben elnyert pályázati támogatások sorozata biztosította (EU, NIH, Fogarty, OTKA, ETT, OMFB, OM, Széchenyi NKFP).

Ebben az időben kaptam lehetőséget arra is, hogy az ELTE, SOTE és HIETE tanszékein speciális kollégiumot tartsak biológus és orvos hallgatók, illetve végzett orvosok részére. Már korábban rendszeresen oktattam, de egy új önálló diszciplína bevezetése az egyetemi oktatásba és a szakmába különös kihívást jelentett számomra. Az egyetemi oktatás ma is fontos tevékenységeim közé tartozik. Ennek során tanultam meg, hogy az aktív, időszzerű kutatómunka és a színvonalas oktató munka kölcsönösen feltételezik egymást.

Az oktatásnak is köszönhetem, hogy kutatói pályám során számos tehetséges fiatal munkatárssal áldott meg a sors, közülük heten szereztek PhD fokozatot, nemzetközi ismertséget, néhányan közülük a világ távoli országaiból érkeztek és vendégkutatóként csatlakoztak munkacsoportomhoz. Az eredmények, amelyekről szóltam (és ez a megtiszteltetés, amelyben most részesülök) őket is dicséri, közülük is kiemelten a következőket: Papp János, Csókay Béla, Marco van der Looij, Orbán Tamás, Járainé Kőte Zsófia, Sztán Marianna és Csilla I Szabo.

Engedjék meg tehát, hogy amikor ismételten hálás köszönetemet fejezem ki a Krompecher díjat létrehozóknak és a Magyar Onkológusok Társaságának az engem ért megtiszteltetésért, nekik és valamennyi támogatómnak is köszönetet mondjak.

Irodalom

1. Cornelis RS, Neuhausen SL, Johansson O, et al. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Genes Chromosomes Cancer* 13:203-210, 1995
2. Oláh E, Natsumeda Y, Ikegami T, et al. Induction of erythroid differentiation and modulation of gene expression by tiazofurin in K-562 leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6533-6537, 1988
3. Oláh E, Weber G. Giemsa-banding karyotype of rat hepatomas off different growth rates. *Cancer Res* 39:1708-1717, 1979
4. Ramus SJ, Friedman LS, Gayther SA, et al. A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 15:14-15, 1997
5. Ramus SJ, Kőte-Járai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 60:1242-1246, 1997