

Zaburzenia narządu wzroku w przebiegu chorób genetycznych związanych z naprawą DNA

Ocular manifestations in hereditary diseases with defects in DNA repair

Katarzyna Woźniak¹, Dorota Kuc², Janusz Błasiak¹, Anna K. Kurowska², Jerzy Szaflik^{2,3},
Jacek P. Szaflik^{2,3}

¹ Katedra Genetyki Molekularnej Uniwersytetu Łódzkiego

Kierownik: dr hab. n. biol. Katarzyna Woźniak, prof. nadzw. UŁ

² Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

Dyrektor: prof. dr. hab. n. med. Jerzy Szaflik

³ Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr. hab. n. med. Jerzy Szaflik

Streszczenie:	Proces naprawy DNA odpowiada za utrzymanie stabilności genomu i prawidłowe przekazywanie informacji genetycznej. Poprawnie działający usuwa wiele uszkodzeń DNA powstających w wyniku działania czynników endo- i egzogennych. W komórkach człowieka istnieje kilka różnych mechanizmów naprawy DNA, m.in.: przez wycinanie nukleotydów i zasad azotowych czy też przez rekombinację homologiczną i niehomologiczną. Mutacje w genach kodujących białka naprawcze prowadzą do rzadkich chorób genetycznych takich jak: <i>Xeroderma pigmentosum</i> , zespół Cockayne'a, trichotiodystrofia, zespół Nijmegen, zespół ataksja–teleangiektazja, zespół Wernera, zespół Blooma czy zespół Rothmunda–Thomsona. Choroby te, poza wieloma cechami patologicznymi, manifestują się również różnymi wadami wzroku. W pracy dokonano przeglądu kilku chorób genetycznych człowieka związanych z mutacjami w genach kodujących białka naprawy DNA, opisano zaburzenia struktury i funkcji oka w ich przebiegu.
Słowa kluczowe:	naprawa DNA, <i>Xeroderma pigmentosum</i> , zespół Cockayne'a, trichotiodystrofia, zespół Nijmegen, zespół ataksja–teleangiektazja, zespół Wernera, zespół Blooma, Rothmunda–Thomsona, zaburzenia widzenia.
Summary:	DNA repair is involved in maintaining the stability of the genome and accurate sending of genetic information. DNA repair pathways remove many DNA damages induced by endo- and exogenous factors. There are several DNA repair pathways in human cells, including base or nucleotide excision system, homologous recombination system and non-homologous end joining. Mutation in DNA repair genes may results in rare genetic disorders, including <i>Xeroderma pigmentosum</i> , Cockayne syndrom, trichothiodystrophy, Nijmegen syndrome, ataxia teleangiectasia, Werner syndrome, Bloom syndrome, Rothmund–Thomson syndrome. These diseases may be associated with various visual disturbances. In this work we review we focus on human genetic diseases linked with mutations in DNA repair genes associated with visual impairment.
Key words:	DNA repair, <i>Xeroderma pigmentosum</i> , Cockayne syndrom, trichothiodystrophy, Nijmegen syndrome, ataxia teleangiectasia, Werner syndrome, Bloom syndrome, Rothmund–Thomson syndrome, visual disturbances.

1. Wprowadzenie

Oczy, podobnie jak płuca, należą do narządów o najbardziej intensywnym metabolizmie tlenowym. Liczne mitochondria umiejscowione w wewnętrznych segmentach fotoreceptorów siatkówki są źródłem reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species – ROS) powstających jako produkty uboczne w procesie oddychania komórkowego. ROS to wolne rodniki tlenowe, tlen singletowy (1O_2) i nadtlenek wodoru (H_2O_2). Tlen (O_2) może ulegać jednoelektronowej redukcji, której produktem jest wolny rodnik – anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$). Anionorodnik ponadtlenkowy może być przekształcony do nadtlenu wodoru. Związek ten jest mało reaktywny w porównaniu z wolnymi rodnikami, ale w reakcji Fentona może generować rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}). Rodnik ten jest produktem trójelektronowej redukcji cząsteczki tlenu i jest to najbardziej reaktywna forma tlenu. Obecność chromoforów w siatkówce oraz w nabłonku barwnikowym indukuje reakcje fotochemiczne, w któ-

rych pośredniczą ROS. Do chromoforów siatkówki zalicza się rodopsynę, melaninę, lipofuscynę oraz enzym mitochondrialny – oksydazę cytochromową c. Absorpcja wysokoenergetycznego widma niebieskiego światła widzialnego oraz UV powoduje wzbudzenie fotouczulaczy, w następstwie tego może dochodzić do uszkodzenia siatkówki. Najsilniejsze działanie genotoksyczne ma krótkofalowe promieniowanie UVB i UVC. Promieniowanie UVC jest silnie absorbowane przez ozon i w ten sposób w większości eliminowane z promieniowania słonecznego, na które narażony jest człowiek. Głównymi uszkodzeniami DNA powodowanymi przez promieniowanie UVB i UVC są cyklobutanowe dimery pirymidynowe oraz fotoprodukty 6–4 powstające między sąsiadującymi ze sobą zasadami pirymidynowymi. Tyłko w niewielkim stopniu promieniowanie UVB i UVC powoduje oksydacyjne uszkodzenia DNA. Promieniowanie UVA jest słabo absorbowane przez DNA. Głównym typem uszkodzeń DNA wywołanych przez to promieniowanie są uszkodzenia oksyda-

cyjne, które mogą być źródłem mutacji. Na przykład 8-okso-guanina może prowadzić do transwersji G→T, a 8-okso-adenina do transycji A→G i transwersji A→C. Genotoksyczność promieniowania UVA związana jest głównie z powstawaniem ROS.

Mechanizmy naprawy DNA odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu, dzięki temu komórki mogą prawidłowo funkcjonować, a informacja genetyczna jest wiernie przekazywana i chroniona przed wszelkimi zmianami wywołującymi różnorodne, często ciężkie, choroby genetyczne. W komórkach eukariotycznych wyróżnia się kilka procesów naprawy DNA takich jak: naprawa przez wycinanie nukleotydów (ang. nucleotide excision repair – NER) (1), naprawa przez wycinanie zasady (ang. base-excision repair – BER) (2), naprawa błędnie sparowanych zasad (ang. mismatch repair – MMR) (3), naprawa przez rekombinację homologiczną (ang. homologous recombination repair – HRR) (4) i naprawa przez niehomologiczne łączenie końców DNA (ang. non-homologous end joining – NHEJ) (5).

2. Zaburzenia narządu wzroku związane z zaburzeniami naprawy DNA przez wycinanie nukleotydów

Naprawa przez wycinanie nukleotydów jest mechanizmem odpowiedzialnym za naprawę zniekształceń helisy DNA takich jak cyklobutanowe dimery pirymidynowe oraz fotoprodukty 6–4 wywoływane przez promieniowanie UV, a także wiązania krzyżowe i addukty DNA.

2.1. Skóra pergaminowa barwnikowa

Skóra pergaminowa barwnikowa (łac. *Xeroderma pigmentosum*) jest chorobą związaną z mutacjami genów naprawy DNA przez wycinanie nukleotydów z grupy *XP* oraz genu *POLH* kodującego polimerazę η przeprowadzającą replikację uszkodzonego DNA (ang. translesion synthesis) (6). Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Rzadko występuje w Europie i Ameryce Północnej, a zdecydowanie częściej w krajach Afryki Północnej, Środkowego Wschodu czy Japonii. U chorych na *Xeroderma pigmentosum* występuje silna nadwrażliwość na światło słoneczne; często występują ogniska atrofii oraz zmiany pigmentacji skóry, a także bardzo wysoka podatność na nowotwory złośliwe skóry i powierzchni skórno-słuzówkowych. Najczęściej obserwuje się występowanie raka podstawnomórkowego i kolczystokomórkowego oraz mnogich ognisk czerniaka złośliwego skóry. Nowotwory złośliwe mogą również pojawić się w obrębie narządów wewnętrznych i języka (7, 8). U 20% chorych stwierdza się także zaburzenia neurologiczne. Większość przypadków choroby wykrywana jest w wieku dziecięcym, a ciężkie nowotwory mogą prowadzić do zgonu w 2.–3. dekadzie życia. Istnieje także wariant choroby ujawniający się u osób dorosłych.

W 12–50% przypadków występują zmiany w obrębie narządu wzroku. Ze względu na anatomicznie uwarunkowaną ekspozycję na światło słoneczne nieprawidłowości stwierdzane są przede wszystkim w obrębie aparatu ochronnego oka (powieki i spojówki) oraz w przednim odcinku gałki ocznej (9). Do najczęstszych objawów przedmiotowych należą różnie nasilony światłowstręt oraz obniżona ostrość wzroku.

Zmiany skóry powiek są najczęstszymi nieprawidłowościami w przebiegu *Xeroderma pigmentosum*. Stwierdza się je w 80% przypadków (7, 9). Zalicza się do nich liczne piegi i ogniska hiperpigmentacji, ścieńczenie i obszary zaniku skóry (skó-

ra pergaminowa), nieprawidłowe ustawienie brzegów powiek, utratę rzęs oraz zmiany nowotworowe łagodne i złośliwe pod postacią raka podstawnomórkowego, kolczystokomórkowego oraz czerniaka złośliwego umiejscowione głównie na powiece dolnej. Zajęciu ulega także spojówka; w jej obrębie obserwuje się obszary neoplazji płaskonabłonkowej (ocular surface squamous neoplasia – OSSN) z ogniskami raka płaskonabłonkowego spojówki i rąbka rogówki. Charakterystyczne są zmiany zwyrodnieniowe powierzchni oka pod postacią skrzydlika, keratopatii sferoidalnej, teleangiektazji, rogowacenia i przewlekłego zapalenia spojówek. W konsekwencji zmian powierzchni oka rozwijają się: zapalenie rogówki, w tym ekspozycyjne i suche, jej przymglenie, bliznowacenie oraz neowaskularyzacja. Opisywano także przypadki perforacji rogówki (7). Rzadziej dochodzi do rozwoju zmian wewnątrzgałkowych pod postacią zaćmy, czerniaka złośliwego tęczówki i naczyńówki (7, 9).

2.2. Zespół Cockayne'a

Zespół Cockayne'a jest chorobą związaną z nieprawidłowościami działania genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń powodowanych przez światło UV poprzez wycinanie nukleotydów sprzężonej z transkrypcją TCR-NER (ang. transcription-coupled repair – NER). Genami tymi są: *XPG*, *XPB* i *XPD*, gen *CSA* (*CKN1*, *ERCC8*) zlokalizowany w pozycji 5q12.1 i gen *CSB* (*CKN2*, *ERCC6*) zlokalizowany w pozycji 10q11.23. Mutacje, które występują w tych genach, to mutacje typu zmiany ramki odczytu, nonsens, zmiany sensu, delecje eksonów, rzadziej aberracje chromosomowe (10). Zespół Cockayne'a dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny. Etiologia oraz objawy kliniczne zbliżone są do *Xeroderma pigmentosum*.

Choroba charakteryzuje się stopniowo rozwijającymi się zaburzeniami neurologicznymi związanymi z zanikiem tkanki mózgowej, demencją oraz obecnością zwapnień w mózgu; poza tym objawia się również zahamowaniem wzrostu (także na etapie rozwoju wewnątrzmacicznego), małogłowie, ubytkiem słuchu, zaburzeniami rytmu serca, miażdżycą, niewydolnością nerek oraz nadwrażliwością na światło słoneczne (11).

Zespół Cockayne'a dotyka również oczu. Ze względu na wady narządu wzroku zespół Cockayne'a dzieli się na trzy typy: typ I (klasyczny) objawia się krótko po urodzeniu i charakteryzuje się zapadniętymi gałkami ocznymi (enophthalmos); typ II – najpoważniejszy – ujawnia się jeszcze przed narodzinami dziecka i prowadzi do jego śmierci w wieku około 6–7 lat, w jego przebiegu występuje zaćma wrodzona; typ III, łagodniejszy w fenotypie, dotyka osób dorosłych (10). Zmiany w narządzie wzroku dotyczą głównie tylnego odcinka gałki ocznej. Typowo spotyka się zmiany barwnikowe siatkówki mogące przypominać komórki kostne jak w zwyrodnieniu barwnikowym siatkówki (*retinitis pigmentosa*), retinopatię typu „pieprz i sól” związaną z odkładaniem lipofuscyny w nabłonku barwnikowym siatkówki (9), zaburzenia przebiegu naczyń krwionośnych siatkówki i rozproszony zanik siatkówki, pojawiają się także obustronne zmiany w obrębie plamki u dorosłych (10). Zmiany barwnikowe obejmują całe dno oka i mogą rozwijać się przez całe życie. Zespół cechują też zaćma (korowa, podtorebkowa tylna, jądrowa), błądność tarczy i zanik nerwów wzrokowych, niedorozwój tęczówki, małocze oraz zapadnięcie gałki ocznej na skutek braku podskórnej tkanki tłuszczowej w oczodole (9).

2.3. Trichotiodystrofia

Podobnie jak dwie choroby wymienione wcześniej, trichotiodystrofia (ang. trichothiodystrophy) związana jest z genami naprawy przez wycinanie nukleotydów: *XPB*, *XPD* i *GTF2H5* (*TTDA*) oraz z genem *7orf11* (*TTDN1*), którego produkt białkowy nie bierze udziału w naprawie DNA i odpowiada za postać choroby niezwiązaną z wrażliwością na promieniowanie słoneczne (12). Trichotiodystrofia dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Choroba charakteryzuje się występowaniem kruchych włosów, w konsekwencji prowadzi to do całkowitego wyłysienia, zmianami skórnymi typu „rybia łuska” (ichtyosis), nadwrażliwością na światło słoneczne, zaburzeniami płodności, dosyć niskim wzrostem chorego, upośledzeniem umysłowym i zaburzeniami układu immunologicznego (9, 13).

W około 51% przypadków trichotiodystrofia prowadzi również do chorób oczu. Najczęściej spotyka się obustronną zaćmę pod postacią punktowych zmętnień, oczopląs, zez, krótkowzroczność, zapalenie spojówek, rzadziej barwnikowe zwyrodnienie siatkówki i zanik nerwów wzrokowych. Kruchość rzęs i ich nieprawidłowy wzrost oraz suchość oczu mogą prowadzić do zapalenia rogówki i jej przymglenia (9).

3. Wady narządu wzroku związane z mutacjami w genach helikaz

Helikazy DNA biorą udział w replikacji, rekombinacji i naprawie DNA. Są one zatem ważnymi białkami odpowiadającymi za utrzymanie stabilności genomu. Enzymy te wykorzystują energię z hydrolizy ATP do relaksacji kwasów nukleinowych. Substratami dla helikaz są zatrzymane widelki replikacyjne, struktura Hollidaya, tripleksy i tetrapleksy DNA, pętla D i wewnętrzne wypętlenia DNA. Mutacje w genach helikaz powodują niestabilność genetyczną organizmu, jego przedwczesne starzenie się i zwiększenie predyspozycji do zachorowania na większość znanych nowotworów (14).

3.1. Zespół Wernera

Zespół Wernera to choroba wywołana mutacjami w genie kodującym helikazę *WRN* (*RECQL2*) (8p12). Mutacje są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Często zespół ten jest nazywany progerią dorosłych ze względu na predyspozycje do przedwczesnego starzenia się (siwienie i wypadanie włosów). Choroba charakteryzuje się ponadto występowaniem cukrzycy typu II, osteoporozy oraz chorób układu krążenia (15).

W narządzie wzroku w przebiegu zespołu Wernera obserwuje się następujące wady: zaćmę pojawiającą się u pacjentów w średnim wieku (podtorebkową tylną, korową lub jądrową), oczopląs, niebieskie zabarwienie twardówki, wytrzeszcz, zapalenie spojówki i rogówki, keratopatię pęcherzową po operacji zaćmy – wymagającą keratoplastyki, oraz zmiany zwyrodnieniowe w obrębie plamki (9, 15).

3.2. Zespół Rothmunda–Thomsona

Zespół Rothmunda–Thomsona wywołany jest mutacjami genu *RECQL4* (8q24.3) dziedziczonymi autosomalnie recesywnie. Typowe dla tego zespołu są: niski wzrost chorego, wysypka na skórze twarzy (polikoderma), zaburzenia kostne, łysienie, rzadkie rzęsy oraz brwi, a nawet ich całkowity brak (9).

Najbardziej specyficzna dla tego zespołu chorobowego jest obustronna zaćma młodzieńcza o bardzo szybkim przebiegu, głównie o charakterze zaćmy podtorebkowej tylnej, która dotyka blisko 50% pacjentów. Ponadto stwierdza się wytrzeszcz, zez, obustronną jaskrę wrodzoną, niebieskie zabarwienie twardówki, przymglenie rogówki, rozszczep naczyńówki oraz dysgenezę tęczówki (16).

3.3. Zespół Blooma

Zespół Blooma wywołany jest przez dziedziczone w sposób autosomalny recesywny mutacje genu helikazy *BLM* (*BLM*, *RECQL3*) (15q 26.1). Zespół ten charakteryzują: niski wzrost chorego, dymorfizm twarzy, cukrzyca, częste infekcje dróg oddechowych, zmiany barwnikowe skóry, upośledzenie umysłowe, wysoki ton głosu, bezpłodność mężczyzny i wysokie ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe.

Choroba rzadko manifestuje się zmianami w obrębie oczu. Dotychczas opisano jeden przypadek siatkówczaka w prawdopodobnym syndromie Blooma. U chorych na zespół Blooma obserwuje się brak rzęs oraz teleangiektazje spojówki, które są najczęstszą okulistyczną manifestacją choroby (17).

4. Wady narządu wzroku związane z zaburzeniami naprawy DNA przez rekombinację homologiczną

Naprawa DNA przez rekombinację homologiczną jest procesem, dzięki któremu możliwe jest usunięcie z DNA pęknięć dwuniciowych, uszkodzeń uznawanych za jedne z najbardziej genotoksycznych. Przywrócenie prawidłowej struktury DNA odbywa się dzięki wykorzystaniu homologicznego nieuszkodzonego chromosomu lub siostrzanej chromatydy.

4.1. Zespół Nijmegen

Zespół Nijmegen (ang. Nijmegen Breakage Syndrome) jest dziedziczony autosomalnie recesywnie. Mutacje powodujące to schorzenie występują w genie *NBN/NBS1* (8q21). Gen ten koduje białko nibrynę, która z białkiem *MRE11* i *RAD50* tworzy kompleks *MRN* odpowiedzialny za pierwsze etapy naprawy dwuniciowych pęknięć DNA przez rekombinację homologiczną. Cechy zespołu to przede wszystkim: małogłowie i charakterystyczny wyraz twarzy chorego, częste infekcje dróg oddechowych i zwiększone ryzyko nowotworów.

Zespół Nijmegen charakteryzuje się wadami narządu wzroku takim jak: małe oczy i *microcornea*, zmętnienie soczewki, wady refrakcji i niska ostrość wzroku (18).

4.2. Zespół ataksja–teleangiektazja

Mutacje genu *ATM* (11q22-23) odpowiedzialne za zespół ataksja–teleangiektazja (ang. Ataxia Teleangiectasia Syndrome) dziedziczone są autosomalnie recesywnie. Gen *ATM* koduje kinazę serynowo-treoninową należącą do rodziny kinaz fosfatydylo-3-inozytolu. Białko to rozpoznaje dwuniciowe pęknięcia DNA i ulega autofosforylacji po połączeniu się z kompleksem *MRN*. Następnie przekazuje sygnał o uszkodzeniu DNA innym białkom naprawy przez rekombinację homologiczną (*c-Abl*, *BRCA1*, *BRCA2* i *RAD51*) i przez ich fosforylację. Białko *ATM* odpowiada również za zatrzymanie cyklu komórkowego wskutek aktywacji punktów kontrolnych faz S i G2/M.

Choroba charakteryzuje się ataksją mózdkową, teleangiektazjami skóry (występowaniem drobnych poszerzonych naczyń

krwionośnych) oraz niedoborami immunologicznymi. W przebiegu tego zespołu występuje również teleangiektazja spojówek. Rzadko mogą wystąpić spowolnienie ruchów gałek ocznych, zez i oczopląs (19, 20).

5. Podsumowanie

Opisane zespoły chorobowe związane z błędnym funkcjonowaniem procesów naprawy DNA przejawiają się również zaburzeniami narządu wzroku. Jest to konsekwencją wysokiej wrażliwości komórek oka na stres oksydacyjny wynikające z tego uszkodzenia DNA. Ponadto oczy są silnie narażone na bezpośrednie działanie promieniowania słonecznego, które również generuje reaktywne formy tlenu. Należy mieć na uwadze, że mitochondrialny DNA, który w dużych ilościach występuje w komórkach budujących tkanki oka, jest bardziej narażony na oksydacyjne uszkodzenia niż DNA jądrowy. Problem ten dodatkowo komplikuje system naprawy mitochondrialnego DNA, mniej efektywny niż jego jądrowy odpowiednik.

Piśmiennictwo

- Śliwiński T, Błasiak J: *Naprawa DNA przez wycinanie nukleotydów w komórkach ssaków*. Postępy Biol Komórki. 2006; 33: 697–719.
- Śliwiński T, Błasiak J: *Naprawa DNA przez wycinanie zasad*. Postępy Biochem. 2005; 5: 120–129.
- Popławski T, Błasiak J: *Naprawa MMR*. Postępy Biochem. 2003; 49: 126–135.
- Popławski T, Błasiak J: *Naprawa DNA przez rekombinację homologiczną w komórkach ssaków*. Postępy Biochem. 2006; 52: 180–193.
- Popławski T, Błasiak J: *Naprawa DNA przez niehomologiczne łączenie końców*. Postępy Biochem. 2005; 51: 328–338.
- Kraemer KH, Patronas ANJ, Schiffmann BR, Brooks CBP, Tamura DD, Digiovanna JJ: *Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship*. Neuroscience. 2007; 145: 1388–1396.
- Goyal L, Rao VA, Srinivasa R, Agrawal K: *Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosa*. Br J Ophthalmol. 1994; 78 (4): 295–297.
- Jaspers NGJ, Raams A, Silengo MC, Wijgers N, Niedner L, Robinson AR, et al.: *First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure*. Am J Hum Genet. 2007; 80: 457–466.
- Dollfus H, Porto E, Caussade P, Speeg-Schatz C, Sahel J, Groschans E, et al.: *Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders*. Surv Ophthalmol. 2003; 48(1): 107–122.
- Ghai SJ, Shago M, Shroff M, Yoon G: *Cockayne syndrome caused by paternally inherited 5 Mb deletion of 10q11.2 and a frame shift mutation of ERCC6*. Eur J Med Genet. 2011; 54: 272–276.
- Flores-Alvarado LJ, Ramirez-Garcia SA, Nunez-Reveles NY: *The metabolic and molecular bases of Cockayne syndrome*. Rev Invest Clin. 2010; 62: 480–490.
- Hashimoto S, Egly JM: *Trichothiodystrophy view from the molecular basis of DNA repair/transcription factor TFIIH*. Hum Mol Genet. 2009; 18(R2): R224–230.
- Harreld JH, Smith EC, Prose NS, Puri PK, Barboriak DP: *Trichothiodystrophy with dysmyelination and central osteosclerosis*. Am J Neuroradiol. 2010; 31: 129–130.
- Bachrati CZ, Hickson ID: *RecQ helicases: suppressors of tumorigenesis and premature aging*. Biochem J. 2003; 374: 577–606.
- Rosenthal G, Assa V, Monos T, Biedner B, Lifshitz T, Zirkov H, et al.: *Werner's syndrome*. Br J Ophthalmol. 1996; 80: 576–577.
- Larizza L, Roversi G, Volpi L: *Rothmund-Thomson syndrome*. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 1–16.
- Sahn EE, Hussey RH, Christmann LM: *A case of Bloom syndrome with conjunctival telangiectasia*. Pediatr Dermatol. 1997; 14: 120–124.
- Gratek M, Chrzanowska KH, Kanigowska K, Kocyla-Karczmarewicz B: *Ocular findings in Nijmegen breakage syndrome*. Klin Oczna. 2011; 113: 153–155.
- Lewis RF, Crawford TO: *Slow target-directed eye movements in ataxia-telangiectasia*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 686–691.
- Farr AK, Shalev B, Crawford TO, Lederman HM, Winkelstein JA, Repka MX: *Ocular manifestations of ataxia-telangiectasia*. Am J Ophthalmol. 2002; 134: 891–896.

Praca wpłynęła do Redakcji 11.12.2012 (1426)
Zakwalifikowano do druku 02.05.2014 r

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr hab. n. biol. Katarzyna Woźniak, prof. nadzw. UŁ
Katedra Genetyki Molekularnej
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143
90-236 Łódź
e-mail: woźniak@biol.uni.lodz.pl