

Kornelia Drożdżiok (autor korespondencyjny)

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
kdrozdziok@slam.katowice.pl

Jadwiga Kabiesz

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Marcin Tomsia

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Krzysztof Rębała

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Trudności opiniodawcze w ustalaniu ojcostwa spowodowane transplantacją szpiku kostnego u biologicznego ojca. Praca kazuistyczna

Streszczenie

W pracy przedstawiono przypadek spornego ojcostwa z udziałem pozwanego, który 2,5 roku wcześniej przeszedł allogeniczną transplantację szpiku kostnego. Dziecko miało pół roku. Z uwagi na utratę owłosienia w wyniku terapii farmakologicznej do badania pobrano wymaz z jamy ustnej i krew obwodową. We krwi uzyskano profil genetyczny dawcy (kobieta), natomiast w wymazie z jamy ustnej mieszaninę profili genetycznych dawcy i biorcy. Z mieszaniny wygenerowano profil genetyczny pozwanego. U dziecka we wszystkich badanych loci stwierdzono cechę wspólną z pozwanym. W żadnym z markerów nie uzyskano wyniku, który wykluczałby ojcostwo pozwanego. W badaniu loci z chromosomu Y u dziecka i pozwanego uzyskano pełną zgodność profili. Niniejsza praca podkreśla rolę wywiadu w prawidłowym protokole pobrania materiału, co chroni przed wydaniem fałszywej opinii.

Słowa kluczowe ustalanie ojcostwa, transplantacja szpiku kostnego biologicznego ojca, trudności opiniodawcze

Wstęp

Liczba allogenicznych transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce z roku na rok powiększa się: 292 (2007), 397 (2010), 449 (2012). Wskazaniami do ich wykonania są: rozpoznanie m.in. ostrej białaczki szpikowej (AML), ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), zespołu mielodysplastycznego (MDS), anemii aplastycznej (AA), przewlekłej białaczki limfoblastycznej (CLL), przewlekłej białaczki szpikowej (CML), zespołu mieloproliferacyjnego (MPS), chorób autoimmunologicznych, niedoborów odporności i innych [1, 2]. Konsekwencją przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych jest zjawisko chimeryzmu [3, 4].

Analiza materiału genetycznego od osób po przeszczepie szpiku stwarza ryzyko wydania fałszywej opinii w sprawach z zakresu identyfikacji osobniczej. W Katedrze i Zakładzie Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w sprawach o ustalenie spornego ojcostwa rutynowo zadaje się pytanie o transplantację szpiku kostnego lub transfuzję krwi. Uzyskana w ten

sposób wiedza pozwala na pobranie odpowiedniego materiału biologicznego (wymazu z jamy ustnej, cebulek włosa i krwi) oraz na zastosowanie dodatkowych markerów genetycznych, co ułatwia i przyspiesza wydanie kategorycznej opinii. Wyizolowanie materiału genetycznego z wymazów z jamy ustnej skutkuje uzyskaniem mieszaniny profili STR [5, 6, 7, 8].

Artykuł podkreśla rolę wywiadu w prawidłowym protokole pobrania materiału biologicznego, co chroni przed wydaniem fałszywej opinii. W przedstawionym przypadku profilowanie DNA wyizolowanego z komórek krwi w zakresie 29 loci wykazało brak wspólnych alleli u dziecka i domniemanego ojca w zakresie 17 loci, co bez wywiadu i homologicznej płci dawcy i biorcy skutkowałoby wydaniem błędnej opinii. Analiza genetyczna dwóch materiałów, tj. nablonka jamy ustnej i krwi, pozwoliła na potwierdzenie ojcostwa z większym prawdopodobieństwem niż tylko na podstawie mieszaniny uzyskanej z wymazu z jamy ustnej. W poniższym przypadku dawcą szpiku kostnego była kobieta, jednak gdy dawca jest zgodny z biorcą pod względem płci, ryzyko pomyłki znacząco wzrasta.

Tabela 1

Wyniki analizy statystycznej

Marker	Matka	Dziecko	Pozwany, wymaz z jamy ustnej	Wzór (1) na PI wyznaczony na podstawie profilu genetycznego wymazu z jamy ustnej pozwanego	Wartość PI obliczona według wzoru (1)	Pozwany, krew	Pierwszy allel biorcy (domniemanego ojca)	Drugi allel biorcy (domniemanego ojca)	Wzór (2) na PI wyznaczony na podstawie profilu genetycznego wymazu z jamy ustnej i krwi pozwanego	Wartość PI obliczona według wzoru (2)	Częstości alleli użyte w obliczeniach
AMEL	XX	XY	XY	–	–	XX	–	–	–	–	–
CSF1PO	11/11	11/11	10/11/12	1/3p	1,23	10/12	11	10 lub 11 lub 12	2/3p	2,47	[10]
D1S1656	17,3/19,3	11/17,3	11/12/17/17,3	1/4p	2,86	12/17,3	11	17	1/2p	5,72	[13]
D2S441	10/11	10/10	10/11/14	1/3p	1,58	11/14	10	10 lub 11 lub 14	2/3p	3,17	[13]
D2S1338	20/23	19/20	17/18/19/26	1/4p	2,28	17/18	19	26	1/2p	4,56	[11]
D3S1358	16/17	17/17	15/16/17	1/3p	1,50	15/16	17	15 lub 16 lub 17	2/3p	3,00	[11]
D5S818	12/13	12/13	12/13	1/(p + q)	1,97	12/12	13	12 lub 13	1/(p + q)	1,97	[10]
D7S820	9/11	9/11	8/9/10/11	1/2(p + q)	1,43	8/10	9	11	1/(p + q)	2,86	[10]
D8S1179	13/15	15/15	10/13/15	1/3p	3,34	10/13	15	10 lub 13 lub 15	2/3p	6,69	[11]
D10S1248	14/15	14/15	14/16	1/2(p + q)	0,83	14/14	16	14 lub 16	1/4(p + q)	0,42	[13]
D12S391	18/18	18/18	15/18/21/22	1/4p	1,36	15/21	18	22	1/2p	2,71	[13]
D13S317	11/12	11/12	10/11/12	2/3(p + q)	1,11	10/11	12	10 lub 11 lub 12	5/6(p + q)	1,38	[10]
D16S539	12/13	11/12	11/12/14	1/3p	1,24	11/14	12	11 lub 12 lub 14	1/6p	0,62	[11]
D18S51	15/17	16/17	12/15/16	1/3p	1,50	12/15	16	12 lub 15 lub 16	2/3p	3,00	[11]
D19S433	14/14,2	14/15	13/15/16,2	1/3p	2,18	15/16,2	13	13 lub 15 lub 16,2	1/6p	1,09	[11]
D21S11	28/29	29/31	29/30/31	1/3p	3,72	29/31	30	29 lub 30 lub 31	1/6p	1,86	[11]
D22S1045	15/16	15/16	15/16/18	2/3(p + q)	0,99	15/18	16	15 lub 16 lub 18	5/6(p + q)	1,24	[13]
F13A01	6/7	5/6	4/5/6/7	1/4p	1,54	4/6	5	7	1/2p	3,08	[10]
F13B	8/10	10/10	8/10	1/2p	1,19	8/8	10	8 lub 10	3/4p	1,79	[10]
FESFPS	10/10	10/10	10/11/12	1/3p	1,28	10/11	12	10 lub 11 lub 12	1/6p	0,64	[10]
FGA	21/25	22/25	21/22	1/2p	2,74	21/22	21 lub 22	21 lub 22	1/2p	2,74	[11]
LPL	9/10	9/10	10/11	1/2(p + q)	1,13	11/11	10	10 lub 11	3/4(p + q)	1,70	[10]
Penta C	9/12	9/11	11/11	1/p	2,27	11/11	11	11	1/p	2,27	[14]
Penta D	9/13	13/13	9/13	1/2p	2,36	9/13	9 lub 13	9 lub 13	1/2p	2,36	[9]
Penta E	7/10	10/15	10/15/18	1/3p	4,50	10/15	18	10 lub 15 lub 18	1/6p	2,25	[9]
SE33	24,2/28,2	28,2/30,2	20/25,2/29,2/30,2	1/4p	5,10	25,2/29,2	20	30,2	1/2p	10,20	[13]
TH01	9,3/9,3	6/9,3	6/7/9,3	1/3p	1,29	9,3/9,3	6	7	1/2p	1,94	[11]
TPOX	8/11	10/11	8/10/11	1/3p	6,56	8/11	10	8 lub 10 lub 11	2/3p	13,12	[10]
vWA	16/17	17/17	16/17/18	1/3p	1,31	16/18	17	16 lub 17 lub 18	2/3p	2,62	[11]

Materiał i metodyka

Izolację DNA z krwi lub wymazów z jamy ustnej przeprowadzono z zastosowaniem zestawu do izolacji DNA Genomic Mini AX Blood i Sherlock AX; firmy A&A Biotechnology.

Analizę profilu DNA w obrębie loci: AMEL, D3S1358, TH01, D21S11, D18S51, D10S1248, D1S1656, D2S1338, D16S539, D22S1045, VWA, D8S1179, FGA, D2S441, D12S391, D19S433, SE33, D5S818, D13S317, D7S820, CSF1PO, TPOX, Penta D, Penta E, LPL, F13B, FES/FPS, F13A01, Penta C przeprowadzono przy użyciu zestawów PowerPlex ESX 17, PowerPlex 16, PowerPlex CS7 i analizatora genetycznego 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA). Analizę profilu DNA w obrębie loci z chromosomu Y przeprowadzono testem Yfiler. Allele obecne w profilu genetycznym biorcy (domniemanego ojca) odtworzono na podstawie profilu genetycznego wymazu nabłonka jamy ustnej i krwi pozwanego. Wzory na indeks ojcostwa PI wyznaczono osobno dla profilu genetycznego wymazu z jamy ustnej pozwanego oraz dla odtworzonego profilu genetycznego biorcy. We wzorach literą p oznaczono częstość allelu niematematycznego u dziecka. W przypadkach, kiedy nie można było określić allelu niematematycznego u dziecka, literami p i q oznaczono częstości alleli dziecka. Częstości alleli użyte w obliczeniach wyznaczono na podstawie wzoru:

$$PI = (n + 1) : (2N + 1),$$

w którym n oznacza liczbę obserwacji danego allelu w próbie populacyjnej, zaś N oznacza liczbę zbadanych osób. Informacje o częstości występowania alleli w populacji zaczerpnięto z literatury [9, 10, 11, 12, 13, 14]. W przypadku markerów sprzężonych D12S391 i vWA do obliczenia całkowitego indeksu ojcostwa wykorzystano tylko marker bardziej informatywny [15], którym w przedstawionym przypadku był system D12S391.

Wyniki i omówienie

Od pozwanego z uwagi na transplantację szpiku kostnego (2,5 roku przed badaniem) pobrano do badania polimorfizmu DNA krew oraz wymaz z jamy ustnej. W krwi uzyskano profil genetyczny dawcy (kobieta), natomiast w wymazie z jamy ustnej mieszaninę profili genetycznych dawcy i biorcy (tabela 1 i 3). Z mieszaniny wygenerowano profil genetyczny pozwanego.

U dziecka we wszystkich badanych loci stwierdzono cechę wspólną z pozwanym. W żadnym z badanych loci nie uzyskano wyniku, który wykluczałby ojcostwo pozwanego.

Potwierdzenie ojcostwa uzyskano dodatkowo w badaniu loci z chromosomu Y, uzyskując u dziecka i pozwanego identyczny wynik (tabela 2).

Tabela 2

Wyniki badań polimorfizmu Y-STR

Loci STR	Dziecko	Pozwany (wymaz z jamy ustnej)
DYS456	15	15
DYS3891	13	13
DY390	25	25
DYS38911	30	30
DYS458	17	17
DYS19	16	16
DYS385	12/14	12/14
DYS393	13	13
DYS391	11	11
DYS439	10	10
DYS635	24	24
DYS392	11	11
GATA H4	12	12
DYS437	14	14
DYS438	12	12
DYS448	20	20

Wyniki zebrano w tabeli 1. W analizie statystycznej opartej na profilu genetycznym uzyskanym z wymazu z nabłonka jamy ustnej pozwanego, czyli na mieszanym profilu biorcy i dawcy, uzyskano wartość $PI = 2,52 \times 10^7$, co odpowiada prawdopodobieństwu ojcostwa $W = 99,999996\%$. Po włączeniu do analizy statystycznej profilu genetycznego krwi pozwanego, który pozwolił na odtworzenie profilu genetycznego biorcy, wartość PI wzrosła o ponad dwa rzędy wielkości do $8,50 \times 10^9$, co odpowiada prawdopodobieństwu ojcostwa $W = 99,99999999\%$.

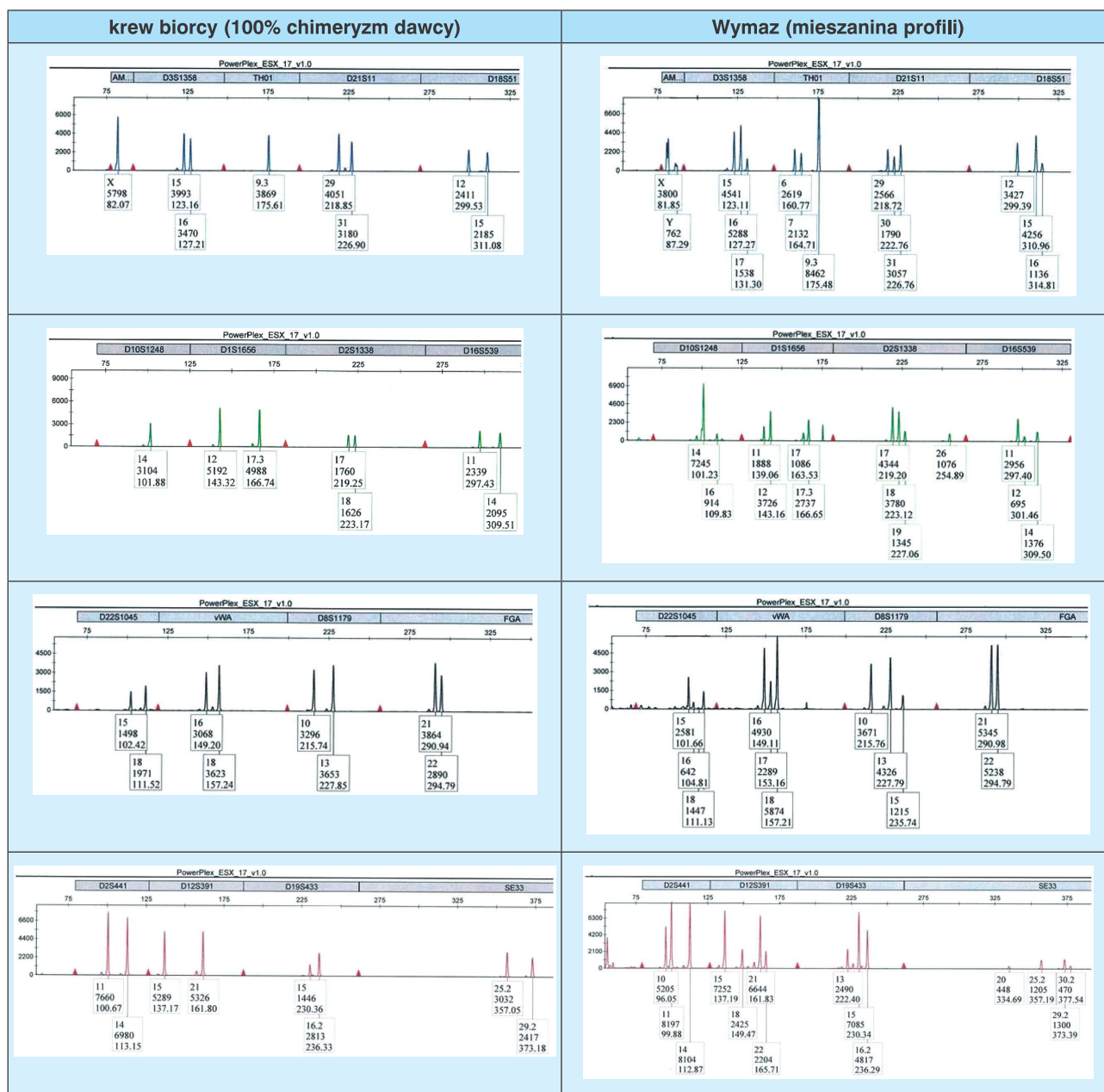
Analiza mieszaniny DNA z materiału biologicznego pochodzącego z jamy ustnej pod kątem pola powierzchni pików sugeruje, że allele biorcy są komponentem mniejszościowym (tabela 3).

Dyskusja

W opisanym przypadku w chwili badania dziecko miało pół roku, biologiczny ojciec 2,5 roku przed badaniem przeszedł transplantację szpiku kostnego. Poczęcie dziecka nastąpiło więc po transplantacji szpiku kostnego. Analiza profili DNA wykazała potwierdzenie ojcostwa. Konsekwencją występowania bariery krew-jądro jest swoista autonomiczność rozrodczych komórek macierzystych. Autonomiczność ta wyraża się brakiem możliwości napływu komórek macierzystych z innych nisz organizmu i brakiem możliwości różnicowania tych komórek do plemników. Co ważne, hamuje wnikanie komórek układu odpornościowego, które mogłyby niszczyć komórki rozrodcze [16]. Widoczny na rycinie 1 kanalik nasienny kręty wypeł-

Tabela 3

Zestawienie profili DNA od biorcy przeszczepu z krwi oraz wymazu z jamy ustnej na przykładzie zestawu PowerPlex ESX 17



niony jest komórkami szlaku plemnikotwórczego, które są chronione dzięki barierze krew-jądro.

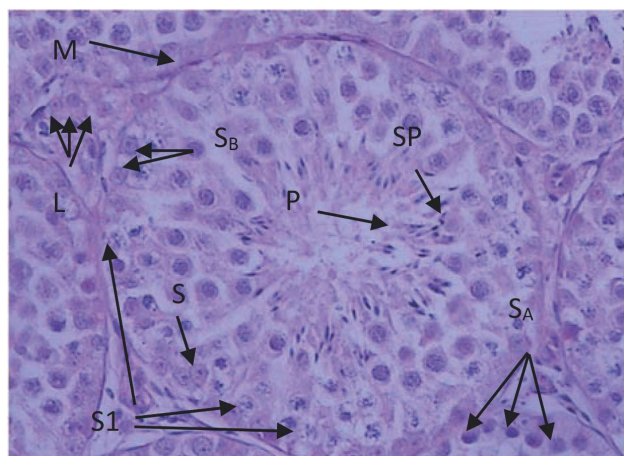
Kolejną niszą komórkową wolną od komórek napływowych jest mieszek włosowy. Większość [5, 6, 17, 18], lecz nie wszystkie [19] z przeprowadzonych dotychczas badań potwierdza tezę, że niezależnie od czasu po przeszczepie cebulka włosa nie zawiera materiału genetycznego dawcy przeszczepu. W opisanym przypadku w wyniku terapii farmakologicznej po przeszczepie badany mężczyzna utracił owłosienie co uniemożliwiło pobranie cebulek włosowych.

Obecnie w badaniach nad chimeryzmem u osób po transplantacji szpiku kostnego, obok komórek

mieszka włosowego, badana jest krew obwodowa oraz wymaz z jamy ustnej.

Wyniki przedstawione w pracy są zgodne z doniesieniami dotyczącymi chimeryzmu komórkowego u osób po przeszczepie szpiku kostnego. Wykazały one 100% obecność dawcy szpiku kostnego we krwi biorcy [5, 6]. Czas zastąpienia jest bardzo szybki. Tak więc analiza płyny z miejsca przestępstwa w przypadku osób po przeszczepie mylnie wskazywać może na występowanie osób trzecich.

Często profil uzyskany od osób po przeszczepie jest mieszaniną alleli, a stopień chimeryzmu zależny jest m.in. od czasu po przeszczepie, przyjmowanych



Ryc.1. Przekrój poprzeczny przez kanalik nasienny kręty. M – Miofibroblasty, P – Plemniki, S1 – Spermatocyty I rzędu, SP – Spermatyda, SA – Spermatogonie A, SB – Spermatogonie B, L – Komórka Leydiga, S – Komórki podporowe (Sertoliego). Bariera krew–jądro składa się z: 1) ciągłego nabłonka naczyń krwionośnych włosowatych, 2) błony granicznej utworzonej przez komórki mioidealne, 3) ścisłych połączeń pomiędzy wypustkami komórek podporowych (Sertoliego). Te ostatnie są trudne do wskazania w standardowym barwieniu hematoksyliną i eozyną.

leków steroidowych, a także stanu zapalnego w obrębie jamy ustnej.

Podczas badań nad chimeryzmem w obrębie błony śluzowej jamy ustnej osób po allogenicznym przeszczepie szpiku warto ocenić stan błony śluzowej. Pobranie wymazu z uszkodzonej błony śluzowej stwarza ryzyko wyizolowania DNA z limfocytów krwi obwodowej. Jak donoszą C. Thiede i wsp., liczba limfocytów w ślinie od osób bez cech stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej jamy ustnej wynosi od 2 do 136000 komórek/ml, natomiast w przypadku stanu zapalnego jamy ustnej wzrasta do $1,1 \times 10^6$ komórek/ml śliny [7].

Przed pobraniem wymazu warto więc przepłukać jamę ustną w celu pozbycia się komórek napływowych i nienabłonkowych. Jest to ważne ze względu na fakt większego stopnia chimeryzmu dawcy w próbkach śliny w porównaniu z wymazami z jamy ustnej [7, 20]. W opisywanym przypadku stan błony śluzowej badanego mężczyzny wskazywał na silny i zaawansowany proces zapalny.

Oprócz prawidłowo przeprowadzonej procedury pobrania materiału biologicznego, niezbędnym elementem wywiadu jest pisemne potwierdzenie lub zaprzeczenie faktu transplantacji szpiku kostnego na standardowym protokole pobrania materiału. Ponadto ważne wydaje się stworzenie jednoznacznej instrukcji prawnej określającej zasady pobierania materiału do badań spornego ojcostwa [21].

Wnioski

W badaniach spornego ojcostwa kluczową rolę odgrywa informacja o przebiegu transplantacji szpiku kostnego u badanych osób.

Badanie wyłącznie próbek krwi pod kątem polimorfizmu DNA i brak odpowiedniego wywiadu w przypadku takiej samej poci dawcy i biorcy stwarza ryzyko wydania błędnej opinii.

Rozszerzenie profilu analizowanych loci w badaniu wymazu z jamy ustnej u osób po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego zapobiega wydaniu fałszywej opinii.

Źródła rycin i tabel

Rycina 1: M. Tomsia

Tabele 1–3: opracowanie własne

Bibliografia:

1. Łęczycka A.: Rejestr przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej, „Poltransplant Biuletyn Informacyjny” 2013, nr 1(21), s. 46–51.
2. Jółkowska J., Witt M.: Chimeryzm komórkowy po transplantacji szpiku kostnego, „Acta Haematol Pol.” 2004, nr 35(3), s. 321–328.
3. Brojer E.: Mikrochimeryzm związany z transfuzją, „Acta Haematol Pol.” 2011, nr 42(3), s. 435–444.
4. Bader P., Niethammer D., Willasch A., Kreyenberg H., Klingebiel T.: How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation?, „Bone Marrow Transplant.” 2005, nr 35(2), s. 107–19.
5. Berger B., Parson R., Clausen J., Berger C., Nachbaur D., Parson W.: Chimerism in DNA of buccal swabs from recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: implications for forensic DNA testing, „Int. J. Legal Med.” 2013, nr 127(1), s. 49–54. doi: 10.1007/s00414-012-0687-5.
6. Zhou Y., Li S., Zhou J., Wang L., Song X., Lu X., Wang J., Ye Y., Ying B., Jia Y.: DNA profiling in blood, buccal swabs and hair follicles of patients after allogeneic peripheral blood stem cells transplantation, „Leg. Med. (Tokyo)” 2011, nr 1, s. 47–51. doi: 10.1016/j.legalmed.2010.09.005.
7. Thiede C., Prange-Krex G., Freiberg-Richter J., Bornhäuser M., Ehninger G.: Buccal swabs but not mouthwash samples can be used to obtain pretransplant DNA fingerprints from recipients of allogeneic bone marrow transplants, „Bone Marrow Transplant.” 2000, nr 25(5), s. 575–7.
8. Jacewicz R., Lewandowski K., Rupa-Matysek J., Jedrzejczyk M., Komarnicki M., Berent J.: Genetic investigation of biological materials from patients after stem cell transplantation based on autosomal as well as Y-chromosomal markers, „Int. J. Legal Med.” 2013, nr 127, s. 359–362.
9. Soltyszewski I., Spólnicka M., Kartasińska E., Konarzewska M., Pepiński W., Janica J.: Genetic variation of STR loci D3S1358, TH01, D21S11, D18S51, Penta E, D5S818, D13S317, D7S820, D16S539, CSF1PO, Penta D, vWA, D8S1179, TPOX and FGA by GenePrint PowerPlex 16 in a Polish population, „Forensic Sci. Int.” 2006, nr 159, s. 241–243.

10. Drożdżiak K., Kabiesz J., Nowak A., Chowaniec C., Kulikowska J.: The Upper Silesia (Poland) population and forensic usefulness of 11 autosomal STR *loci*, „Forensic Sci. Int. Suppl. Ser.” 2009, nr 1, s. 99–100.
11. Drożdżiak K., Kabiesz J., Nowak A., Chowaniec C., Nowicka J.: The Upper Silesia (Poland) population and forensic usefulness of 15 autosomal STR *loci*, „Forensic Sci. Int. Suppl. Ser.” 2009, nr 1, s. 101–103.
12. Drożdżiak K., Kabiesz J., Tomsia M.: Polimorfizm locus SE33 w populacji Górnego Śląska (południowa Polska), XVI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Medycyny Sądowej i Kryminologii, Karpacz, 11–13 września 2013 r.
13. Parys-Proszek A., Kupiec T., Wolańska-Nowak P., Branicki W.: Genetic variation of 15 autosomal STR *loci* in a population sample from Poland, „Leg. Med. (Tokyo)” 2010, nr 12, s. 246–248.
14. Phillips C., Kind S., Fernandez-Formoso L., Gelabert-Besada M., Carracedo Á., Lareu MV.: Global population variability in Promega PowerPlex CS7, D6S1043, and Penta B STRs, „Int. J. Leg. Med.” 2013, nr 127, s. 901–906.
15. Budowle B., Ge J., Chakraborty R., Eisenberg AJ., Green R., Mulero J., Lagace R., Hennessy L.: Population genetic analyses of the NGM STR *loci*, „Int. J. Leg. Med.” 2011, nr 125, s. 101–109.
16. Mital P., Hinton BT., Dufour JM.: The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions, „Biol. Reprod.” 2011, nr 84(5), s. 851–858, doi: 10.1095/biolreprod.110.087452.
17. Hong Y.C., Liu H.M., Chen P.S., Chen Y.J., Lyou J.Y., Hu H.Y., Yi M.F., Lin J.S., Tzeng C.H.: Hair follicle: a reliable source of recipient origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, „Bone Marrow Transplant” 2007, nr 40(9), s. 871–874.
18. Rovó A., Meyer-Monard S., Heim D., Arber C., Passweg J.R., Gratwohl A., Tichelli A.: No evidence of plasticity in hair follicles of recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, „Exp. Hematol.” 2005, nr 33(8), s. 909–911.
19. Jacewicz R., Lewandowski K., Rupa-Matysek J., Jedrzejczyk M., Brzezinski PM., Dobosz T., Jonkisz A., Szram S., Komarnicki M., Berent J.: Donor-derived DNA in hair follicles of recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, „Bone Marrow Transplant.” 2010, nr 45(11), 1638–1644, doi: 10.1038/bmt.2010.27.
20. Endler G., Greinix H., Winkler K., Mitterbauer G., Mannhalter C.: Genetic fingerprinting in mouthwashes of patients after allogeneic bone marrow transplantation, „Bone Marrow Transplant.” 1999, nr 24(1), s. 95–98.
21. Varga O., Soini S., Kääriäinen H., Cassiman JJ., Nippert I., Rogowski W., Nys H., Kristoffersson U., Schmidtke J., Sequeiros J.: Definitions of genetic testing in European legal documents, „J. Community Genet.” 2012, nr 3(2), s. 125–141, doi: 10.1007/s12687-012-0077-1.