

MEDICINSKA GENETIKA U HEMATOLOGIJI I ONKOLOGIJI U DJECE

VIDA ČULIĆ*

Hematoonkološke bolesti prikazane su s genetskog aspekta. Genetika je znanost o nasljeđu i promjenjivosti osobina u živih organizama. Mendelsko nasljeđe bazirano je na prijenosu jednog gena s dominantnim, recesivnim ili X vezanim načinom nasljeđivanja. Otkrićem DNA strukture, genetskog koda i promatranjem nekih osobitosti naslijednih bolesti, koje ne slijede klasičan mendelski tip nasljeđivanja, otkriveni su drugi načini prijenosa gena, kao što je multifaktorski tip nasljeđivanja. Tako se naša spoznaja o prijenosu genskog materijala proširila na gensku strukturu, ulogu i interakciju među genima i s okolinom. U tu skupinu svrstana je većina onkoloških bolesti. S primjerima iz hematologije (autosomno dominantna, recesivna i X- vezana bolest), prikazani su svi genetski principi, te neke mutacije i kromosomske promjene. S primjerima iz onkologije objašnjene su današnje spoznaje o nastanku i genetskim mehanizmima u raku. Na kraju su pokazani podaci kojima se služimo kod genetskog savjetovanja u onkologiji.

Deskriptori: HEMATOLOGIJA, ONKOLOGIJA, GENETIKA, GENI, MOLEKULSKA GENETIKA

UVOD

Genetika je znanost o nasljeđu i promjenjivosti osobina u živih organizama. Jezgra ima dva cjelovita genoma, jedan genomski skup potječe od majke, a drugi od oca. U svakom se skupu nalazi istih 50000 gena na ista 23 kromosoma.

Zamislimo genom kao knjigu s 23 poglavlja nazvanih kromosomi. Kromosom je duguljasta nitasta tvorba s 2 kraka i centromerom. Broj kromosoma je stalan i karakterističan za svaku vrstu. Čovjek ima 46 kromosoma, (46, XX, žena, a muškarac 46, XY). Poredani su u skupine prema veličini i položaju centromere na A (1-3), B (4 i 5), C (6-12), D (13-15), E (16-18), F (19 i 20) i G skupinu (21 i 22), te gonosome X i Y. Svako poglavlje te knjige sadrži nekoliko tisuća pripovijedaka nazvanih geni. Svaku pripovijetku čine odlomci, eksoni (kodirajući dio), isprekidani "oglasima": introni

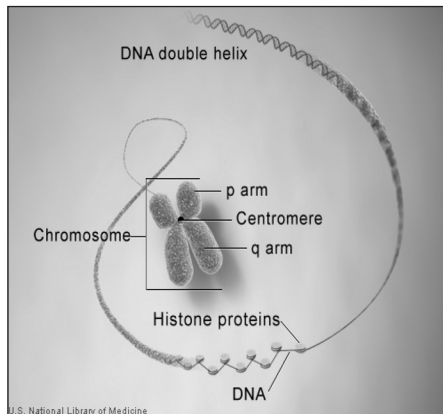
(neokodirajući dio). Svaki odlomak čine riječi tj. kodoni. Svaka je riječ napisana slovima: baze (nukleinske baze). Naše su knjige pisane riječima promjenjive dužine uz uporabu trideset slova, dok je cijeli genom ispisan troslovnim riječima u kojima se pojavljuju samo 4 slova: A, C, G i T (slova koja označavaju nukleinske baze: adenin, citozin, gvanin i timin). Genom je ispisan dugim lancima šećera i fosfata, nazvanim molekule DNA, na koje su vezane baze kao postranične prečke. Svaki je kromosom par (vrlo) dugih molekula DNA (deoksiribonukleinske kiseline).

Genom je vrlo pametna knjiga jer može samu sebe fotokopirati i samu sebe čitati. Fotokopiranje nazivamo replikacijom, a čitanje translacijom. Replikacija je moguća zahvaljujući svojstvu baza: A se rado sparuje s T, a G s C pa jedna nit DNA može kopirati samu sebe sastavljanjem komplementarne niti tako da se nasuprot bazama T uvijek nalaze baze A, nasuprot bazama A uvijek baze T, nasuprot bazama C uvijek baze G, a nasuprot bazama G uvijek baze C. U ranom stadiju staničnog ciklusa svaki kromosom postoji kao jedna kromatida sastavljena od jednostruke DNA molekule.

Kromatin se sastoji od DNA i proteina koji su odgovorni za skafoidnu građu kromosoma. Razlikujemo manje kondenzirani eukromatin i snažnije kondenzirani heterokromatin. Eukromatin sadrži kodirajuće dijelove DNA - gene, a heterokromatin neokodirajuće. Na završecima svakog kromosomskog kraka nalaze se telomere, specijalizirani dijelovi DNA, sastavljeni od mnogo ponovljenih nizova TTAGGG, tj. dio kromatina koji međusobno odvaja kromosome. Konstitutivni heterokromatin sadrži posebnu vrstu DNA koja se sastoji od velikog broja kratkih ponavljajućih slijedova: alfa-satelitne DNA, satelitne DNA I, II i III. One se same mogu sabijati i imaju važnu ulogu u stvaranju visoko kompaktne strukture konstitutivnog heterokromatina. Fakultativni ima LINE-tipove ponavljajućih slijedova, a one raspoređene po genomu, mogu propagirati kondenzaciju kromatinskih struktura, reverzibilan je ovisan o difremcijaciji tkiva i vrsti stanice.

To je inaktivni X-kromosom (Barovo tjelešce) u somatskim stanicama žene. On nije bogat satelitskom DNA, zato je polimorfan, nikad se ne boji C-prugama. Heterokromatin je kondenziran, te nedostupan DNA-zi I i drugim restriktivnim

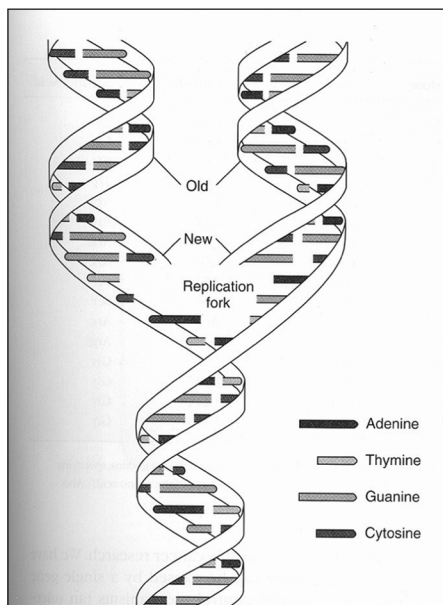
*Klinika za dječje bolesti
Klinička Bolnica SplitAdresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. dr. Vida Čulić, pedijatar
Klinika za dječje bolesti
Klinička Bolnica Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: vculic@yahoo.com



Slika 1.
Dvostruka uzvojnica i građa kromosoma
Figure 1
Double helix DNA and chromosome structure

enzimima, i kasnije se replicira. Njegova DNA je metilirana. Histoni u heterokromatinu su hipo-acetilirani.

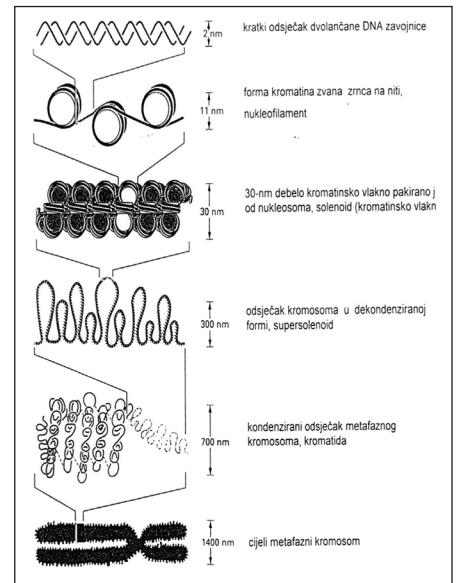
Embriionalni tumori: kada se isključe svi poznati genetski sindromi ukupni rizik kod djece je oko 1:600. Oni zato podliježu post-translacijskoj modifikaciji na N-terminalnim krajevima, što genetski aktivira kromatin. Hipo-acetilacija histona na N-terminalnom kraju, naročito na lizinu 9, povezana je s inaktivacijom kromatina, a hiperacetilacija histona s aktivacijom kromatina. Aceti-



Slika 2.
Transkripcija
Figure 2
Transcription

lacija i de-acetilacija histona je osnovni mehanizam u kontroli ekspresije gena. Kratki krakovi akrocentričnih kromosoma, često su asociirani u interfaznoj jezgri s drugim kromosomima, a prave velike heterokromatinske blokove satelitne DNA u drugim kromosomima (1, 9, 16). Satelitna DNA se vidi uz pomoć FISH-a. Ponavljajući slijedovi u velikom broju dovoljni su za stvaranje heterokromatina, tada prepoznati od specifičnih proteina HPI, stvara više strukture kondenziranog kromatina. Acetilacija lizina skida pozitivni naboj s histona i smanjuje snage koje privlače negativno nabivenu DNA (fosfat), te vode do šireg otvaranja kromatina. U suprotnom de-acetilacija lizina obnavlja pozitivni naboj i potiče zatvaranje kromatina, tj. stvaranje kondenziranijeg kromatina. Uloga heterokromatina u epigenetskoj regulaciji gena leži u transkripcijskoj kontroli, to zovemo epigenetska kontrola. Tijekom stanične diferencijacije neki aktivni geni mogu biti premješteni u heterokromatinsku domenu i tako inaktivirani (2).

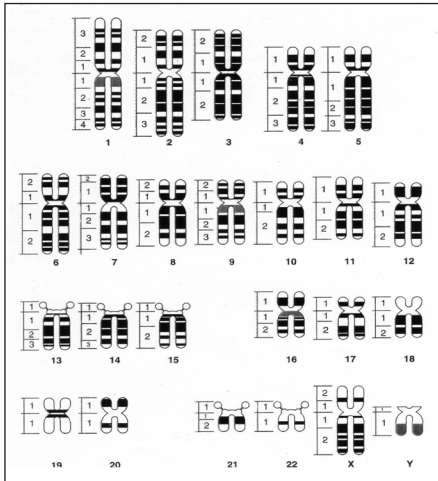
DNA redovito ima oblik dvostruke uzvojnice, izvorne niti upletene sa svojim komplementarnim parom. Tako se DNA može replicirati u nedogled, a da i dalje sadrži iste informacije. RNA također nosi linijski kod i koristi ista slova kao DNA, osim što umjesto baze T ima bazu U (uracil). Ova kopija RNA, koja nosi naziv glasnička RNA, uređuje se zatim izrezivanjem svih introna i lijepljenjem svih eksona. Sada slijedi prijenos informacije na ribosom (stroj koji se kreće uzduž glasničke RNA) prevodeći troslovni kodon u slova druge abecede s 20 različitih aminokiselina, koje će prema različitom redoslijedu stvoriti protein. Skoro sve u tijelu od vlasi do hormona, stvaraju proteini ili je izgrađeno od proteina. Svaki je protein prevedeni gen. Pri replikaciji gena, ponekad, nastaju pogreške; mjestimice se ispusti slovo (baza) ili se umetne pogrešno. Ponekad se cijele rečenice ili odlomci udvostruče, ispuste ili izokrenu. To nazivamo mutacija. Mnoge mutacije nisu ni štetne ni korisne, 64 su različita kodona, a samo 20 aminokiselina, tako da mnoge DNA "riječi" imaju zajedničko značenje. Tri kodona označavaju stop naredbe. Najveći dio DNA zbrka je ponavljajućih ili



Slika 3.
Sabijanje (kondenziranje) DNA u kromosom
Figure 3
Condensation of DNA to chromosome

nasumičnih nizova koji se rijetko ili nikad ne prepisuju (junk DNA). Tijekom jednog naraštaja ljudskih bića nakupi se stotinjak mutacija, što možda ne izgleda mnogo, kad se zna da ljudski genom sadrži više od milijun kodona, ali i jedna jedina mutacija može biti kobna ako se nalazi na krivom mjestu (1, 2).

Mendelsko nasljeđe bazirano je na prijenosu jednog gena s dominantnim, recesivnim ili X vezanim načinom nasljeđivanja. Svaka osoba ima dvije kopije nasljedne poruke tj. alele, a oni su dvije promjene gena na istom mjestu na obe kopije genoma, te svaka promjena nasljednih karakteristika na jednom ili dva alela može modificirati fenotip i to se pokazuje kao dominantni oblik, ako ne mijenja fenotip promjena je recesivnog oblika. Osoba koja na istom lokusu ima dva identična alela je homozigot za taj alel, a osoba koja ima dva različita alela na istom lokusu je heterozigot, recesivni oblik se fenotipski iskazuje samo u homozigotnom obliku. Ovaj opis odgovara autosomnom nasljeđu, dok kod spolnih kromosoma postoje razlike kod muškarca i žene, jer je muškarac sa samo jednim X kromosomom hemizigot za gene na X-u, te se oni fenotipski pokazuju kod njega kao dominantna osobina i kada su recesivni.



Slika 4.
Idiogram s crveno obojenim dijelovima heterokromatina

Figure 4
Idiogram with heterochromatin parts colored in red

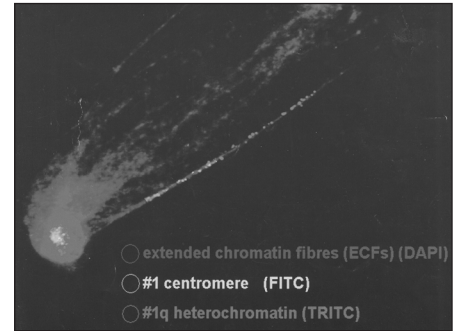
Otkrićem DNA strukture, genetskog koda i promatranjem nekih osobitosti nasljednih bolesti, koje ne slijede klasičan mendelski tip nasljeđivanja, otkriveni su drugi načini prijenosa gena kao što je multifaktorski tip nasljeđivanja i mitohondrijski (povezan s onim dijelom izvan jezgre i najčešće povezan s majkom). Multifaktorski oblik baziran

je na udruženosti gena i okolišnih čimbenika. Otkriveno je da postoji nekoliko čimbenika koji mijenjaju očekivani individualni fenotip. Tako se naša spoznaja o prijenosu genskog materijala proširila na gensku strukturu, ulogu i interakciju gena međusobno i s okolinom. Tijekom mejoze odgovornost za raznolikost i genetsko miješanje nosi proces slučajne raspodjele kromosoma u gametama i krosing over među homolognim kromosomima (2).

ČIMBENICI KOJI DEFINIRAJU KLINIČKU SLIKU (FENOTIP)

Penetracija: Kada neke osobe, koje nose promijenjene gene (npr. kod autosomno dominantnih bolesti), ne pokazuju očekivani fenotip, kažemo da je kod te osobe došlo do nepotpune penetracije. Broj osoba koje nose mutaciju je manji od broja osoba koje imaju abnormalni fenotip. Kod neurofibromatoze tip I, penetracija je 80%, ali je često vrlo teško otkriti blagi oblik bolesti. Važno je prepoznati izolirani oblik zbog slabe penetracije, od onog sporadičnog uzrokovane nasljednom mutacijom.

Ekspresivnost: Fenotip može biti više ili manje izražen među pojedincima



Slika 5.
Prikaz heterokromatinskih dijelova 1q fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH)

Figure 5
Heterochromatin parts of chromosome 1q by FISH

ma. Ova varijabilna ekspresivnost kod promijenjenih gena kvalitativno se evaluira. Primjer je npr. Marfanov sindrom s obiteljskom mutacijom, gdje neki članovi obitelji imaju tešku bolest s kardiovaskularnim promjenama, dok su drugi samo visoki ili s arahnodaktilijm. Smanjena penetracija i nepotpuna ekspresija najčešće se nalaze kod autosomno dominantnih bolesti.

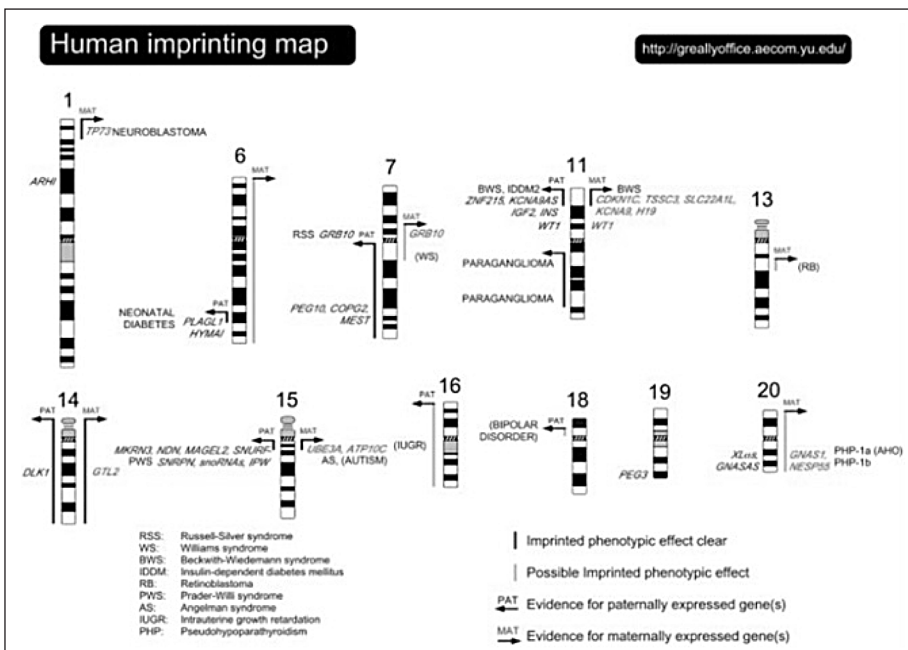
Dob početka bolesti/anticipacija najčešće kod multifaktorskog tipa nasljeđivanja, vrlo često svaka slijedeća generacija ima teži fenotip.

Pleiotropija: gdje jedna genetska bolest ili mutacija zahvaća više sustava, multifaktorski tj. poligeniski tip nasljeđivanja.

Mutacija/heterogeničnost: različitost mutacije će dovesti do različitih manifestacija. Neke mutacije mogu proizvesti različite fenotipove.

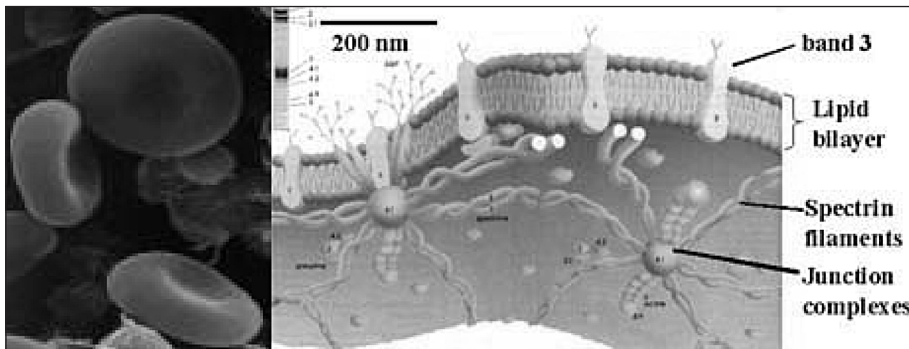
Disomija: rijetko homologni kromosomi nose porijeklo od jednog roditelja (uniparentno porijeklo), pa osoba dobije od jednog roditelja dva ista kromosoma i s njima prenese bolest (AR). Disomije su rijetke.

Imprinting/utjecaj roditeljskog spola na fenotip: neke bolesti nose različite karakteristike ako se promjena na genu ili kromosomu prenijela s očeve ili majčine strane. Tijekom razvoja majčinih ili očevih genoma nema ravnomjernosti uslijed epigenetskog fenomena nastalog dijelom u gametogenezi. npr. kod Beckwith We-



Slika 6.
Mjesta imprintinga na kromosomima

Figure 6
Human imprinting map



Slika 7.
Eritrociti i shema membrane eritrocita

Figure 7
Erythrocyte and structure of its membrane

idemanog sindroma, gdje je bolest teža ako se prenese s majčine strane nego s očeve, a glavni epigenetski proces u imprintingu je metilacija.

Genska interakcija/Co-faktori: djelovanje gena je katkad regulirano s više od jednog regulatorskog gena. Gen može biti uredne građe, ali geni potrebni za njegovu aktivaciju ili manjka ko-faktora, mogu biti odgovorni za inhibiciju proteinske aktivnosti i stvaranje nasljedne bolesti.

Geni koji predisponiraju raku i malformacijama: jedan broj gena za koje smatramo da su vjerojatno uzrokom raka u isto vrijeme izazivaju i malformacijske sindrome.

Mutacija u supresor genu za rak, proteinskim regulacijskim genima za popravak DNA. npr. te mutacije mogu dovesti do raka kolona i ovarija, primjer greške DNA popravka je ataksija telean-giektazija (2).

Bolesti heterokromatina

Nasljedne: ICF sindrom imunodeficijenije, centromerne instabilnosti i facijalne abnormalnosti ili Robertsov sindrom, koji su rijetki autosomno dominantni sindromi vezani uz mutaciju gena DBMT3, tj. DNA metil transferaze. G-C bogata satelitna DNA II i III se posebno demetilira i stvara nenormalno sparivanje sestara kromatida, stvarajući multiradijalne figure kromosoma, delecije, mikronukleuse itd.

Stečene: abnormalnosti konstitutivnog heterokromatina često zahvaćaju i DNA i heterokromatinske proteine te su nađeni u mnogim vrstama raka, naročito non-Hodgkinovom limfomu i multiplom mijelomu (kao sekundarna konstrikcija kromosoma 1), te anomalije su slične kao kod ICF sindroma. Dokazano je da se javlja hipometilacija genoma naročito satelitne II DNA. U metastatskom raku dojke nađene su smanjene vrijednosti HPI, proteina koji je smješten u heterokromatinskim dijelovima kromosoma. Heterokromatin izgleda kao da je amorf, izoliran na periferiji jezgre, ali ima neosporno osnovnu ulogu u organizaciji funkcioniranja genoma (2).

Osobine multifaktorskog načina nasljeđivanja

Multialeličnost: na istom genskom lokusu postoji nekoliko različitih alela, svaka individua ima sam 2 alela i prijenos se odvija prema monogenskom načinu nasljeđivanja.

Multifaktorski: Za jednu specifičnu promjenu postoji serija gena (a ne lokusa) koji su u podlozi te promjene. (Sinonimi: poligenski, kvantitativno naslijeđe, kvantitativni hereditet, multipli faktori). Njihovo studiranje je matematično i vrlo kompleksno.

U ovom načinu nasljeđivanja učestvovanje okolišnih čimbenika je veliko npr. kod: visine, kardiomiopatije, epilepsija, asthme, alergija, ateroskleroze, dbt tip I, tip II, raka. On se često pokazuje kao diskontinuirana distribucija, tj.

prisutne su osobine u jednoj osobi, ali njihov način nasljeđivanja pokazuje preskakanje generacija.

Osobe koje imaju nekog sa sličnom promjenom, imaju veći rizik za ponavljanje iste promjene od ostatka opće populacije, a rizik se povećava s brojem srodnika zahvaćenim promjenom. Može se razlikovati i prema spolu. Ako je bolest rjeđa u općoj populaciji a prisutna kod te obitelji onda se rizik povećava. Što je snažnija bolest kod srodnika to je rizik veći. Ako postoji konsangvinitet u obitelji postoji veći rizik da se bolest ponovi (2).

Evo nekoliko primjera AD, AR i X vezanih i raka kao primjera multifaktorskih bolesti iz područja hematoonkologije

PRIMJERI AD BOLESTI

SFEROCITOZA (18290: MIM)
ANKIRIN 1, ANK1
Genski lokus 8p11.2

To je nasljedna AD hemolitična anemija, koja se javlja sa sferocitozom i retikulocitozom, pojavom žutice, žučnih kamenaca, splenomegalijom, anemijom s negativnim Coombsovim testom, povećanim vrijednostima MCHC, hiperbilirubinemijom, povećanom osmolarnom fragilnosti eritrocita, te hemokromatozom kao jednom od komplikacija. Prevalencija je 2, 2 na 10000 a ¼ slučajeva je sporadična.

Molekulska osnova:

- mutacija u ankirin 1 genu (ANK1);
- mutacija u spectrin beta-1 genu (SPTB);
- mutacija u eritrocitnom proteinu 4.2 genu (EPB42);
- mutacija u membrani crvenih stanica u 3 pruga genu (BND3).

Kao kod drugih autosomno dominantnih bolesti i kod sferocitoze imamo pojavu fenokopija, nepotpune penetrantnosti te heterogeničnosti. Heterogeničnost nastaje uslijed nekoliko strukturalnih proteina koji sačinjavaju građu

membrane eritrocita, a submembranska mreža se sastoji od proteina kao što su spektrin, aktin i protein 4.1.

Manjak u sintezi spektrina je glavni uzrok u patogenezi sferocitoze. U tipu I molekularni defekt se nalazi na NH₂-terminalnom dijelu beta lanca spektrina, taj oblik je dominantan i nalazi se na 14 kromosomu. Tip II se nalazi na 8 kromosomu i uključuje mutaciju u ankirin genu. Ankirin je osnovno vezno mjesto (binding site) za spektrin na membrani eritrocita. Normalan eritrocit sadrži 1 kopiju ankirina na svaki tetramer spektrina. Kostur membrane eritrocita sastavljen je od mreže proteina i to uglavnom od spektrina, aktina i proteina koji migriraju u gel elektroforezi ka 4.1 pruga i 4.9 pruga (protein 4.1 i 4.9).

Kostur elektronskim mikroskopom ima heksagonalni oblik sastavljen od traka spektrinskih tetramera povezanih veznim kompleksom koji sadrže aktin i proteine 4.1. i 4.9. Protein sadrži 1 880 aminokiselina zajedno s jednom N-terminalnom domenom veznog integralnog proteina i tubulina, centralnom domenom veznog spektrina i vimentina i kiselim C-terminalnim regulacijskim domenama, koje sadrže naizmjenično ispuštene slijedove, koje nedostaju s ankirinske varijante 2,2. N-terminalna domena je sastavljena gotovo cijela od 22 ponavljajuća slijeda 33-amino kiseline. Alelne varijante: 1. ankirin-rakovnik, 2. autosomno recesivni oblik, 3. ankirin saint-etienne 1 (3).

ADENOMATOZNA POLIPOZA KOLONA (APC, FPC, FAP), GARDNEROV SINDROM (AAPC, DP2.5)

(svi imaju genski lokus 5q21-q22)

FAP se ponaša kao autosomno dominantno svojstvo, s gotovo potpunom penetracijom, ali i s velikim varijacijama u ekspresiji. Druge pridružene anomalije kod FAP: kongenitalna hipertrofija epitelnog retinalnog pigmenta, prekobrojni zubi, neznikli zubi, zubni karijes, odontomi, multipli adenomatozni polipi debelog crijeva, multipli gastrični polipi, multipla duodenalna polipoza, mezenterijska fibromatoza, osteomi kranijuma tj. mandibularnog kuta, endostealne i

ekzostealne osteomatoze, epidermoidne inkluzijske ciste, fibromi, lipomi, lipofibromi, pojačana pigmentacija kože, keloide, adrenalni karcinom, tiroidni papilarni karcinom, periampularni karcinom, fibrosarkom kolona, gastrični adenokarcinom, meduloblastom, hepatoblastom, karcinoid tankog crijeva, desmoidni tumor i astroцитom.

Prevalencija je 1 na 8000, polipi nastaju u tinejdžerskim godinama, kolorektalni rak (CRC;114500) se razvija oko četvrte dekade kod neliječenih bolesnika. Karcinom se može pojaviti od djetinjstva do sedamdesetih godina. Uzrokovan je mutacijom u genu adenomatozne polipoze kolona (APC). Polipi se također razvijaju u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, ali i na drugim dijelovima uključujući i mozak i štitnu žlijezdu. APC gen se nalazi na 5q21. Kliničke promjene nazivamo skraćenicom FAP ili FPC a gen APC.

Gardnerov sindrom, karakteriziran je polipozom debelog crijeva s tumorima izvan crijeva, naročito osteomima i karakterističnim retinalnim lezijama, poznat je kao fenotipska varijanta FAP-a uzrokovana mutacijom u APC genu. To je vrlo snažna premaligna bolest s jednim ili dva polipa koji se razvijaju preko displazije u malignitet, a klinička pojava je oko 40-tih godina. Promjene izvan debelog crijeva mogu se podijeliti u 3 grupe: adenomatozni polipi gornjeg gastrointestinalnog sustava, kožne i koštane promjene, ali obično benigne i maligne promjene na organima izvan gastrointestinalnog sustava. Kongenitalna hipertrofija retinalnog pigmenta, koja može biti zamijenjena s melanomom, fibromima te epidermoidnim cistama na leđima, prekobrojni, duboko uvučeni zubi, prirodni manjak zuba, dugi i šiljati stražnji korijenovi zuba.

LOH (loss of heterosigozity) gubitak heterozigoznosti u APC i MCC lokus i dijelovi APC gena uključujući i mutacijsku regiju uzrok su nastanka ovih promjena. Opisani su slučajevi s adrenokortikalnim karcinomom i Cushingovim sindromom, tiroidnim karcinomom, meduloblastomom i glioblastomima. Većina mutacija nalaze se u središnjoj regiji APC gena koja se zove MCR (mutacijska klaster

regija) a rezultira ekspresijom COOH terminalnog dijela promijenjenog proteina. APC mutacije prve ili zadnje trećine gena povezane su s manjim brojem polipa, dok su mutacije u centralnom dijelu s nekoliko tisuća polipa u mlađoj dobi i s manifestacijama izvan kolona.

Proteinski produkt sadrži nekoliko funkcionalnih domena, kao odraz veznog i degradacijskog mjesta za beta katenin. Ta mjesta zadržavaju citoplazmatički beta katenin u urednoj razini. Beta katenin sudjeluje u organizaciji tkivne arhitekture i polarnosti. Važno je za aktivaciju E-kaderina i kalcij ovisne adhezijske molekule koje kontroliraju adherentnost i povezanost među stanicama epitela. E-kaderin može također kontrolirati staničnu pokretljivost tijekom embrionalnog razvoja, što zahvaća staničnu migraciju i morfogenezu.

Mutacije u divljem tipu APC čine da aktivnosti u betakateninu dovode do teške polipoze. To govori u prilog genotip-fenotip korelaciji koja potvrđuje da tumori debelog crijeva s mutacijom u MCR (mutation cluster region) nose težu kliničku sliku tj. veći broj polipa i pojavu maligniteta. Stanice s mutiranim APC genom eksperimentalno pokazuju veći broj kromosomskih promjena, aberacije diobenog vretena, potvrđujući značaj APC u diobi kromosoma. Zajedno s tim APC se nagomilava na kinetohorama za vrijeme mitoze. Ovaj fenotip se ponavlja kod mikrosatelitski nestabilnih stanica raka debelog crijeva, koje imaju ekspresiju 253 amino kiseline s karboksilnim završetkom u APC-u.

Struktura gena: transkripcijski početak gena APC dešava se na 3 mjesta u 2 različita netranslatirana eksona na 5-crtanom kraju gena, u području kontrolne regije za transkripciju. Mehanizam ispuštanja reguliran je s tkivnom specifičnošću tako da se 1 transkript posebno eksprimira u mozgu i ima jedan ekson više.

Funkcija gena: Normalna funkcija gena APC je protein beta katenin (CTNNB1 116806) i povezanost između 2 stanična proteina alfa katenin i beta katenin. Oba proteina vezana su uz adhezivnost molekule E-kaderina (192090).

To znači da APC sudjeluje u staničnoj adheziji.

Mutacija: gubitak konstitucijske heterozigotnosti (LOH) za markere na kromosomu 5 često se nađe kod raka debelog crijeva. Znači da je gubitak APC lokusa odgovoran za postizanje malignog procesa. Skoro sve poznate mutacije su unutar kodirajuće regije u tumoru debelog crijeva, uglavnom su to točkaste promjene citozina u druge nukleotide unutar MCR (mutation cluster region)(3).

U dominantno nasljednoj bolesti mutacija se dogodi unutar samo jednog alela, koja je često sakrivena sa zdravim alelom. Za prebroditi taj problem uspostavila se specifična dijagnostička strategija bazirana na staničnoj hibridizaciji somatskih stanica nazvana monoalelna mutacijska analiza (MAMA), a upotrijebljene su hibridne stanice hrčka i čovjeka, za dijagnostiku FAP i nasljednog nepolipoznog raka. Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) je drugi način ispitivanja mutacija u FAP-u.

Kliničko praćenje: uz pomoć analize povezivanja (linkage) među obiteljima s nasljednim FAP-om mogu se izdvojiti oni koji nemaju mutaciju i nisu u riziku. Npr. u obitelji 36 godišnjeg muškarca s pozitivnom obiteljskom anamnezom za APC, imao je 4 asimptomatska djeteta mlađa od 10 godina. Prije linkage analize sva djeca su imala rizik od 50% za bolest, nakon skrininga, samo jedan je naslijedio gen dok su ostala tri s 98% sigurnosti bila isključena kao nosioci gena, te se nisu trebali podvrgnuti godišnjoj sigmoidoskopiji, koju treba raditi već od 12. do 35. godine života. DNA izolirana iz sačuvanog tkiva mrtvih srodnika može služiti za ispitivanje APC u obitelji.

U Johns Hopkins Hospital Colon Polyposis Registry, od 1973 do travnja 1988, nađeno je 98 djece s Gardnerovim sindromom, 47 djece s APC, (Peutz-Jeghers sindrom (175200) registriran je kod 19-oro djece). Identificirajući sve FAP bolesnike rođene između 1920 i 1949, nađena je frekvencija bolesti od 1 u 13,528. Uspoređujući broj zahvaćenih i nezahvaćenih srodnika rođenih od zahvaćenih roditelja u istom razdoblju, zaključeno je

da je penetracija u bolesti kod nasljednih oblika 100% u dobi do 40. godina. Udio mutacije direktnom metodom iznosi 9 mutacija na milijon gameta po generaciji te je proporcija novih mutacija oko 25%. Varijante: Gardner syndrome (3).

Kod autosomno recesivnog načina nasljeđivanja značajno je da su to rijetke bolesti, a zahvaćene osobe imaju normalne roditelje. Obično se bolest kod djece ovako raspoređi: jedan bolestan a tri zdrava, a jedan od ta tri zdrava je nosilac. Konsangvinitet je vrlo važan u ovim bolestima jer povećava rizik za pojavu bolesnih u obitelji. Nosioci gena nisu bolesni, a u braku sa zdravim osobama imaju zdravo potomstvo. Zbog malog broja bolesnih ne znači da je to de-novo bolest. Često zahvaćeni homozigot umire rano te je bez potomka. Neke osobe s recesivnim genima mogu imati potomstvo, a u braku s heterozigotom imati bolesne potomke, a tada se oblik nasljeđa netočno pokazuje kao dominantan (2).

PRIMJERI AR BOLESTI

BETA-TALASEMIJA

Beta-talasemija ima ove kliničke i laboratorijske značajke: smanjena je sinteza beta lanca hemoglobina, što rezultira mikrocitnom hemolitičkom anemijom i promjenama u perifernoj krvi u obliku crvenih zrnaca s jezgrom i nižim vrijednostima hemoglobina A u elektroforezi hemoglobina i povećanim vrijednostima hemoglobina F, nakon 12-og mjeseca života. Osobe s talasemijom major imaju tešku anemiju i hepatosplenomegaliju, a simptomi se javljaju u dobi od 2 godine. Bez liječenja djeca će slabije napredovati na tjelesnoj težini i imat će skraćen životni vijek. Liječenje se provodi redovitim transfuzijama i terapijom helatima zbog smanjenja povećane količine željeza zbog transfuzija, što će utjecati na normalan rast i razvoj. Životni vijek do 3. ili do 5. dekade. Osobe s intermedijarnim oblikom talasemije, simptome dobiju kasnije, a imaju blaži oblik anemije i trebaju vrlo rijetko transfuzije. I njih treba liječiti helatima, zbog povećane količine željeza, koja nastaje zbog neefikasne eritropoeze.

Genetski savjet i molekulska genetika: beta talasemija se nasljeđuje kao autosomno recesivna osobina, što znači da srodnici zahvaćene osobe imaju 25% mogućnosti biti bolesni, a 50% njih je asimptomatskih nosilaca, 25% su zdravi tj. nezahvaćeni. Genski lokus za HBB je na 11p15.5 kromosomu. Heterozigoti mogu biti blago anemični, ali su klinički asimptomatski. Nosioci često imaju talasemiju minor. Molekulsko testiranje gena koji kodira za beta lanac hemoglobina HBB dostupno je u kliničkim laboratorijima (izvan Hrvatske-Makedonija), gdje je moguće izvršiti i prenatalnu dijagnozu.

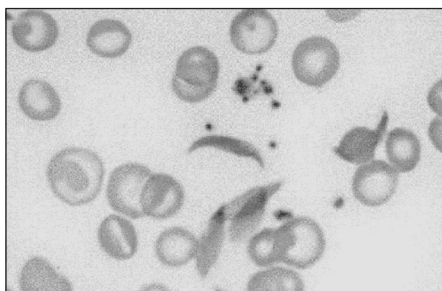
Zahvaćene osobe pokazuju mikrocitozu, hipokromiju, anizocitozu, poikilocitozu, i eritroblaste. Broj eritroblasta u odnosu je prema stupnju anemije i povećava se nakon splenektomije.

Nosioci pokazuju smanjene vrijednosti MVC, MCH, i morfološke promjene kod eritrocita, manje izražene nego kod zahvaćenih osoba. Eritroblasti se ne vide kod zdravih u perifernoj krvi. Nosioci nemaju simptoma. Elektroforeza hemoglobina pokazuje vrste hemoglobina koje su važne za beta talasemiju:

- Hemoglobin A (HbA): ima dva alfa i dva beta globinska lanca ($\alpha_2 \beta_2$);
- Hemoglobin F (HbF): ima dva alfa i dva gama globinska lanca ($\alpha_2 \gamma_2$);
- Hemoglobin A2 (HbA2): ima dva alfa i dva delta globinska lanca ($\alpha_2 \delta_2$).

Elektroforeza hemoglobina će pokazati i druge hemoglobinopatije (S, C, E, O Arab, Lepore) koje se mogu pojaviti zajedno s β -talasemijom. Ispitivanje koštane srži nije potrebno, ali ona pokazuje značajnu eritroidnu hiperplaziju. Beta talasemija može biti uzrokovana s više od 200 mutacija u HBB genu, vrlo rijetko uzrok joj je delecija, češće točkasta mutacija. Drugi fenotip povezan s mutacijom u HBB genu je anemija srpastih stanica (sickel cell anemija) nastala uslijed mutacije kod supstitucije baze A- >T u kodonu 6.

Beta talasemiju najviše nalazimo na Mediteranu, Srednjem istoku, Zakavka-



Slika 8.
Izgled eritrocita kod anemije srpastih stanica
Figure 8
Erythrocytes in sickle cell anaemia

zju, Centralnoj Aziji, indijskom podkontinentu i Dalekom istoku i u afričkoj populaciji. Najveća učestalost je na Cipru (14%) i Sardiniji (12%). U tim područjima nalazi se u suprotnom odnosu s pojavom malarije.

Praćenje osoba s talasemjom: mjesečni pregled liječnika za zahvaćene osobe, dvaput mjesečno jetrene funkcije, određivanje serumskog feritina, godišnje praćenje rasta i razvoja, godišnji pregled vida i sluha, godišnja kardiološka obrada, pregled štitnjače, paratiroideje, adrenalne i pituitarne funkcije. Godišnji pregled jetre, denzitometrija, ultrazvučni pregled žuči bog mogućnosti stvaranja kamenaca naročito kod genotipova s TA 7/TA 7 motivom u promotoru za UGT1A gen, mutaciji kod Gilbertova sindroma. Genetsko testiranje članova obitelji, članova u riziku, obiteljsko planiranje, DNA banking, prenatalna dijagnoza, PGD (preimplatacijska genetika)(3).

TROMBOCITOPENIJA-APLAZIJA RADIJUSA, TAR: 274000

TAR je multimalformacijski sindrom s prirođenom obostranom odsutnošću radijusa i trombocitopenijom. Naslijeđuje se autosomno recesivno. Bolesnici imaju često blage promjene na licu (ptozna kapka i uvrnute nosnice prema gore), subluksaciju koljena i kuka, diseboroični dermatitis, alergije na kravlje mlijeko, aplazija ulne u 20% slučajeva te srčane greške (tetralogija Fallot, ASD ili VSD) u 30% slučajeva, uz razne druge hematološke promjene kao što su: leukemoidne reakcije, eozinofilija, sekundarna anemija, niske vrijednosti megakariocita u koštanoj srži, hipogamaglobulinemija.

U prve dvije godine života smrtnost je 40%, najčešće je uzrokovana krvarenjima. Liječi se transfuzijama trombocita i eritrocita. Činioci koji izazivaju dodatne epizode trombocitopenije su virusne infekcije i stresna stanja. Djeca koja imaju manje tegoba nakon druge godine života, rastom ujednačeno prate treću centilu, a njihov prirast na tjelesnoj težini prati 5.-10. centilu. Kako rastu, epizode trombocitopenije su rjeđe, da bi u odrasloj dobi i broj trombocita dosegao približno normalne vrijednosti. Ako se intrauterino ultrazvučno dijagnosticira ovaj sindrom, postoji indikacija za dovršenje poroda carskim rezom, zbog mogućnosti krvarenja u SŽS uslijed trombocitopenije (3).

PRIMJERI X-VEZANIH BOLESTI

- Hemofilija A i B
- Agammaglobulinemia, Bruton tip
- G6PDH

HEMOFILIJA A; HEMA, KOAGULACIJSKI FAKTOR VIIIIC, F8C: 306900. (Genski lokus Xq28)

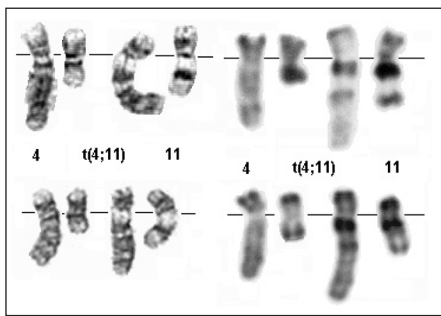
Uzrokovana je deficijencijom faktora VIII i učestalost je 1:5000 - 10000 muškaraca. Hemofilija A je X-vezani, recesivni, poremećaj krvarenja, uzrokovani deficijencijom u aktivnosti faktora koagulacije VIII. Zahvaćene osobe razvijaju različiti oblik krvarenja u zglobove i mišiće, lako dobiju hematome i imaju produženo krvarenje kod povreda. Bolest uzrokuje heterogena mutacija faktora VIII koji se nalazi na Xq28. Iako su mutacije heterogene, genska analiza se može lako napraviti izborom najčešćih mutacija (inverzije). Supstitucija faktora vrši se danas s rekombinantnim faktorima koagulacije. Učestalost krvarenja kod hemofilije A suprotno je količini rezidualnog faktora VIII (<1% teška, 2.5% srednja, 5-30% blaga). Proporcija slučajeva koji su teški, umjereni i blagi je 50, 10, 40%. Mutacija se javlja kod muškaraca 5.2 puta češće nego kod žena. Majke su nosioci u 86% slučajeva, a 14% majki nisu nosioci, nego imaju mozaični oblik hemofilije.

Od 1000 hemofilijara ispitanih genetski za faktor VIII, nađene su razne mutacije uključujući: točkaste, inverzije, delecije i nedefinirane što je činilo kako slijedi: 46%, 42%, 8%, 4% i 91%, 0%, 0% i 9% od onih teških prema blagim oblicima bolesti. Nađeno je 266 točkastih mutacija uključujući i misens (53%), CpG-u-TpG (16%), male delecije (12%), nonsens (9%), mala inverzija i splicing (3% svaki), misens polimorfizam i mutacija u eksonu (2% svaki). Podaci u više od 2000 uzoraka savjetuju zajedničku inverzijsku mutaciju, koja je nađena kod 42% kod svih osoba s teškom hemofilijom A. 98% majki tih koji su imali inverziju, nosilo je istu mutaciju, a samo 1 je imala de novo inverziju, kod 25 majki sporadičnih slučajeva. 80% majki od izoliranih bolesnika nosioci su hemofilije.

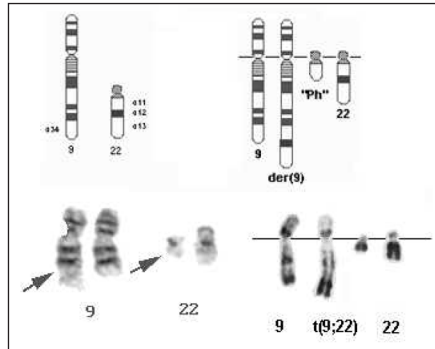
Slučajevi kod kojih se hemofilija prenijela od oca na sina, nastala je najčešće zbog uniparentalne disomije. Ženske osobe koje su naslijedile tešku hemofiliju u osnovi su imale slučajnu inaktivaciju X-kromosoma (uslijed lajonizacije). Žene mogu naslijediti hemofiliju, ako se ožene s dvostrukim rođakom, te naslijede X kromosom s obe strane, bolest neće biti teža. Isto tako ženska osoba može naslijediti hemofiliju ako naslijedi de-



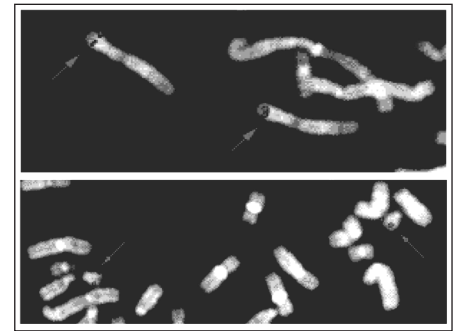
Slika 9.
Dijete s TAR sindromom
Figure 9
An infant with TAR syndrome



Slika 10.
Translokacija 4;11 (q21;q23)
Figure 10
Translocation 4;11 (q21;q23)



Slika 11.
Translokacija 9;22 (q34;q11) (Ph+)
Figure 11
Translocation 9;22 (q34;q11) (Ph+)



Slika 12.
Translokacija 12;21 (p12;q22) ETV 6 i AML1
FISH tehnikom
Figure 12
Translocation 12;21 (p12;q22) ETV6 and
AML1 by FISH

fektni gen od oba roditelja (majka onda mora biti nosilac) ili zbog autosomne translokacije. Najuočajan mehanizam nastanka hemofilije kod žena je inaktivacija X kromosoma. Tako je opisan zanimljiv slučaj obitelji koja je imala i hemofiliju i inkontinenciju pigmenti (IP), majka je imala IP, a otac hemofiliju A.

Hemofilija se može korigirati in vivo genskom terapijom, upotrebljavajući retroviralni vektor. To će sigurno biti prva bolest koja će se liječiti genskom terapijom (3). Genetski savjet za hemofiliju često je orijentiran na prenatalnu identifikaciju muškog spola, zbog eventualnog pobačaja bolesnog djeteta. Različiti su pristupi genetskom savjetu, a ovisi o savjetniku koji ga daje (medicinska edukacija, da ili ne). Ne postoje opća stajališta oko ovog pitanja, ali s aspekta pedijatra genetskog savjetnika rijetko postavljam potrebu genetskog testiranja za prenatalnu dijagnozu osoba s hemofilijom A ili B, ali smatram da je potrebno imati bazu podataka o obiteljima, bolesnicima i mutacijama u Hrvatskoj.

RAK

Rak je bolest ovisna o životnoj dobi. Od 1-80. godine života javlja se s godišnjim incidencijskim porastom od 1:300 na 10000. Općenito je prihvaćeno da je glavni uzrok onkogene mutacije izloženost mutagenima, koji je kontinuiran tijekom života. Kod dominantne mutacije, s razvijenom ekspresijom gena, započeti će onkogeni proces u svakoj životnoj dobi. Recesivne onkogene mutacije će

imati ekspresiju tek, kad drugi alel određene stanice bude promijenjen.

Dominantne mutacije koje se dešavaju u malignim procesima odraz su aktivnosti onkogene, one su često povezane s translokacijama, koje su karakteristika većine leukemija i mnogih sarkoma. Recesivne mutacije često nose promjene u tumor supresor genu (2). Tumori s početnom dominantnom aktivnošću jednog onkogene su učestaliji u mlađoj dobi. Tumori s početnom somatskom recesivnom mutacijom su učestaliji kod odraslih. Klonske kromosomske abnormalnosti su glavna odlika malignih bolesti. Maligne bolesti krvi možemo podijeliti prema kliničkom tijeku i prema vrsti malignih stanica:

- prema kliničkom tijeku : kronične leukemije i akutne leukemije;
- prema vrsti malignih stanica: limfatične B ili T, mijeloidne, mijeloproliferativni sindromi: kvantitativne anomalije, mijelodisplastični sindromi: kvalitativne anomalije, akutne mijeloidne leukemije (ili akutne nelimfoblastične leukemije);
- prema primarnom mjestu: leukemije iz koštane srži u perifernu krv, limfomi iz limfnih čvorova u koštanoj srži;
- prema staničnoj morfologiji (FAB-klasifikaciji leukemija), imunofenotipu i citogenetici napravila se klasifikacija (MIC: morfologija, imunofenotip, citogenetika)(2).

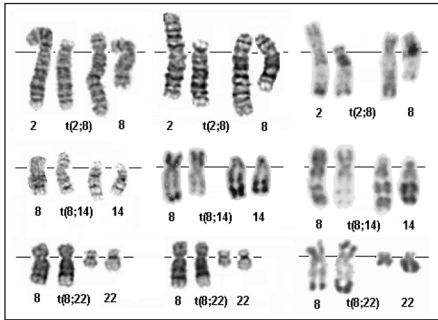
MIJELOPROLIFERATIVNI SINDROMI

Kronična mijeloidna leukemija KML (CML)

Kromosomske anomalije: t(9;22)(-q34;q11) - Philadelphia kromosom (Ph) translocirani dio onkogene ABL, na 9q34 u dodiru s drugim onkogenom BCR (breakpoint cluster region) na 22 q11, pravi hibridni gen 5' BCR-3'ABL. Normalni ABL je transkribiran u m-RNA od 6-7 kilobaza, koji proizvodi tirozin kinazu veličine 145 kDaltona. Hibrid BCR-ABL rezultat je translokacije 9;22, prepisan je preko m-RNA veličine 8,5 kb koja stvara protein veličine 210 k Daltona sa:

- povećanom aktivnosti proteinske kinaze;
- povećanog poluvremena raspada u usporedbi s normalnim ABL.

U jednom postotku slučajeva postoje varijante translokacije koje uključuju treći kromosom (npr. 1;9;22), promjene na kromosomu 9 mogu biti skrivene npr (12;22), a ima i slučajeva gdje je kariotip normalan tj (Ph-CML), ali je hibridni gen BCR-ABL uvijek prisutan inače to nije KML. Tako je translokacija t(9;22) specifična za KML, ali se može naći i u ALL i ANLL. Dodatne kromosomske promjene u vrijeme blastne krize su : još jedan +Ph, i/ili +8, i/ili (17q), i/ili +19, i/ili -7 sve su to klonalne promjene.



Slika 13.
Translokacija 2;8 (p12;q24), t(8;22) (q24;q11)
Figure 13
Translocation 2;8 (p12;q24), t(8;22) (q24;q11)

MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI (MDS)

Kromosomske promjene: del(5q) ili -5, del (7q) ili -7, +8, razne strukturne promjene 11q, 12p ili kromosoma 3.

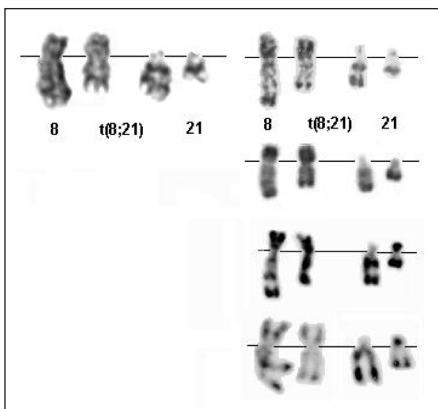
AKUTNE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE (ALL)

Snažna proliferacija B i T limfoidnih prekursora

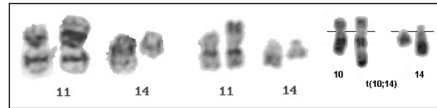
Imunofenotipizacija (CD, Ig) dozvoljava prepoznavanje linija uključenih u maligni proces, i stupnjeve sazrijevanja malignih stanica.

Morfologijom razlikujemo ALL1 i 2 s jedne strane i ALL3 s velikim Burkito-vim stanicama, na drugoj strani.

MIC klasifikacija (Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics) dozvoljava definirati entitete s prognozom.



Slika 16.
Translokacija 8;21 (q22;q22)
Figure 16
Translocation 8;21 (q22;q22)



Slika 14.
Translokacija 11;14 (p13;q11) i t(10;14) (q24;q11)
Figure 14
Translocation 11;14 (p13;q11) and t(10;14) (q24;q11)

ALL se najčešće javlja kod djece. Kromosomske promjene: t(4;11)(q21;q-23): nezrela (CD19+) B-stanica; naročito rano prije 1 godine života, geni su MLL u 11q23 i AF4 u 4q21, 11q23;MLL

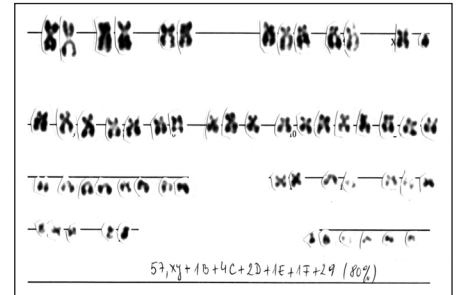
- t(9;22)(q34;q11): B-stanica; vrlo loša prognoza, na molekularnoj razini: ABL i BCR; P210 u 50% slučajeva, P190 u drugih 50% slučajeva, kao u ANLL s t(9;22).

- t(12;21)(p12;q22): CD10+ B ALL u djece; geni ETV6.

- t(8;14)(q24;q32) i varijante t(2;8-)(p12;q24) i t(8;22)(q24;q11): t(8;14) su najčešće i značajne su za L3-ALL i Burkittov limfom (zrele B maligne stanice); u 8q24; imunoglobulini teških lanaca (IgH) u 14q32, ili lakih lanaca K (IgK) u 2p12 i L (IgL) u 22q11; te translokacije stavljaju onkogene unutar regulacije imunoglobulinskog transkripcijskog stimulacijskog slijeda (aktivni u B-lozi), što dovodi do njegove pretjerane ekspresije.

- t(11;14)(p13;q11), t(8;14)(q24;q11) i t(10;14)(q24;q11): T-stanična leukemija; T-stanični receptor (TCR D i A) pripadaju imunoglobulinskoj superobitelji u 14q11; RBTN2 u 11p13, HOX11 u 10q24, i MYC u 8q24; uspoređujući s gore navedenim onkogenima regulacije transkripcije stimulirajućih slijedova T-staničnih receptora (aktivnog u T-lozi), dovodeći do overekspresije.

- 9p i 12p rearanžmani, skoro-haploidija, hiperploidijska (hiperploidija >50, su dobre prognoze), nisu tako rijetki kod ALL.



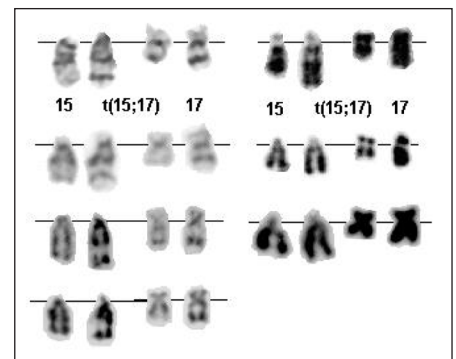
Slika 15.
Hiperploidijska >50 kromosoma (57) kod ALL
Figure 15
Hyperploidy >50 chromosomes (57) in ALL

AKUTNE NE LIMFOBLASTIČNE LEUKEMIJE (ANLL) ILI AKUTNE MIJELOIČNE LEUKEMIJE AML

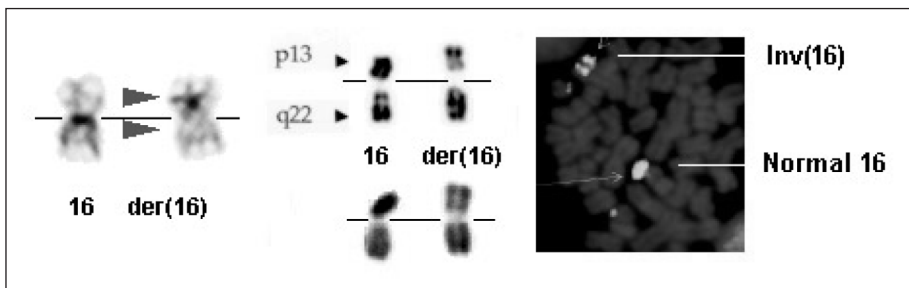
Masivna proliferacija mijeloidnih prekursora. Kromosomske anomalije nose prognostičku vrijednost. Klasifikacija prema FAB-u:

- M1: mijeloblastična bez maturacije
- M2: mijeloblastična s maturacijom
- M3: promijelocitna
- M4: mijelomonocitna
- M5: monocitna
- M6: eritroleukemija
- M7: megakarioblastična

Kromosomske anomalije: t(8;21)(-q22;q22): uglavnom u M2-ANLL; gen ETO i AML1



Slika 17.
Translokacija 15;17 (q25;q21)
Figure 17
Translocation 15;17 (q25;q21)



Slika 18.
Inverzija 16 kod M4

Figure 18
Inversion 16 in M4

- t(15;17)(q25;q21): patognomonično za M3-ANLL; geni PML i RARA umjerena prognoza ako se DIC prevenira i s novim liječenjem.

- inv(16)(p13q22): patognomonično za M4-ANLL s eosinfiljom; geni MYH11 i CBFb dobra prognoza: median preživljenja = 5 god.

- t(9;22)(q34;q11): rijetka u ANLL; češća u M1 ili M2 ANLL; BCR-ABL kao u CML u polovici slučajeva (protein bcr-abl od 210 kDa, nazvan P210), lom je na drugom lokusu u drugoj polovici slučajeva s m-RNA od 7 do 7.5 kb, i stvaranjem bcr-abl proteina od 190 kDa (nazvan P190) s čak većom transformacijskom sposobnošću od P210); vrlo loša prognoza.

- t(6;9)(p23;q34): niska specifičnost; često povezana s bazofilijom; geni DEK i CAN; lošija prognoza.

- 3q21 promjene: povezano s trombocitozom; vrlo loša prognoza.

- 11q23 rearanžmani (M4, M5, bifenotipna akutna leukemija) s t(9;11)(p22;q23).

- druge: del (20q), +8, del (5q), del (7q), 12p rearanžmani.

SEKUNDARNE AKUTNE LEUKEMIJE

Inducirane leukemije: vezane uz liječenje (or "therapy related" leukemia) nakon kemo i/ili radioterapije zbog ranijeg raka, ili leukemije nakon profesionalne izloženosti karcinogenima (geno-

toksičnost) kemikalije ili fizikalni agensi - vrlo loše prognoze. Kromosomske anomalije česte, kompleksne: multiple monosomije (hipoploidije).

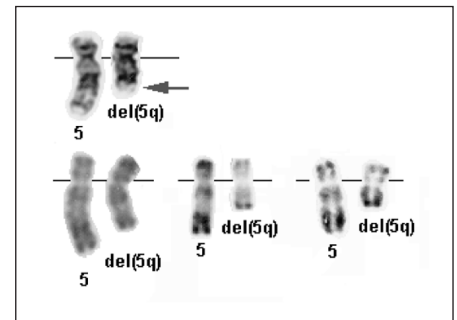
- del(5q) ili -5 del(7q) ili -7, rearanžmani 6p, 12p, 17p, 11q23, +12, del(6q), del(11q), +3, +18, i neidentificirani markeri.

NON HODGKIN LIMFOMI (NHL)

Kromosomske anomalije: t(14;18)(q32;q21): tipično u B-stanični limfomima malih stanica; BCL2 (B stanični limfom 2) u 18q21, i gen iz BCL2/BAX obitelji, koji je uključen u blokiranje/indukciju apoptoze, imunoglobulini teških-lanaca (IgH) u 14q32; BCL2 (protein unutrašnje membrane mitohondrija), u slučaju translocije t(14;18), nalazi se pod regulacijom imunoglobulinskog transkripcijskog stimulirajućeg slijeda (aktivan u B-lozi), i pretjerano ekspimiran. Drugi 14q32 rearanžmani: t(11;14)(q13;q32) u mantle staničnom limfomu, 14q11 rearanžman: T-stanični limfom; TCR A i D (T-stanični receptor) u 14q11, i u mjestu loma susjednog kromosoma, jedan onkogen, pretjerano ekspimiran kad je pod regulacijom T-staničnog receptor transkripcijskog stimulacijskog slijeda (aktivan u T-lozi) (2).

GENETSKE BOLESTI S PREDISPOZICIJOM ZA RAK

- SINDROMI KROMOSOMSKE NESTABILNOSTI
- RETINOBLASTOM/LI-FRAUMENI SINDROM



Slika 19.
del (5q)

Figure 19
del (5q)

• HAMARTO-NEOPLASTIČNI SINDROMI

SINDROMI KROMOSOMSKE NESTABILNOSTI

Šačica rijetkih genetskih bolesti povezanih s kromosomskom nestabilnošću, DNA replikacijom i/ili greškama popravka DNA, neke dijele iste kliničke karakteristike, i povećan rizik za rak. Ove bolesti su povezane s velikim brojem spontanih kromatidnih lomova i kromosomskih lomova i/ili preosjetljivosti na teratogene. Geni koji uzrokuju te bolesti djelomično su poznati, a imaju neku ulogu u popravci DNA ili u regulaciji staničnog ciklusa. Ako lezija unutar DNA nije uredno popravljena, mutacija ili kromosomski rearanžman će se akumulirati, dok "slučajno", jedna mutacija ne rezultira aktivacijom nekog onkogenog ili inaktivacijom alela tumor supresor gena. Zbog toga su sindromi kromosomske nestabilnosti pravi primjer za ispitivanje raka (2).

Osobe s konstitucijskim kromosomskim anomalijama i nekim nasljednim multimalformacijskim sindromima također imaju veću sklonost prema raku, od opće populacije kao što je npr. Downov sindrom (ALL, TAM, MDS, AML-M7: GATA-1 gen) (2).

RETINOBLASTOM/LI-FRAUMENI SINDROM

Te dvije bolesti su primjer utjecaja tumor supresorskog gena, one su važne za istraživanje; retinoblastom je mješavina konstitucijske i stečene kromosomske promjene, gen Rb je autosomno recesivnog načina nasljeđivanja, ali se bolest

Tablica 1.
Genetske bolesti s predispozicijom za rak

Table 1
Cancer prone diseases

Alagille syndrome (AGS)	Hyperparathyroidism-Jaw Tumor syndrome (HPT-JT)
Ataxia telangiectasia	LEOPARD syndrome
Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	Lhermitte-Duclos disease
Beckwith-Wiedemann syndrome	Li-Fraumeni Syndrome
Birt-Hogg-Dubé Syndrome (BHD)	Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1)
Bloom syndrome	Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (MEN2)
Bruton's agammaglobulinemia	Naevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS)
Carney complex (CNC)	Neurofibromatosis type 1 (NF1)
Cockayne syndrome	Neurofibromatosis type 2 (NF2)
Congenital neutropenia	Nijmegen breakage syndrome
Costello syndrome	Noonan syndrome
Cowden Disease	Peutz-Jeghers syndrome
Diamond-Blackfan anemia (DBA)	Piebaldism
Diaphyseal Medullary Stenosis with Malignant Fibrous Histiocytoma (DMS-MFH)	Retinoblastoma
Dubowitz syndrome	Rhabdoid predisposition syndrome
Dyskeratosis congenita (DKC)	Rothmund-Thomson syndrome (RTS)
Dysplastic nevus syndrome (DNS)	Rubinstein-Taybi syndrome (RTS)
Epidermodysplasia verruciformis	Shwachman-Diamond Syndrome (SDS)
Familial /sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs)	Simpson-Golabi-Behmel Syndrome
Familial Chronic Lymphocytic Leukaemia	Sotos syndrome
Familial Monosomy 7 Syndrome	Sturge Weber Syndrome
Familial adenomatous polyposis (FAP)	Trichothiodystrophy (TTD)
Familial clear cell renal cancer	Tuberous Sclerosis (TSC)
Familial melanoma	Turcot syndrome
Familial nervous system tumour syndromes	Variegated aneuploidy related to premature centromere division (PCD)
Fanconi anaemia	Von Hippel-Lindau
Hereditary Pancreatic Cancer	WAGR (Wilms' tumor/aniridia/genitourinary anomalies/mental retardation syndrome)
Hereditary Paraganglioma (PGL)	Waardenburg syndrome (WS)
Hereditary breast cancer	Werner syndrome
Hereditary multiple exostoses (HME)	Xeroderma pigmentosum
Hereditary non polyposis colorectal carcinoma (HNPCC Syndrome)	
Hereditary papillary renal cell carcinoma	

nasljeđuje autosomno dominantno, zbog rijetkog stanja s mnogim i multiplim stanicama i mogućnostima; Li-Fraumenijev sindrom je rijetka bolest koja je otkri-

vena kroz epidemiološke studije raka i p53, *onog* gena koji se nalazi kod 50% slučajeva raka. Oba gena su uključena u regulaciju staničnog ciklusa i njegovog

zaustavljanja. Ako se stanični ciklus ne zaustavi dok se pozadina oštećenja u DNA potpuno ne popravi, mutacije i kromosomski rearanžmani će se nagomilati u ciklusu, dok "slučajno" ove mutacije ne rezultiraju u aktivaciji nekog onkogeno ili inaktivaciji alela tumor supresor gena.

Retinoblastom je bolest sa sklonošću prema raku i povećanom riziku za rak retine nazvan retinoblastom:

- to je embrionalni tumor iz stanica neuroektoderma;
- pojavljuje se često kod djece;
- postoje sporadični oblici (s negativnom obiteljskom anamnezom) i nasljedni oblici;
- postoje unilateralne (obično sporadične) i bilateralne forme (obično nasljedne);
- nasljedni oblici se prenose prema autosomno dominantnom obliku s 90% penetrantnosti;
- bolesnici s retinoblastomom imaju povećanu sklonost prema drugim karcinomima, naročito osteosarkomima i pinealomima;
- u vrlo rijetkim slučajevima vidljiva je delecija na 13 kromosomu, može se naći u konstitucijskom kariotipu, te prema dužini i deleciji bolesnici se pojavljuju s dizmorfičnim crtama i mentalnim smetnjama (to je obično nebalansirana konstitucijska anomalija) uz retinoblastom koji imaju.

Prema AG Knudsonu (1971) oba alela tumor supresor gena moraju biti inaktivirana da bi se rak razvio. Prva stepenica (ili udarac) je delecija: u germinativnim stanicama: nasljedna forma (zato svaki bolesnik ima u svim stanicama, naročito u svim stanicama oba oka tu deleciju: što će svakako povećati rizik za stvaranje retinoblastoma na jednom oku ili bilateralnog retinoblastoma), ili u retinoblastom sporadičnog oblika. Druga stepenica (udarac) je druga delecija u retinoblastomu (somatska delecija). Na kraju kada nastupa homozigotna inaktivacija dolazi do razvijanja tumora. Gen je recesivan, prenosi se autosomno dominantno, mo-

Tablica 2.
Sindromi kromosomske nestabilnosti
Table 2
Chromosome instability syndromes

NAZIV	AD/AR	GEN (lokus)	KLINIKA	KROMOSOMSKA PROMJENA
FANKONIJEVA ANEMIJA (FA) 1/40000	AR	16q24.3	Usporen rast, hipopigmentacija, cafe au lait pjege, defekt radijusa, aplazija koštane srži, sklonost mijelodisplazijama, nelimfocitnoj leukemiji 15000 × povećan rizik	Spontani lomovi kromatida ili kromosoma, pojačana osjetljivost na mutagene DNA, usporavaju stanični ciklus
BLOOMOV SINDROM (BS) 2/100000	AR	BLM (kodira za DNA helikazu)	Teleangijektatski eritem na sunce, niski rast, uredna inteligencija, kombinirana imunodeficijencija sklonost za rak (30%), limfomi (25%), ALL i ANLL (15% svaki), srednja dob početka raka 21 god. više od jednog po bolesniku	Spontani kromatidni lomovi, povećan broj SCE (90%), usporenje staničnog ciklusa (G1 i S faze)
XERODERMA PIGMENTOZA (XP) 0,4/100000	AR	ERCC (excision repair cross complemet)	Kožne lezije osjetljive na sunce, kožni rak, fotofobija, neurološke promjene sklonost: multipli kožni i očni tumori u ranoj dobi od 8 godina	Normalni broj lomova, povećana mutabilnost stanica na UV zrake. Mutacije su mnogobrojne raspršene po mnogim kromosomima, imaju ulogu u popravku DNA (helikaza) i u kompleksu popravak/transkripcijski faktor
ATAXIA TELEANGIEKTAZIJA (AT) 1/40000	AR	ATM 11q23	Teleangijektazije na dijelovima lica izloženim suncu, progresivna cerebelarna ataksija, kombinirana imunodeficijencija, infekcije - >80% smrt sklonost raku: T-staničnim leukemijama i limfomima - >20% smrt. Visoki rizik prema zračenju i radiomimetskim lijekovima	Više od 10% mitozu nose kromosomske promjene: 7p14, 7q35, 14q 11 ili 14 q32 (rekombinacije nastaju između imunoglobulinske superporodice IgG i TCR), klonalni rearanžman dovodi do T-stanične maligne bolesti, produžava stanični ciklus (usporava S fazu)
NIJMEGEN BREAKAGE SINDROM AT VARIJANTA 1 (NBS)	AR	8q21 NIBRIN MIM: 251260	Imunodeficijencija, mikrocefalija, usporen razvoj koji se vidi tek iza 7. god., blaga MR, facijalne karakteristike "ptičji izgled" slavenska varijanta Berlin breakage s. NBS/BBS	Kromosomska nestabilnost s lomovima najviše kromosoma 7 i 14. Nibrin gen je uključen u proces popravka DNA dvostruke uzvojnice i regulacije staničnog ciklusa
PEUTZ-JEGHERS SINDROM (PJS)	AD	19p13.3 STK11	Melanocitne makule na ustima, bukalnoj sluznici i prsima, hiperpigmentacije na rukama i nogama, GIT hamartomni polipi, preuranjeni pubertet, sklonost raznim neoplazmama GIT, ovarija.	Mutacija u genu za sintezu serin/treonin protein kinaze

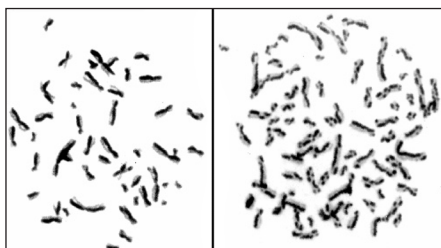
gućnost za nasljedni oblik je nasljedna mutacija $\frac{1}{2}$, ako nekim slučajem drugi udarac ima mogućnost nastanka blizu 1, tada je ukupni rezultat da se dobije retinoblastom $\frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$ što je značajka autosomno dominantnog načina nasljeđivanja. Somatski (drugi) "udarac" može doći do mogućnosti 1, jer niska frekvencija mutacije pomnožena velikim brojem stanica u riziku povećavaju rizik. Drugi udarac može nastupiti zbog:

- gubitka normalnog kromosoma 13 -> monosomija sa samo jednim kromo-

somom 13 koji nosi deleciju (hemizigotnost);

- gubitka normalnog kromosoma 13 i duplikacije kromosoma s delecijom (homozigotnost);
- delecija unutar normalnog kromosoma 13 gdje su važna genetska mjesta;
- mutacija (ili svaka druga inaktivacija) važnih gena prisutnih na kromosomu 13.

Ovaj gen je nazvan Rb, a iz grupe je tumor supresor gena, (ranije nazvani antionkogeni), jer kada su normalni i aktivni oni preveniraju stvaranje raka. Rb gen nalazi se na 13q14, sadrži 180 kb, 27 eksona, mRNA 4,7 kb → koja sintetizira P105 Rb protein, može stvarati komplekse s jezgrinim onkogenima, fosforilirati se u S dijelu staničnog ciklusa i G2/M fazi, defosforilirati se u G0 i G1 i udružen je s E2F tj antiproliferativnom aktivnošću (2).



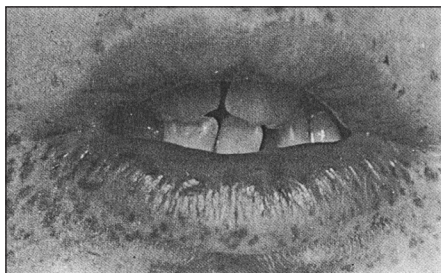
Slika 20.
SCE (izmjene sestara kromatida) kod zdrave osobe i Bloomovog sindroma

Figure 20
SCE (sister chromatide exchange) in healthy person and Bloom syndrome

Li-Fraumeni sindrom i p53: jedna trećina populacije će imati rak, pored toga postoje nasljedni karcinomi, više od 100 genetskih bolesti praćeno je povećanim rizikom za razvoj raka (specifični ili pleiotropni). U općoj populaciji, ako neka osoba ima rak, rizik se povećava za 2-3 puta u obitelji. U nekim obiteljskim karcinomima rizik je povećan i do 10^3 puta. Kako posumnjati na nasljedni rak:

- jedna osoba s malignom bolešću u ranim godinama života;
- više od 1 karcinom u jednog bolesnika;
- pozitivna obiteljska anamneza (drugi karcinomi, više nego uobičajeno u obitelji).

1969. Li i Fraumeni su definirali sindrom: 1. AD, 2. karcinom dojke, sarkom, tumor mozga, leukemija, 3. kriterije da se uključi bolesnik ili obitelj u sindrom: 1. osoba ima sarkom i barem dvoje srodnika imaju sarkom ili karcinom. P53 gen nalazi se na 17p13; ima 20 kb, 11 ekso-



Slika 22.
Pigmentirane promjene na usnicama kod PJS

Figure 22
Peutz-Jeghers syndrome: Spotty pigmentation of lips

na (prvi ekson je nekodirajući), mRNA sastoji se od 3,0 kb, protein predstavlja transkripcijsku domenu, a DNA vezna domena, smještena je u jezgri i ima tetramerizantnu domenu. Transkripcijski regulator: kod odgovora na DNA oštećenje, p53 aktivira transkripciju gena, koji dirigiraju zaustavljanjem staničnog ciklusa i gene koji sudjeluju u apoptozi, ove aktivacije dozvoljavaju stanici da se popravi oštećena DNA prije nego što uđe u slijedeći stanični ciklus ili da bude potpuno eliminirana (apoptozom). P53 je najčešće mutirani gen u raku s gubitkom funkcije drugog alela (somatska mutacija-stećena anomalija). P53 je nađen mutiran kao nasljedna osobina u skoro svim, ali ne svim bolesnicima s kongenitalnim bolestima koje zovemo Li-Fraumeni sindrom (germinativna mutacija/konstitucijska anomalija) (2).

HAMARTO-NEOPLASTIČNI SINDROMI

Hamartomi su lokalne tkivne proliferacije s potpunom diferencijacijom i mješavinom tkiva; te su bolesti nasljedne; hamartomi su benigne proliferacije koje imaju potencijal prema malignoj proliferaciji; bolesnik može imati povećan rizik za benigne i maligne tumore tkiva i organa. Geni koji su uključeni u ove bolesti su tumor supresor geni, ali je njihova zajednička funkcija još potpuno nepoznata. U ovu skupinu ubrajamo neurofibromatozu 1 i 2 (NF1 i NF2) te Von Hippel Lindau sindrom VHL.

Neurofibromatoza tip 1: je heterogena nasljedna grupa neurokutanih promjena klinički karakterizirana promjenama na tkivu naročito onom proizašlom iz neuralne cijevi. Postoje dvije odvojene forme. NF1 i NF2, i dva odgovorna gena na kromosomima 17q11.2 (NF1) i 22q12.2 (NF2). NF1 je uobičajeno uzrokovano s mutacijom u NF1 genu, ali 5-10% slučajeva mogu biti i rezultat mikrodelecije na 17q11.2 području. Kliničke karakteristike: café au lait pjege: obično se javljaju tijekom 2. godine života i prisutne su kod sve zahvaćene djece do 5. godine. Kožni otoci u aksilarnoj i ingvinalnoj regiji, pokazuju se kasnije u životu. Neurofibromi se javljaju baš tijekom adolescentnog perioda. Povećavaju se s godinama i s trudnoćom, što izgleda kao da su pod hormonskim djelovanjem. Ko-

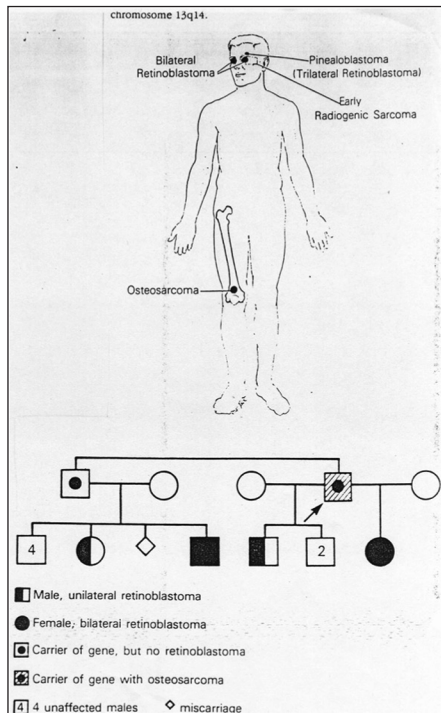


Slika 21.
Lomovi kromosoma kod bolesnika s NBS

Figure 21
Breakage of chromosome at NBS patient

žni neurofibromi su kompleksne benigne tvorevine perifernih nerava koje sadrže tumor miješanih Schwanovih stanica (švanomi), perineuralne stanice, fibroblaste i mast stanice. Općenito oni nisu bolni ali mogu estetski smetati. Spinalni neurofibromi mogu biti vrlo bolni i dovesti do neuroloških smetnji. Pleksiformni neuroblastomi sadrže proliferativne stanice i nervna vlakna, a nalaze se uzduž nerva i uključuju mnoge nervne fascije. Pojavljuju se vrlo rano.

Pigmentirani hamartomi podrijetlom su od melanocita, a nalaze se na šarenici. Optički gliomi (OPG) i gliomi mozga su najčešće intrakranijalne neoplazme povezane s NF1 i svrstani su patohistološki kao pilocitni astroцитom. OPG ostane asimptomatski u većini slučajeva, a simptomi su ptoza, preuranjeni pubertet i smetnje vida. Opasnost razvoja OPG u NF1 je u prvih 6 godina života. Druge maligne bolesti koje se mogu javiti kod osoba s NF1 su: tumori ovojnice perifernih živaca, maligni tumori SŽS, feokromocitom, rabdomiosarkom juvenilna mijelocitna leukemija (Ph neg). Srednje vrijednosti kvocijenta inteligencije kod djece s NF1 kreću se od 88-94 a samo 4-8% imaju MR s QI ispod 70. Posebno opisane teškoće u učenju i smetnje koncentracije opisane su kod trećine osoba s NF1. Psihičke promjene: 1/3 zahvaćena je psihijatrijskim bolestima. Nije sigurno da li se ove promjene nalaze zbog nasljednih karakteristika sindroma ili zbog



Slika 23.
Retinoblastom i mjesta djelovanja Rb gena
Figure 23
Retinoblastoma and the places of Rb gene function

emocionalnih poremećaja nastalih uslijed fizičkog hendikepa.

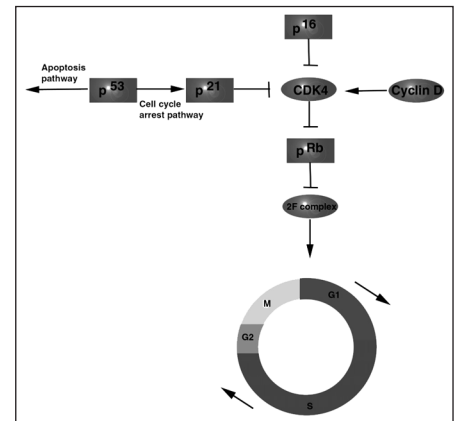
Molekulska genetika: Oko 80% NF1 mikrodelecija su majčinog porijekla i veličine su oko 1,5 Mb. Većina ima de novo deleciju. Delecijski breakpoint cluster je u duplikacijskom slijedu na 3NF-REP. NF1 mikrodelecije su rezultat u jednom nejednakom krosing overu u majčinoj mejozi 1, pod utjecajem slabo povezanih NF1-REPs. NF1 - ponavljanja su direktna ponavljanja od 100-150 kb i sadrže nekoliko pseudogena i 4 eksprimirana slijeda tags (EST). Gen s delecijom: NF1 kodirajući protein je neurofibromin a sastoji se od 2818 aminokiselina. Središnja regija od 360 amino kiselina određenog proteina pokazuje homologiju prema članovima Ras - GTP ase aktivacija (Ras-GAP) obitelji proteina. GAP povezana domena (NF1-GRD) od neurofibromina predstavlja jedinu do sada poznatu funkcionalnu domenu NF1 gena.

Genotip/fenotip korelacija: većina bolesnika s delecijom pokazuju određeni fenotip: facijalnu asimetriju, ptozu, izbočeno čelo, hipertelorizam, grube crte

lica, tanak izbočen vrh nosa, i Noonanu sličan izgled lica. Bolesnici imaju blagu mentalnu retardaciju, koštane anomalije i hipermobilitet zglobova, povećan broj neurofibroma i njihova pojava u mladosti. Pojava nižih vrijednosti QI u skupini bolesnika s delecijom govori u prilog genske doze nekih gena potrebnih za kognitivne funkcije. Pojava velikih stopala i dlanova je također opisana kod ovih bolesnika. Rizik za pojavu malignih tumora je veći kod bolesnika s delecijom gena. U benignim neurofibromima gubitak heterozigotnosti promatrana je kod markera na dugom kraku 17 kromosoma koja je odraz drugog udara u NF1 genu (2).

Neurofibromatoza tip 2 NF2 MIM: 101 000: Centralna neurofibromatoza obostranog akustikusa, bilateralni akustični neurinom ili švanom. Nasljeđuje se autosomno dominantno sa skoro potpunom penetrantnošću, učestalost je 3:10000 novorođene djece, nova mutacija predstavlja 50% slučajeva, varijabilne ekspresije od blage bolesti kroz život do teškog stanja u mlađoj dobi.

Kliničke karakteristike: bilateralni vestibularni švanom (VIII kranijalni živac), drugi centralni i periferni švanomi, meningeomi, ependimomi, gubitak sluha (>20 g.), tinitus, smetnje u ravnoteži, glavobolje, katarakta (50% slučajeva), paraliza facijalisa, café au lait pjege i kutani periferni neurofibromi, ali manje izraženi od onih kod NF1. NF2 slučajevi čine 5% švanoma i meningeoma u općoj populaciji. Tumori su obično benigni, ali njihov položaj i rast čine lošu prognozu. Citogenetske promjene: 22q: NF2 gen. Gen ima 17 eksona, izoform 1 ima 595 aminokiselina, a izoform 2 590 aminokiselina. Funkcija gena je održavanje cito-skeletne membrane, to je tumor supresor gen. Germinativna linija mutacije u NF2 bolesnika vodi do kidanja proteina (pruge 4.1 obitelj ezirin, radiksin, moezin), a promjene su (splice ili misens) mutacije. Nađe se fenotip-genotip korelacija, za slučajeve s komadanim proteinom više nego za one gdje postoji supstitucija baza. Stavaranje maligne alteracije u somatskim stanicama tumora NF2 i švanoma isto je kao kod modela "dva udara" za nastajanje neoplastičnog procesa.



Slika 24.
Stanični ciklus i geni uključeni u njegovu aktivaciju (Rb i p53)

Figure 24
Cell cycle and the genes of its activation (Rb and p53)

Von Hippel-Lindau (VHL): MIM 19-3300 nasljedna bolest s predispozicijom za rak (>18 g.). Ponaša se kao autosomno dominantno svojstvo sa snažnom penetracijom, ali varijabilnom ekspresivnošću, s učestalosšću od 2, 5:10000. Benigni i maligni tumori su smješteni u SŽS (feokromocitom), retini (hemangioblastom), bubregu (renal cell carcinoma), pankresni tumori. Gen se nalazi na 3p25-26 kromosomu, ima 3 eksona, protein ima 213 aminokiselina. Gen je tumor supresor, a najčešće su točkaste mutacije. Aktivacija VHL gena česta je u somatskim stanicama hemangioblastoma i katkad sporadičnim renalnim staničnim karcinomima, razne mutacije dovode do inaktivacije gena, gubitka heterozigotnosti stvaranje hipometilacije kod promotora što izaziva tumorski rast.

GENETISKI SAVJET I MALIGNNE BOLEST

Genetski savjet se najčešće traži kod osoba koje su imale malignu bolest više puta registriranu u obitelji. Glavne grupe tumora su:

- Tumori koji slijede mendelski tip nasljeđivanja
- Genetski sindromi koji predisponiraju razvoju maligne bolesti
- Embrionalni tumori i tumori dječje dobi

Tablica 3.
Povećanje rizika za srodnike osobe koja oboli od raka dječje dobi

Table 3
Increase risk for siblings of the person with malignancy in childhood

Srodnik	leukemija	limfom	druge maligne bolesti
Leukemija	x 2,3	x 2,3	x 1,3
Limfomi	x 2,9	x 5,4	x 0,7
Druge maligne bolesti	x 1,2	x 0,6	x 2,7
Ukupno	x 1,7	x 1,7	x 2,0

- Česti tumori koji nastupaju u kasnijoj životnoj dobi

Gubitak heterozignotnosti je jedan od najvažnijih mehanizama kod nastanka malignog procesa.

Tablica 4.
Rizik za srodnike s Wilmsovim tumorom

Table 4
Risk for siblings of the child with Wilm's tumor

Zahvaćeni član	rizik za slijedeće dijete (%)
Roditelj s obostranim tumorom	30
Roditelj s jednostranim tumorom	30
Roditelj nezahvaćen dvoje djece zdrave	30
Roditelj s jednostranim tumorom	10
Srodnik s bilateralnim tumorom	10
Srodnik s jednostranim tumorom; bez kromosomske promjene ili udružene malformacije	1

Tablica 5.
Rizik za srodnike s tumorom dojke

Table 5
Risk for siblings of a person with breast cancer

Kategorija rizika	Rizik u općoj populaciji
Prvo koljeno srodnik iznad 55 god.	x 1,6
Prvo koljeno ispod 55 god.	x 2,3
Prvo koljeno ispod 45 god.	x 3,8
Prvo koljeno s obostranim	x 6,4

LITERATURA

1. Ridley M. GENOM autobiografija vrste u 23 poglavlja, 1999, IZVORI, 2001.
2. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology: <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/index.html>
3. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

Summary

MEDICAL GENETICS IN CHILDREN'S HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

V. Čulić

The hematooncology diseases were discribed from a geneticist's point of view. Genetics is a science of inheritance and changing characteristics in living beings. Mendelian inheritance is based on the transmission of a single gene on a dominant, recessive or X-linked pattern. Discoveries on DNA structure, the genetic code, the genome and the observation that some characters and hereditary diseases do not follow classical mendelian inheritance have led researchers to define other patterns of transmission, referring particularly to multifactorial and mitochondrial inheritance. Multifactorial inheritance is based on the synergy of genes and environmental factors. Most of the oncological diseases belong to this group. With some examples from the hematology, the genetics principles were explained, and some mutations and chromosomes changings too. From the oncology examples, the mechanism in cancer are discribed. The way of genetic counselling for family with cancer are shown.

Descriptors: HEMATOLOGY, ONCOLOGY, GENETICS, GENES, MOLECULAR GENETICS