

Je li rak

NASLJEDNA BOLEST?

Vesna MUSANI i Petar OZRETIĆ, Zagreb

Genetika raka

Naša tijela sagrađena su od milijuna stanica. Skupine stanica imaju zasebne uloge i svaka od njih osigurava da organizam dobro funkcionira. Stanice u našem tijelu rade zajedno i surađuju u procesima života te se dijele u strogo kontroliranom i koordiniranom obliku.

Većina stanica sadržava potpuni komplet gena, kojih imamo oko 20 000. Geni su skupovi uputa koji kontroliraju rast i funkciju ljudskog tijela. Odgovorni su za mnoga fizička obilježja, kao što su boja očiju, krvna grupa ili tjelesna visina. Geni se nalaze na nitastim strukturama koje zovemo kromosomi. U većini stanica imamo po 46 kromosoma. Te kromosome nasljeđujemo od roditelja, 23 od majke i 23 od oca, tako da imamo dva seta od po 23 kromosoma, odnosno 23 kromosomska para. S obzirom na to da su kromosomi sastavljeni od gena, nasljeđujemo i po dvije kopije svakog gena, po jednu od svakog roditelja. Skup svih gena jedne jedinke nazivamo *genom*. Kromosomi su većinom izgrađeni od deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Molekula DNA može se replicirati, tj. iz jedne molekule mogu nastati dvije identične kopije. Replikacija molekule DNA bitan je dio diobe stanice, pri čemu stanica radi identičnu kopiju svojeg genoma prije nego što se podijeli. Tijekom replikacije DNA mogu se dogoditi pogreške (mutacije) te može doći do promjene genoma novih stanica. Većina tih pogrešaka brzo se popravljaju normalnim staničnim mehanizmima, no ponekad one promaknu kontroli zbog čega promjene u strukturi DNA postaju trajne. Ako se te mutacije dogode u genima koji kontroliraju rast stanice (proto-onkogeni i tumor-supresori) ili sudjeluju u popravku oštećenja u DNA, može doći do nekontroliranog rasta stanica, što može dovesti do nastanka raka.

Proto-onkogeni su geni koji daju upute stanici kad treba rasti i dijeliti se. Kad ti geni mutiraju, oni dovode do nekontroliranog dijeljenja stanice i tada ih zovemo onkogenima.

Tumor-supresori sprječavaju nekontrolirani rast i diobu stanica – njihova je uloga u održavanju normalnog stanja u stanicama. Kad oni mutiraju i prestanu raditi, stanice se mogu dijeliti i kada to nije potrebno.

Rak ili zloćudni tumor novotvorina je koju karakterizira nekontrolirana dioba stanica, odnosno sposobnost stanica da prodiru u okolno tkivo, bilo izravnim urastanjem, bilo migracijom do udaljenih područja tijela. Za nastanak raka nije dovoljna samo jedna mutacija u samo jednom genu. Umjesto toga, u razvoju raka sudjeluje niz mutacija u većem broju važnih gena koji uključuju proto-onkogene, tumor-supresore i gene koji popravljaju oštećenja DNA. Mutacije se u genima tako nakupljaju tijekom čitavog niza godina prije nego što stanica postane tumorska. To je jedan od razloga zbog čega se mnogi tipovi raka češće javljaju kod starijih osoba.

Sporadični, obiteljski i nasljedni tip raka

Sa stajališta nasljeđivanja postoje tri tipa raka. Prvi je *sporadični* – uzrok nastanka raka nije povezan s genetičkim nasljeđem, rak se javlja u životnoj dobi koja je tipična za određenu vrstu raka, čak ako i postoji više od jednog slučaja u obitelji ne postoji određeni obrazac nasljeđivanja. Drugi tip je *obiteljski* – u obitelji se javlja više slučajeva oboljelih od određene vrste raka nego što se statistički očekuje, ali nema specifičnog obrasca nasljeđivanja; životna dob u kojoj se rak javlja varira, može biti rezultat slučajnog grupiranja sporadičnih slučajeva raka u obitelji, može biti rezultat zajedničkog genetskog podrijetla, sličnog prirodnog okruženja i/ili životnih navika. Treći tip raka je *nasljedni* – osoba je naslijedila mutaciju u genu odgovornom za nastanak raka, prisutan je autosomno-dominantni tip nasljeđivanja (dovoljna je mutacija u samo jednoj kopiji gena da se bolest razvije), najbliži srodnici nositelja mutacije imaju 50 % šanse biti nositeljima iste mutacije, ali sami nositelji mutacija ne moraju nužno razviti rak, članovi obitelji koji nemaju mutaciju imaju rizik za pojavu raka kao opća populacija, rak se javlja u

Tablica 1. Rizik razvoja raka dojke ili jajnika do sedamdesete godine života kod žena i muškaraca s naslijeđenim mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2 u odnosu na opću populaciju.

	Rizik u nositelja BRCA mutacija	Rizik u općoj populaciji
Rak dojke	45-85%	10%
Rak jajnika	11-62%	<2%
Rak dojke kod muškaraca	7%	0.1%
Drugi primarni rak dojke	48-64%	2-11%
Rak jajnika nakon raka dojke	16%	podaci nisu dostupni

ranijoj životnoj dobi nego što je uobičajeno za tu vrstu raka, kod osoba se često javlja više od jednog tumora, često je riječ o rijetkim tipovima raka.

Predisponirajuće mutacije često zahvaćaju gene uključene u popravak oštećenja DNA te regulaciju stanične diobe i rasta.

Nasljedni oblik raka dojke i jajnika

Rak dojke najčešći je oblik raka u žena i u Hrvatskoj godišnje svaka jedanaesta žena oboli od raka dojke. Na razvoj raka dojke utječu mnogi čimbenici: starija životna dob, prethodno dijagnosticiran rak, dugotrajna hormonska terapija, rođenje prvog djeteta nakon 30 godina, rana menstruacija (s 12 godina ili ranije), kasna menopauza (s 55 godina ili kasnije), pretjerano zračenje, alkohol i prehrana, te obiteljska sklonost raku dojke

TKO SU AUTORI OVOG ČLANKA

Dr. sc. Vesna Musani je znanstvena suradnica u Laboratoriju za nasljedni rak, Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu. Bavi se istraživanjem signalnog puta Hedgehog-Gli, te nasljednim tumorskim sindromima. Primarni interes su joj istraživanje genetičke podloge nastanka tumora, a u području nasljednog raka dojke i jajnika razvija metode detekcije mutacija gena *BRCA1* i *BRCA2*. Članica je Hrvatskog društva za istraživanje raka, Hrvatskog društva za humanu genetiku te Hrvatskog društva za biokemiju i molekularnu biologiju.

Dr. sc. Petar Ozretić je viši asistent u Laboratoriju za nasljedni rak na Zavodu za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu. U grupi dr. sc. Sonje Levanat bavi se statističkom genetikom te primjenom i razvojem različitih bioinformatičkih alata u svrhu otkrivanja kliničkog značaja varijanti gena *BRCA1* i *BRCA2* te njihove uloge u nastanku nasljednog oblika raka dojke i jajnika. Uz to istražuje ulogu nekodirajućih molekula RNA u regulaciji izražaja gena signalnog puta Hedgehog-Gli u različitim tipovima tumora. Jedan je od osnivača Hrvatskog društva za istraživanje raka (HDIR) u kojem obavlja funkciju tajnika.

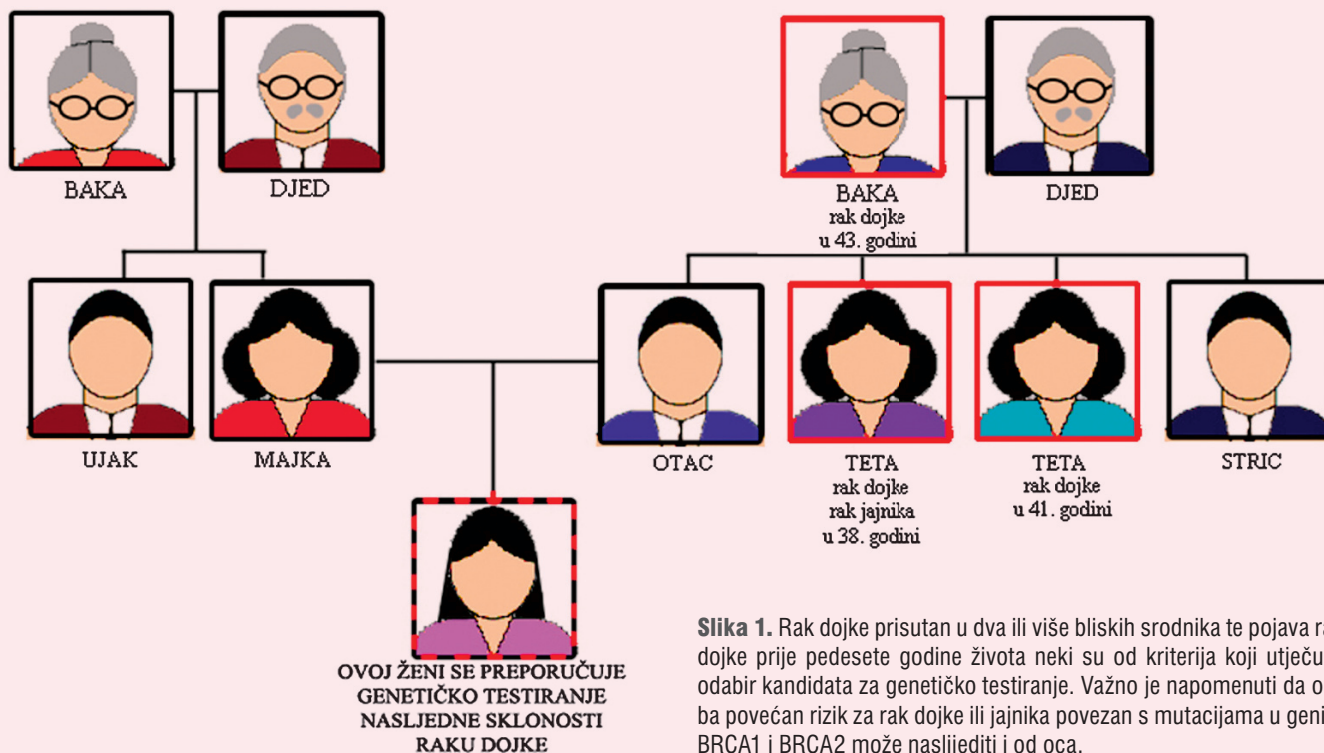
ili jajnika. Tako se smatra da čak 10 % slučajeva raka dojke spada u nasljedni oblik, od čega je 30 – 40 % povezano s naslijeđenim mutacijama u dva gena – *BRCA1* i *BRCA2* (*BReast CAncer 1* i *BReast CAncer 2*).

Ovi geni važni su za život zdrave stanice jer sudjeluju u kontroli staničnog rasta i dok nisu mutirani ne stvaraju zdravstvene probleme. Proteini za koje kodiraju ova dva gena imaju jako važnu ulogu u životu stanice, sudjeluju u vrlo složenim reakcijama u kojima tvore komplekse s mnogim drugim molekulama, tijekom čega se popravljaju dvolančana oštećenja molekule DNA. Međutim, ako su geni mutirani, narušava se normalna funkcija proteina *BRCA1* i *BRCA2*, a time i normalno funkcioniranje stanice. Sve to može doprinijeti razvoju raka. Mutacija se može naslijediti u jednom ili oba *BRCA* gena, bilo od oca, bilo od majke. Osoba koja je naslijedila mutaciju ima povećan rizik za rak dojke i velika je vjerojatnost da će tu mutaciju prenijeti na svoje potomstvo. Mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* relativno su rijetke u općoj populaciji pri čemu se procjenjuje da jedna osoba od 300 do 500 ljudi naslijedi mutaciju u jednom od ta dva gena.

Epidemiološka istraživanja pokazala su da žene s mutacijom u genima *BRCA1* ili *BRCA2* imaju 45 do 85 % rizik za nastanak raka dojke te 11 do 62 % rizika za nastanak raka jajnika prije sedamdesete godine života. Taj rizik u žena u općoj populaciji iste dobi iznosi oko 10 %. Muškarci s mutacijom u tim genima imaju 5 do 10 % rizika za razvoj raka dojke, dok kod muškaraca koji nemaju mutacije taj rizik iznosi samo 0,1 %. Kod muškaraca nositelja mutacija postoji i povećan rizik za rak prostate u mlađoj životnoj dobi dok do sedamdesete godine života taj rizik poraste i do 7 % (Tablica 1). I žene i muškarci nositelji mutacija u tim genima imaju povećan rizik za rak gušterače, rak debelog crijeva kao i zloćudni rak kože (melanom).

Genetičko testiranje na nasljednu sklonost raku dojke i jajnika

Iako većina osoba nema mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2*, osobama koje su potencijalni nositelji mutacija u ta dva gena preporuča se genetičko testiranje. Genetičko testiranje (određivanje mutacija) tih gena već se desetak godina provodi na Institutu Ruđer Bošković. Samo testiranje je kompleksno i dugotrajno zbog veličine obaju gena kao i nepostojanja tzv. vrućih mjesta (engl. *hotspots*), gena u kojima su mutacije najčešće. Postupak testiranja radi se iz *pune krvi* iz koje se izdvoji DNA koja se zatim umnaža lančanim reakcijama polimerazom. Daljnjom složenom analizom odsječaka DNA gena *BRCA1* u *BRCA2* dobiva se informacija o mogućim promjenama u genima. Te se promjene mogu klasificirati kao normalne genske varijante (polimorfizmi), varijante nepoznatog značaja (neklasificirane varijante) ili štetne mutacije koje mogu uputiti na povećani rizik od raka dojke ili jajnika. Genetičko testiranje provodi se na preporuku spe-



Slika 1. Rak dojke prisutan u dva ili više bliskih srodnika te pojava raka dojke prije pedesete godine života neki su od kriterija koji utječu na odabir kandidata za genetičko testiranje. Važno je napomenuti da osoba povećan rizik za rak dojke ili jajnika povezan s mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2 može naslijediti i od oca.

cijalno educiranog liječnika koji provodi genetičko savjetovanje za pacijente i njihove obitelji za koje se sumnja da imaju nasljednu sklonost za bolest. Genetičko savjetovanje provodi se prije i poslije testiranja. Prije testiranja, genetički savjetnik procjenjuje spada li osoba u visokorizičnu skupinu, objašnjava prednosti i nedostatke testa te nakon procjene kandidat može pristupiti testiranju. Neki od kriterija koji utječu na odabir kandidata za testiranje mutacija u genima BRCA1 i BRCA2 su – rak dojke prisutan u dva ili više bliskih srodnika, pojava raka dojke prije pedesete godine života, prisutnost raka dojke u više od jedne generacije, više članova obitelji s rakom u obje dojke, česta pojava raka jajnika u obitelji, pojava obostranog raka jajnika prije četrdesete godine života, pojava raka dojke kod muškog srodnika, te prisutnost mutacije gena BRCA1 ili BRCA2 kod jednog ili više članova obitelji (sl. 1.). Nakon testiranja, genetički savjetnik objašnjava kandidatu rezultate testa i u slučaju pozitivnog nalaza upućuje ga na tretmane za prevenciju i osigurava psihološku pomoć (ako je potrebna).

Klinička istraživanja ukazala su na specifične značajke tumora dojke i jajnika povezanih s mutacijama u genima BRCA1 i BRCA2 koje se mogu koristiti u planiranju terapije. Kako su oba gena uključena u popravak DNA, pokazalo se da neke tumorske stanice s nefunkcionalnim genima BRCA1 i BRCA2 mogu biti posebno osjetljive na kemijske spojeve koji izazivaju oštećenja DNA (primjerice cisplatin i mitomicin C). Stoga podatak o mutacijskom statusu osobe s nasljednom sklonošću raku dojke može biti vrlo vrijedan podatak liječnicima kod određivanja terapije za oboljelu osobu.

Za kraj, važno je napomenuti da se rak kao bolest ne nasljeđuje nego se nasljeđivanjem mutacija u genima koji predisponiraju za rak nasljeđuje sklonost razvoju nasljednog oblika raka. Zbog toga genetičko testiranje odnosno analiza gena BRCA1 i BRCA2 predstavlja važan korak u prevenciji i odabiru terapija kod osoba s nasljednom sklonošću raku dojke ili jajnika.

Literatura

1. R. A. Weinberg, *The Biology of Cancer*, Garland Science, New York, New York (2013).
2. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014; 160(4):255–66.
3. Levanat S, Musani V, Cvok ML, Susac I, Sabol M, Ozretic P, Car D, Eljuga D, Eljuga L, Eljuga D. Three novel BRCA1/BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer families in Croatia. *Gene.* 2012; 498(2):169–76.
4. Maurac I, Sabol M, Musani V, Car D, Ozretic P, Kalafatic D, Oreskovic S, Babic D, Levanat S. A low-grade ovarian carcinoma case with coincident LOH of PTCH1 and BRCA1, and a mutation in BRCA1. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31(3):264–71.
5. Cvok ML, Cretnik M, Musani V, Ozretic P, Levanat S. New sequence variants in BRCA1 and BRCA2 genes detected by high-resolution melting analysis in an elderly healthy female population in Croatia. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(10):1376–83.