

# Sindrom obiteljskog raka

**Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić**

**Firma „ Dren „ DOO Žepče**

**tel/fax: 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517**

*U nekim obiteljima rak se pojavljuje češće nego u općoj populaciji. Ovaj tekst pokušava objasniti zašto je to tako. Molekula DNA nosilac je kompletne genetičke informacije i stoga je očuvanje njenog integriteta od najveće važnosti za sva živa bića. Stanice su tokom evolucije razvile mehanizme koje štite i popravljaju oštećenu DNA. U molekuli DNA tijekom života dešavaju različite promjene koje mogu biti izazvane kemijskim agensima, zračenjem, biološkim agensima itd. Ove promjene nazivaju se mutacije i smatra se da svaka stanica dnevno doživi na tisuće mutacija, ali zahvaljujući mehanizmima za popravak genoma, tek u rijetkim stanicama ove promjene ostaju trajno. Danas se zna da su poremećaji u strukturi DNA osnova za nastanak mnogih oboljenja, pa tako i raka. Dakle, od najveće važnosti za integritet svake stanice je pravilno i učinkovito djelovanje mehanizama koji ove poremećaje uklanjaju. Međutim i geni zaduženi za popravak mogu da mutiraju i ukoliko dođe do promjene strukture nekog od ovih gena izostaje popravak onog dijela DNA za koji je promijenjeni gen odgovoran i dolazi do nakupljanja mutacija.*

## **Posljedice mutacija**

Ako ova promjena zahvati somatsku stanicu, može da dođe do pojave sporadičnih oblika raka, a ukoliko je promjena nastupila u spolnim stanicama, onda se taj mutirani gen prenosi na sljedeće generacije i može da dođe do pojave sindroma obiteljskog raka. U pojedinim obiteljima rak se pojavljuje češće nego što je to uobičajeno. Najbolje proučen slučaj obiteljskog raka je tzv. nasljedni nepolipozni karcinom debelog crijeva ili sindrom Lynch. Ovaj sindrom se dijeli na Lynch-1 i to su one obitelji čiji članovi obolijevaju isključivo od raka debelog crijeva i Lynch-2, gdje se osim raka debelog crijeva u obitelji često javljaju i maligni tumori želuca, gušterače, mokraćnog mjehura, žučnih vodova, jajnika i endometrija. Nedavno je otkriveno da su za nastanak ovog sindroma odgovorne mutacije na jednom od četiri gena koji učestvuju u popravci krivo sparenih baza u DNA. Kako produkti ovih gena (enzimi) zajedno učestvuju u popravci oštećene DNA, mutacija bilo kojeg od njih onemogućava njen popravak, što otvara mogućnost daljnjih oštećenja i u konačnici može da dovede do pojave raka.

Karcinom kod ovih osoba javlja se u ranijoj životnoj dobi (prosjek 40-50 godina), barem tri člana uže obitelji također su imali ili boluje od raka, rak kod ovih bolesnika je maligniji i kod velikog broja izliječenih u periodu od 10 godina dolazi do pojave novog primarnog karcinoma. Već činjenica da je u jednoj obitelji više članova oboljelo od raka, ukazuje na mogućnost postojanja sindroma obiteljskog raka, ali jedini siguran način da se odredi prisustvo ovog sindroma je molekularna dijagnostika.

Pored gena zaduženih za popravak DNA, još dvije velike skupine staničnih gena imaju ključnu ulogu u nastanku raka. To su stanični onkogeni (proto-onkogeni) i tumor-supresorski geni (antionkogeni). Proto-onkogeni se nalaze u svima stanicama i njihovi produkti (proteini) iznimno su važni za rast i diferencijaciju stanica. Tumor-supresorski geni imaju potpuno obrnutu ulogu. Oni inhibiraju stanični rast i učestvuju u kontroli

staničnog ciklusa. Kako je jedna od osnovnih karakteristika raka nekontroliran rast i produkcija nefunkcionalnih stanica, jasno je da poremećaj ravnoteže staničnih onkogenih i tumor-supresorskih gena može da dovede do pojave malignih oboljenja.

Ukoliko je neki od tumor-supresorskih gena mutirao, prestaje njegova kontrola staničnog onkogenih i otvara se mogućnost za nastanak raka. Tumor-supresorski geni štite stanicu na različite načine. Tako na primjer gen p53, svojim proteinskim produktima djeluje dvojako. U prvom slučaju, kad je stanica u fazi diobe, zaustavlja stanični ciklus i daje više vremena za popravak oštećene DNA, a u drugom slučaju, ako popravak nije uspio, pokreće mehanizme koji izazivaju samouništenje stanice (programirana stanična smrt ili apoptoza). Na ovaj način se iz organizma uklanjaju potencijalno maligne stanice. Naslijeđene mutacije gena p53 odgovorne su za niz ljudskih tumora kao što su tumori mozga, pluća, dojke, debelog crijeva, kao i malignih bolesti krvotvornog sustava (limfomi i leukemije).

### ***Apoptoza ili programirana stanična smrt***

Danas se zna da je p53 jedan od najvažnijih tumor-supresorskih gena i da su njegove mutacije u stanicama odgovorne za preko 50% svih novonastalih slučajeva raka.

Mutacija jednog drugog tumor supresorskog gena (APC-gen) uzrokuje, jedan drugi oblik nasljednog raka debelog crijeva nazvan obiteljska adenomatozna polipoza. U ovih osoba u ranoj životnoj dobi u debelom crijevu pojavljuju se na stotine polipa, od kojih će neki vremenom postati zloćudni tumori. Poznata je i sklonost pojedinih obitelji raku prostate, čiji muški članovi imaju tri puta veći rizik obolijevanja od pripadnika opće populacije. Mutacije jednog od dva tumor-supresorska gena (BRCA1 i BRCA2) izazivaju nasljedni rak dojke i jajnika. Proteini ovih gena učestvuju u kontroli staničnog ciklusa. Na nasljedni rak dojke otpada oko 10% svih slučajeva ove bolesti.

Razvoj molekularne biologije tumora doveo je do otkrića mnogih gena čije mutacije, ako se prenesu na potomstvo povećavaju sklonost ka pojedinim oblicima raka. Zato je od velike važnosti prepoznati osobe sa nasljednom sklonošću i uključiti ih u program redovnih kontrola. Rano otkrivanje raka, je najvažnija pretpostavka njegovog izlječenja. Dok je rak lokaliziran procent njegovog izlječenja je dosta velik, ali ako neometano raste, infiltrira tkivo i metastazira, šanse za izlječenje se bitno smanjuju. Mjere prevencije, osim redovitih liječničkih pregleda i samo pregleda, podrazumijevaju i promjene u načinu ishrane. Smatra se da 60 – 80% svih malignih tumora nastaje zbog nepravilne ishrane i zdrava ishrana je od velike važnosti za osobe koje imaju obiteljsku sklonost malignim tumorima, ali i za ostale, jer u budućnosti se očekuje sve više obitelji koje će biti sklone obolijevanju od pojedinih oblika raka. To je zbog toga što se danas susrećemo sa velikim brojem kemikalija koje uzimamo hranom, udišemo zrakom, ili smo njima profesionalno izloženi. Ove kemikalije mogu izazvati genetske promjene ne samo u našim somatskim stanicama, nego i u spolnim. Samim tim prenosimo te genetske promjene na potomstvo i lako se može desiti da naše potomstvo bude prva generacija nositelja sindroma obiteljskog raka.