

Nasleđivanje retkih bolesti

Dr Maja Stojiljković¹

Bolest koja se javlja kod najviše jedne od 2000 osoba, smatra se retkom bolešću. Retke bolesti su teške, vrlo često hronične i progresivne. Smatra se da preko 80% retkih bolesti ima *naslednu osnovu* i za njihov razvoj je po pravilu odgovoran samo jedan gen.

Da biste razumeli nasleđivanje retkih bolesti potrebno je razumeti osnovne karakteristike *naslednog materijala*. Ljudsko telo je sačinjeno od organa, organi od ćelija, a u svakoj ćeliji se nalazi nasledni materijal tj. 46 hromozoma koji nose kompletno uputstvo o rastu i razvoju čitavog tela. Muškarci nose 22 para autozomnih hromozoma, jedan X i jedan Y hromozom, a žene uz 22 para autozomnih hromozoma imaju i par X hromozoma. Dakle, muškarci i žene se međusobno razlikuju po prisustvu X i Y hromozoma koji se nazivaju jednim imenom polni hromozomi. Hromozom nije ništa drugo do molekula DNK koji je savijen na specifičan način. Kada se kaže gen, misli se na deo hromozoma, odnosno deo molekula DNK, koji vrši određenu funkciju u rastu i razvoju tela. Polovina naslednog materijala nasleđena je od mame a polovina od tate, pa tako za svaki gen postoje dve kopije, jedna od svakog roditelja.

Ponekad postoji *promena u genu* koja onemogućava njegovo normalno funkcionisanje. Ukoliko gen usled postojanja promene ne daje telu ispravne informacije, dolazi do razvoja bolesti. Promenjeni gen je po pravilu nasleđen od roditelja, ne može se popraviti, takav ostaje čitavog života i može se preneti na potomstvo.

Prema načinu nasleđivanja, razlikuju se dominantne i recesivne bolesti. U slučaju *dominantne bolesti*, dovoljno je da postoji promena u jednoj kopiji gena da bi došlo do razvoja bolesti, iako je druga kopija gena normalna i funkcionalna. Međutim, ukoliko se promena dogodi u samo jednoj kopiji gena odgovornog za *recesivnu bolest*, a druga kopija je normalna, to po pravilu ne dovodi do pojave bolesti. Da bi došlo do ispoljavanja recesivne bolesti, neophodno je da obe kopije gena budu nefunkcionalne.

¹ Viši naučni saradnik, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Razliku između dominantnih i recesivnih bolesti je možda najlakše razumeti kada se posmatra prenošenje bolesti kroz generacije u okviru porodice. Ukoliko je jedan roditelj oboleo od dominantne bolesti, a drugi potpuno zdrav, njihova deca imaju 50% šanse da naslede bolest i 50% šanse da budu zdrava. U slučaju recesivnih bolesti, oba roditelja su zdrava, bez vidljivih simptoma bolesti, ali oba nose po jednu kopiju nefunkcionalnog gena. Verovatnoća je 25% da će dete naslediti dve nefunkcionalne kopije gena, po jednu od svakog roditelja, što će dovesti do razvoja bolesti. U 75% slučajeva, dete će biti zdravo - i to 25% će naslediti dve kopije funkcionalnog gena, dok će 50% će imati isti status kao roditelji i biti nosioci jedne kopije nefunkcionalnog gena. Drugim rečima, u slučaju recesivnog načina nasleđivanja, bolest ne može da se pojavi u svakoj generaciji, dok kod dominantnih bolesti postoji takva mogućnost.

Sem toga dominantne i recesivne bolesti se razlikuju ukoliko se gen koji uzrokuje bolest nalazi na autozomnim hromozomima ili na polnim hromozomima. Tako na primer, ukoliko se nefunkcionalni gen nalazi na **X hromozomu**, bolest se različito prenosi na potomstvo u zavisnosti da li se radi o dominantnom ili recesivnom nasleđivanju, da li nefunkcionalni gen nose mama ili tata i da li se prenosi na devojčicu ili dečaka. Zdrave žene nosioci nefunkcionalnog gena imaju verovatnoću 50% da dobiju bolesno dete. I to, ako dečak nasledi promenjeni gen od majke, biće bolestan, a ako ga nasledi devojčica biće zdravi nosilac, kao i majka. Muškarac koji ima X-vezanu recesivnu bolest uvek će preneti promenjeni gen na ćerku, a ona će biti zdravi nosilac. Međutim, ako muškarac ima X-vezanu dominantnu bolest, ćerka će mu biti bolesna. Muškarac ne može preneti promenjeni X-vezani gen na sina jer sinovi od očeva nasleđuju samo Y hromozom.

U nekim slučajevima dete može oboleti a da su oba roditelja zdrava i ne nose nefunkcionalne gene. U takvim slučajevima verovatno je promena tj. mutacija u genu prvi put nastala u trenutku kada je dete začeto. Takva nova promena se naziva "*de novo*" mutacija. Po pravilu, verovatnoća da zdravi roditelji ponovo dobiju bolesno dete je jako mala. Međutim, „*de novo*“ mutacija se dalje na potomstvo prenosi u skladu sa pravilima o nasleđivanju.

Osobe često osećaju krivicu zbog pojave nasledne bolesti u porodici. Važno je zapamtiti da niko nije odgovoran za to i da niko nije mogao uzrokovati da do bolesti dođe.

Genetičko testiranje

Ukoliko lekar sumnja da pacijent ima naslednu bolest, nakon potrebnih kliničkih i biohemijskih analiza potrebno je uradi **genetički test** (citogenetički ili molekularno-genetički) radi postavljanja finalne dijagnoze neophodne za pravilan i pravovremen odabir lečenja. Citogenetički test otkriva promene u broju hromozoma ili velike strukturne promene na hromozomima, a molekularno-genetički test je precizniji i ukazuje na promene u genima. Jedan isti genetički test, u zavisnosti od situacije u kojoj se obavlja, može da bude *dijagnostički* (otkrije uzrok postojećih simptoma bolesti), otkrije *status nosioca* nefunkcionalnog gena ili *prenatalni*. Kako bi se izvršio dijagnostički test kod pacijenta ili analizirao status nosioca kod članova pacijentove porodice, obično se koristi uzorak periferne venske krvi, dok se u slučaju prenatalnog genetičkog testa koriste ćelije nerođenog deteta iz materijala dobijenog amniocentezom ili prilikom biopsije horionskih ćupica.

Ukoliko na osnovu kliničkih simptoma, biohemijskih i drugih analiza postoji jasna sumnja na samo jedan gen, vrši se ciljani dijagnostički test. Važno je razgovarati sa lekarom o **preciznosti i obimu genetičkog testa** koji je potrebno obaviti jer se genetički testovi razlikuju. Informacije o vrsti genetičkih testova i njihovoj dostupnosti u zemlji i Evropi mogu se naći na sajtovima www.orpha.net i www.imgge.bg.ac.rs/sektor. Nekada se genetičkim testom identifikuju samo *najčešće promene* u određenom genu a nekada se analizira *ceo gen*. Međutim, u slučaju retkih bolesti, simptomi koje lekar prepozna kod pacijenta često ne ukazuju samo na jednu dijagnozu, te postoji sumnja na desetine različitih gena. U takvim kompleksnim slučajevima radi se analiza jednog po jednog gena, a primenom najsavremenijih molekularno-genetičkih metoda, može se analizirati *više gena istovremeno*. Upravo to je i razlog zašto je za obavljanje nekih genetičkih testova potrebno manje, a za neke više vremena. Rezultati genetičkog testa najčešće daju informaciju samo o bolesti za koju se test izvodi. Međutim, kada se istovremeno analizira više gena istovremeno, teorijski je moguće da jedan genetički test otkrije rezultate koji ukazuju i na druge bolesti ili stanja.

Rezultat genetičkog testa su **identifikovane promene koje narušavaju funkcionisanje gena** i dovode do razvoja simptoma bolesti - i to barem jedna promena kod dominantnih bolesti i barem dve kod recesivnih bolesti. Različite promene dovode do različitih posledica, odnosno do

manjeg ili većeg narušavanje rada gena, i u skladu sa tim do blažih ili težih simptoma bolesti. Takođe, u nekim slučajevima, moguće je detektovati promenu u genu koja je prethodno u literatura opisana kao promena koja ne dovodi do razvoja bolesti (benigna promena) ili promenu koja uopšte nije opisana u literaturi pa je njen efekat nepoznat. Zbog toga se rezultat molekularno-genetičkog testa uvek tumači u kontekstu simptoma bolesti. Ukoliko je kod pacijenta sa recesivnom bolešću detektovano više promena, uobičajeno je i poželjno analizirati roditelje kako bi se potvrdilo da su promene raspoređene tako da obe kopije gena kod pacijenta čine nefunkcionalnim. Ukoliko rezultat genetičkog testa potvrdi da osoba ima naslednu bolest, lekar ima zadatak da pruži informacije o kakvoj se bolesti radi, ima li raspoloživog leka ili tretmana, kakva je prognoza i kakve su opcije za planiranje potomstva.

Međutim, ukoliko nije primenjen genetički test odgovarajuće preciznosti i obima, moguće je da genetička promena koja je uzrok simptoma bolesti *ne bude identifikovana*. Razlog za to može biti ukoliko je rađen genetički test samo za najčešće mutacije u određenom genu, a pacijent baš u tom genu nosi neku retku promenu. Takođe, moguće je da pacijent nosi promenu (npr. veliku gensku deleciju) za čije otkrivanje je potreban drugačiji metodološki pristup od upotrebljenog. Ukoliko se usled simptoma bolesti može sumnjati na više različitih gena, odsustvo promene u jednom analiziranom genu treba da ukaže na potrebu za analizom srodnih gena. Treba reći da se tehnike koje se koriste za molekularno-genetičko testiranje, kao i naše znanje genetike retkih bolesti brzo usavršavaju i napreduju. Stoga čak i ako se mutacija ne može pronaći u datom trenutku, velika je šansa da će nove metode omogućiti pronalaženje u budućnosti.

Jedna od takvih metoda koja polako ulazi u dijagnostičku primenu je svakako *metoda sekvenciranja nove generacije* (eng. *Next Generation Sequencing*, skr. NGS). Primenom ove metode u dijagnostici retkih bolesti moguće je u toku samo jedne analize pretražiti sve klinički relevantne gene (skoro 5000). U analizi rezultata koja zatim usledi, identifikuju se one genetičke promene koje su uzročnici postojećih simptoma bolesti. Time se u velikoj meri štede materijalna sredstva, a vreme analize se skraćuje na manje od mesec dana. Iako je nauka vrtoglavo napredovala poslednjih godina, moguće je da u trenutku sprovođenja genetičkog testa nisu poznati svi geni koji se mogu povezati sa simptomima primećenim kod pacijenta. Naučna istraživanja koja će omogućiti precizniju dijagnostiku su u punom jeku i saznanja o povezanosti gena i simptoma bolesti se redovno opisuju u medicinskoj literaturi.



[Ovaj tekst je nastao uz pomoć Evropske unije.](#)

Sadržaj ovog teksta je isključiva odgovornost SUPRAM-a i ni na koji način ne predstavlja stavove Evropske unije.