

## Obiteljski rak dojke

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

**Firma „ Dren „ Žepče**

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

*Pojavu da više članova jedne obitelji oboli od raka liječnici nazivaju sindromom obiteljskog raka. Između 70 i 80% svih zloćudnih tumora dojke nastaje sporadično (ne nasljedno) kao posljedica dugotrajne izloženosti unutarnjim i vanjskim štetnim faktorima čije djelovanje uzrokuje promjene u ćelijskim strukturama dojke koje u konačnici dovode do pojave zloćudnog tumora. Oko 10% zloćudnih tumora dojke javlje se u okviru nasljednog raka, dok se u oko 20% posto slučajeva radi o obiteljskom raku dojke. I nasljedni i porodični rak dojke nastaje kao posljedica prenošenja mutiranih ( oštećenih ) gena na potomstvo, a razlika je u tome da se nasljedni rak javlja u mlađoj životnoj dobi, zahvaća obe dojke i nasljeđuje se autozomno dominantno što znači da će se u prosjeku javiti kod oko polovine potomak. Osim toga kod osoba kod kojih se rak javlja kao nasljedan postoji više genetskih promjena koje dovode do toga da se rak kod ovih osoba razvija ranije i čija je pojavnost gotovo 100%. Obiteljski rak javlja u srednjoj i starijoj dobi i razvija se tek onda kad i drugi zdravi gen doživi mutaciju.*

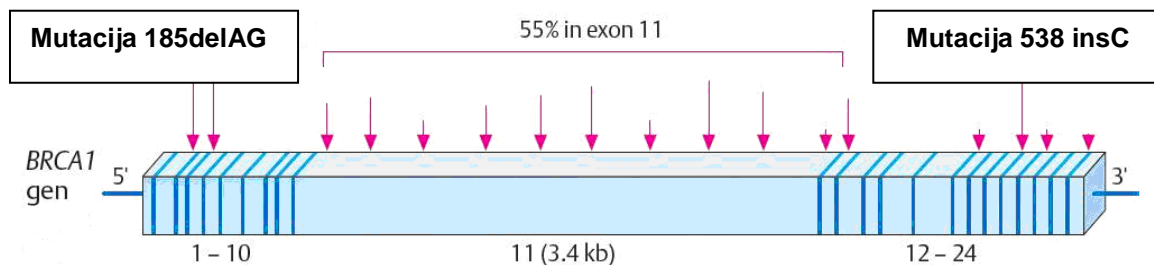
### **BRCA (engl. breast cancer ) geni**

Sa sigurnošću je utvrđeno da promjene ( greške ) na BRCA1 i BRCA2 genima doprinose nastanku raka dojke. Gen BRCA 1 nalazi se na 17. hromozomu, dok je gen BRCA 2 smješten na 13. hromozomu. Kao i svi drugi geni, i ova dva gena služe kao kalup na osnovu kojeg se formiraju odgovarajući proteini ( bjelančevine ). Ukoliko je došlo do neke promjene na kritičnim dijelovima gena neće se formirati funkcionalan protein i neće moći obavljati posao za koji je zadužen. Uloga proteina koje proizvode BRCA1 i BRCA2 geni je da kontolišu ćelijsku diobu i sazrijevanje, a učestvuju i u popravljanju oštećanja DNA koja dovode do lomova lanaca DNA. Kod osoba koje su nosioci oštećenja na ovim genima stvarat će se nefunkcionalni proteini koji neće biti ustanju da kontrolišu i usmjeravaju ćelijsko sazrijevanje, niti će moći da ispravljaju oštećenja za koja su zaduženi, čime njihova zaštitna uloga izostatje i otvara put za nastanak raka. U većine žena do promjena na ovim genima dolazi tokom života pod uticajem zračenjem ili djelovanjem štetnih faktora iz našeg okoliša i rak koji nastaje kod ovih žena zovemo sporadični ( nenasljedni ). Jedan manji broj žena promjene na ovim genima nasljeđuje od roditelja i tad govorimo o nasljednom ili obiteljskom raku. Treba reći da se ne radi o nasljeđivanju raka u pravom smislu, iako je ovaj termin često u upotrebi, nego o nasljednim sklonostima za dobijanje ove bolesti. Ako je neko nosioc grešaka na BRCA genima to ne znači da će dobiti rak, nego da i maju povećan rizik za nastanak ovog oboljenja. Svaki čovjek gene nasljeđuje u parovima, po jedan od svakog roditelja. To vrijedi i za BRCA gene. Ako je neka osoba naslijedila mutiran BRCA gen od recimo oca, a ispravan i funkcionalan BRCA gen od majke, prisustvo ovog ispravnog majčinog gena je dovoljno da je štiti od poremećaja koje mogu dovesti do raka. Vjerovatnost da će potomci ovih roditelja naslijediti mutirani BRCA gen iznosi 50%. Tek muacijom i ovog drugog gena u tokom života šanse za nastanak raka su višestruko povećane. Izloženost onečišćenima iz okoliša ( dioksini ), alkohol, rana prva menstruacija, kasna menopauza, nerađanje ili kasno rađanje prvog djeteta samo su neki od faktora rizika koji doprinose

razvoju raka dojke kod žena, a posebno kod onih koje imaju obiteljsku sklonost ka ovom oboljenju, odnosno one žene koje su nosioci grešaka na BRCA genima. Kako ovi geni, između ostalog, učestvuju i u popravkama oštećenja DNA koja nastaju kao posljedica zračenja, žene u čijoj obitelji se rak dojke češće pojavljuje posebno moraju paziti da se ne profesionalno ili na bilo koji drugi način ne izlažu radioaktivnosti.

### **BRCA geni kod Aškenazi židova**

BRCA1 je veliki gen i na njemu je do sada otkriveno oko 500 mutacija koje se mogu naći kod ljudi i koje se nasljeđuju. Treba napomenuti da sve mutacije ne ostavljaju podjednake posljedice na gene. Neke mutacije su potpuno nevažne za normalno funkcionisanje gena, dok druge bitno utiču na njegovu funkciju. Učestala pojava raka dojke i jajnika u žena Aškenazi židova duže vrijeme je pobuđivala pažnju znanstvenika. Radi se o zatvorenoj zajednici čiji se pripadnici žene i udaju isključivo između sebe. Do otkrića BRCA gena ( BRCA1 gen otkriven 1990.g, a BRCA2 gen 1994.g. ) tačan uzrok česte pojave raka dojke i jajnika u zajednici Aškenazi židova nije se znao.



**Slika 1 Dvije najčešće promjene u BRCA1 genu Aškenazi židova**

Danas se zna da je za ovako često pojavljivanje raka dojke i jajnika u ovoj zajednici odgovorne dvije mutacije na BRCA 1 genu koje onemogućuju njegovo normalno funkcionisanje. Kod Aškenazi židova postoje i druge bolesti koje se nasljeđuju. Tako je recimo Tay-Sachsova bolest česta u ovoj skupini. Radi se o oboljenju koje karakteriše nedostatak enzima koji razgrađuje neke masti i ovaj defekt ima za posledicu nagomilavanje masti u stanicama što uzrokuje oštećenje mozga i tešku mentalnu retardaciju. Bolest se nasljeđuje recesivno, što znači da oba roditelja treba da budu nosioci mutiranog gena da bi se bolest manifestovala i to kod oko 25% njihove djece. Procjenjuje se da u razvijenim zemljama jedna od 300 žena nosi mutiran jedan od BRCA gena. Češća je mutacija BRCA1 gena, mada je rizik za dobijanje raka podjednak bez obzira da li je mutacija prisutna na BRCA1 ili BRCA2 genu. U porodicama u kojima je dva ili više članova obolilo od raka dojke i/ili jajnika u prvom i drugom koljenu postoji mogućnost da se radi o obiteljskom raku, međutim jedini način da se utvrdi da li su članovi tih porodica doista nosioci oštećenih BRCA gena je genetsko testiranje. Ova testiranja se obavljaju u specijalizovanim centrima širom svijeta i predmet su velikih polemika. Dok jedni zagovaraju ove testove, drugi su energično protiv. Obzirom da se nedavno i u našem okruženju počelo sa genetskim testiranjima na BRCA gene, i zbog velikog interesa koji vlada za ove testove, o tome detaljno govorimo u tekstu „ **BRCA geni** „.