¹Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

²Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

³Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta "Dr Vukan Čupić", Beograd

⁴Centar za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, Beograd

ZNAČAJ GENETSKIH ČINILACA U NASTANKU I TOKU PLUĆNIH BOLESTI

GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF PULMONARY DISEASES

*Dragica Pešut^{1,2}, Ljudmila Nagorni Obradović^{1,2}, Dragana Jovanović^{1,2},
Branislava Milenković^{1,2}, Predrag Minić^{1,3}, Vesna Škodrić Trifunović^{1,2},
Sanja Radovanović², Milica Kontić², Svetlana Žunić^{1,4}, Marija Mitić-Milikić^{1,2}*

Sažetak

Godine 2013. navršeno je 50 godina od otkrića nedostatka α -1 antitripsina, koji je godinama, uz genetske promene u cističnoj fibrozi, otkrivene 1989. godine, bio jedini poznati genski uzrok plućnih bolesti. U međuvremenu su obavljena brojna istraživanja, posebno onih bolesti nepoznatog uzroka kao što je sarkoidoza, ali i onih poznatog infektivnog uzročnika kakva je tuberkuloza. Ispitivanja tuberkuloze su bila posebno složena, usmerena i na podložnost domaćina za bolest i genetiku *Mycobacterium tuberculosis* sa posebnom pažnjom usmerenom na mehanizam nastanka rezistencije bacila na lekove. Pored eksperimenata na životinjama početkom druge polovine 20. veka, potom, ispitivanja blizanaca, sistema tkivne kompatibilnosti, usledile su populaciono-genetičke i analize porodičnih stabala, pa bioloških markera kao što je sistem krvnih grupa ABO sistema i drugih. Dostupnost molekularnih tehnika omogućila je veliki napredak u oblasti genetike plućnih bolesti i sticanje novog znanja, uključujući i oblast epigenetike. Cilj ovog rada je da da pregled novih otkrića i ukaže na značaj savremenog pogleda na uticaj genetskih činilaca u nastanku, toku i prognozi najčešćih hroničnih nezaraznih i retkih bolesti pluća.

Ključne reči: genetika; karcinom pluća; hronična opstruktivna bolest pluća; bronhijalna astma; cistična fibroza; plućna hipertenzija; histiocitoza Langerhansovih ćelija; sindrim žutih noktiju; epigenetika; ljudska adaptabilnost

Summary

The year 2013 denoted the 50th anniversary of the discovery of α 1-antitrypsin deficiency. Apart from genetic changes in cystic fibrosis, discovered in 1989, the condition was the only recognized genetic disturbance in pulmonary diseases for years. In the meantime, many studies have been undertaken, especially in the diseases of unknown causes such as sarcoidosis, but also in those of well-known infectious cause like tuberculosis. Genetic studies in tuberculosis were especially complex and directed both towards host susceptibility and genetics of *Mycobacterium tuberculosis* with special reference to the mechanisms of drug resistance development. Apart from animal studies at the beginning of the second half of the 20th century, twins and major histocompatibility system studies, population-genetic and pedigree analysis were performed, then, biomarkers such as ABO system blood types analysis and many others. Availability of molecular techniques allowed great step forward and brought new knowledge on the genetics of pulmonary diseases, including epigenetics. The purpose of the review is to present new findings and highlight importance of current opinion on genetic factors influence in the development, course and prognosis of the most prevalent chronic non-infectious and rare pulmonary diseases.

Key words: genetics; lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; cystic fibrosis; arterial pulmonary hypertension; Langerhans-cell histiocytosis, yellow nail syndrome; epigenetics; human adaptability

Uvod

Genotip jedne osobe određuje normu i obim reakcije na različite uticaje iz spoljašnje sredine. Kako geni kodiraju proteine, svaka genetski uslovljena bolest posledica je izmenjenog proteina ili njegovog nedostatka. Ljudi normalno imaju dupli set hromozoma, pa, u ogromnoj većini slučajeva, disfunkciju jednog gena nadoknađuje njegov par sa drugog hromozoma, koji ima normalnu funkciju. Do nedostatka jednog proteina, poremećaja funkcije, odnosno, bolesti, dolazi onda kada je određen gen disfunkcionalan na oba hromozoma ili kad proizvod gena nedostaje ili, iz nekog razloga, ne obavlja svoju funkciju (1). Danas sve veći značaj dobija i razmatranje uticaja epigenetskih činilaca u nastanku bolesti (1-3).

Prošle 2013. godine proslavljeno je 50 godina od otkrića nedostatka α -1 antitripsina, koji je godinama, uz genetske promene u cističnoj fibrozi, bio jedini poznati genski uzrok plućnih bolesti. U međuvremenu su obavljena brojna istraživanja, posebno onih bolesti nepoznatog uzroka kao što je sarkoidoza (4,5), ali i onih poznatog infektivnog uzročnika kakva je tuberkuloza. Ispitivanja tuberkuloze su bila posebno složena, usmerena i na podložnost domaćina za bolest i genetiku *Mycobacterium tuberculosis* kao uzročnika bolesti sa posebnom pažnjom usmerenog na mehanizam nastanka rezistencije bacila na lekove. Pored eksperimenata na životinjama početkom druge polovine 20. veka, potom,

ispitivanja blizanaca, sistema tkivne kompatibilnosti, usledile su populaciono-genetičke analize i analize porodičnih stabala, pa bioloških markera kao što je sistem krvnih grupa ABO sistema i drugih (6,7). Dostupnost molekularnih tehnika omogućio je veliki napredak u oblasti genetike plućnih bolesti i sticanje novog znanja, uključujući i ono iz oblasti epigenetike (2,3). Cilj ovog rada je da da pregled novih otkrića i ukaže na značaj savremenog pogleda na uticaj genetskih činilaca u nastanku, toku i prognozi najčešćih hroničnih nezazaznih i retkih bolesti pluća.

Karcinom pluća

Medicinska genetika i citogenetika su nerazdvojni deo onkologije. Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u svetu (8). Pušenje se smatra najznačajnijim faktorom rizika za pojavu ove bolesti kod muškaraca ali ne i kod žena. Bazična, translaciona i klinička istraživanja tokom poslednjih godina dovela su do značajnih otkrića koja su uticala na promenu medicinskih stavova počevši od patogeneze, preko klasifikacije i dijagnostike pa sve do terapije ove bolesti (8-11).

Na osnovu istraživanja genetike karcinoma pluća postalo je jasno da nemikrocelularni karcinom (NSCLC – *eng.* non-small cell lung cancer) čine genetski različiti tumori, sa mutacijama od kojih zavisi reagovanje ovih tumora na terapiju. Ovaj tip karcinoma karakterišu pojedinačne mutacije, a samo u oko 2% se nađu istovremeno dve mutacije. Najbolje ispitane su mutacije receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR – *eng.* epidermal growth factor receptor) koje se javljaju u adenokarcinomu pluća (9,10). Kod pripadnika bele rase ova mutaci-

ja se javlja u oko 10%-15% slučajeva, a u azijskim populacijama u oko 30%. Pri tom, kod nepušača se mutacija nalazi u čak i do 60% obolelih. Genotip EGFR danas utiče na izbor terapije i ishod plućnog adenokarcinoma. Tako, sa uvođenjem biološke terapije, raste značaj histološkog i genetskog podtipa karcinoma pluća.

Testiranje na mutaciju EGFR kod bolesnika sa NSCLC-adenokarcinomom je važno jer ovi tumori sa mutacijom EGFR predstavljaju poseban biološki i terapijski entitet, koji ima bolju prognozu zahvaljujući boljem odgovoru ne samo na razvijenu ciljanu terapiju (inhibitore tirozin kinaze) već i na klasičnu hemoterapiju (11). Nove biološke agense za lečenje tipa NSCLC-adenokarcinoma sa pomenutom mutacijom karakteriše značajno veća efikasnost i manji neželjeni toksični efekti. Sve to učinilo je da se život ovih bolesnika više ne meri mesecima već godinama. Stoga se metode za otkrivanje mutacije EGFR sve više usavršavaju uporedo sa ispitivanjem koristi u odnosu na cenu testiranja (8, 10).

Do nedavno se smatralo da su za nastanak malignih tumora odgovorne isključivo promene nukleotidne – kodirajuće sekvence molekula DNK. Danas sa sigurnošću može da se tvrdi da se u molekularnoj osnovi maligne transformacije nalaze i genetske i epigenetske promene koje vode poremećaju regulacije ćelijskog rasta (2,3). Ovakve promene, kakva je hipermetilacija, funkcijski ekvivalentna mutacijama u kodirajućim sekvencama tumor-supresornog gena, detektovane su u DNK tumorskog tkiva, ali i perifernoj krvi ili delu tkiva još nezahvaćenim tumorom. One mogu da predstavljaju osetljiv marker maligne bolesti sa mogućnošću rane dijagnostike i utvrđivanju prognoze bolesti onkoloških bolesnika. Nedavno su objavljeni rezultati prvog epigenetskog ispitivanja NSCLC i u našoj zemlji, kojim je nađena hipermetilacija gena *RASSF1A*, *CDH13* i *DAPK* (3).

Hronična opstruktivna bolest pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je kompleksna plućna i multi-sistemska bolest koju odlikuje ireverzibilno ograničenje protoka vazduha, njegovo patološko permanentno za-državanje u distalnim partijama pluća i emfizem pluća (12). Ovu najšestice

progresivnu bolest karakteriše inflamacijski odgovor u plućima na štetne čestice ili gasove sa sistemskim posledicama. Egzacerbacije i komorbiditet doprinose težini bolesti (13). HOBP može da se spreči i leči a najznačajniji faktor rizika u nastanku bo-

lesti je pušenje. HOBP je danas među vodećim uzrocima morbiditeta u svetu. Očekuje se da 2020. godine HOBP bude treći uzrok mortaliteta i peti uzrok morbiditeta (14).

Fenotipovi HOBP

Još u 19. veku kliničari su odvajali dva tipa bolesti nazvana emfizemski (*eng.* "pink puffer"- više astenični bolesnik koji pri disanju pući usne i obično nema znake cijanoze) i bronhični tip (*eng.* "blue bloater"- plavicijanotični-podbuli „duvač“). Potreba za jedinstvenim dijagnostičkim i terapijskim procedurama ove, dugo smatrane ireverzibilne bolesti bez mogućnosti značajnog terapijskog efekta, potisnula je ideju o njenim različitim tipovima. Međutim, poslednjih 20-ak godina opet je poraslo je interesovanje za podelu bolesnika u podgrupe, koje se danas označavaju kao različiti fenotipovi. Oni kod HOBP mogu da se definišu kao jedna ili kombinacija karakteristika bolesti koje opisuju razlike između osoba sa HOBP, koje su značajno povezane sa ishodom, simptomima, egzacerbacijama, odgovorom na terapiju, brzinom progresije bolesti ili smrću. Diferenciranje fenotipova je važno da bi omo-

gućilo i unapredilo različite vidove prevencije i terapije HOBP.

Ispitivanje odnosa gena i markera inflamacije specifičnih za fenotipove HOBP danas je postalo značajnije nego otkrivanje potencijalno novih mehanizama bolesti. Tako je u toku ispitivanje fenotipova kroz brojne longitudinalne studije primenom više metoda (15,16). Do danas su izdvojeni sledeći potencijalni fenotipovi HOBP: i) fenotip sa brzim opadanjem plućne funkcije, ii) emfizemski tip, iii) fenotip sa čestim egzacerbacijama bolesti, iv) fenotip sa dominantnom sistemskom inflamacijom, v) oblici HOBP sa brojnim pridruženim bolestima i vi) HOBP sa brzim razvojem respiratorne insuficijencije. Kod jednog bolesnika može da bude prisutno više fenotipova.

Postoje mnoge dileme u pogledu terapijskih i prognostičkih elemenata

fenotipova HOBP. Nema još uvek jasnih parametara neophodnih za njihovo precizno odvajanje, odgovora na pitanja o prirodnom toku bolesti kod različitih fenotipova, odnosu fenotipova i različitih faktora rizika, životnog doba i pola, prevalenciji pojedinih fenotipova i koliko koji fenotip opterećuje društvo. Očekuje se da odgovore daju brojna molekularna, genetska i klinička ispitivanja, koja su u toku. Ono što danas znamo je da HOBP predstavlja sindrom koji čine različiti fenotipovi ili grupe bolesti i da spirometrijska klasifikacija nije dovoljna za njihovo definisanje. Savremene preporuke, osim spirometrijskih parametara, za procenu težine bolesti koriste i procenu simptoma i učestalost egzacerbacija. Međutim, ove varijable samo preciznije definišu bolest ali ne i fenotipove za čije definitivno utvrđivanje je potrebno dalje ispitivanje.

Genetski aspekt HOBP

HOBP nastaju izlaganjem genetski osetljivih osoba faktorima spoljašnje sredine. Pušenje cigareta je jedan od ovih poznatih faktora rizika, a uočeno je da se pušači razlikuju po riziku od nastanka bronhijalne opstrukcije. Istraživanja porodica obolelih od HOBP su ukazale da postoje genetski činioci koji predstavljaju rizik za pojavu ove bolesti.

Jedini dokazan genetski faktor za nastanak HOBP je težak deficit α -1 antitripsina, koji je prisutan u 1-2% obolelih od HOBP (17,18). Deficit α -1 antitripsina je genetski poremećaj

koji se nalazi kod jedne u 2000-5000 osoba. Klinički se manifestuje kao bolest jetre ili HOBP sa dominacijom rane pojave emfizema. α -1 antitripsin se proizvodi u jetri a njegova glavna uloga je u zaštiti pluća od proteolitičke dejstva neutrofilne elastaze. Najčešća mutacija koja izaziva deficit α -1 antitripsina nađena je na genu *SERPINA 1* i uzrok je povećanja učestalosti alela Z (17). Dok kod zdravih osoba postoji ravnoteža proteaza – antiproteaza, kod osoba sa genskom mutacijom dolazi do poremećaja ove ravnoteže u korist proteolitičnih enzima, koji dovode do destrukcije

plućnih struktura i do razvoja panacinuznog emfizema. Savremena saznanja o ovom genskom aspektu HOBP pomogla su kliničarima u lečenju. Supstitucionna terapija α -1 antitripsina pokazala je dobre rezultate u pogledu smanjenja progresije bolesti i usporavanja smanjenja vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) kod bolesnika sa emfizemom (19). Ispitujući pojavu teškog oblika rano nastale HOBP, posmatrajući različite faktore rizika kao što su pol, faktori nasleđeni od majke i drugi, multicentrična epidemiološka genetska stu-

dija je pokazala da izlaganje duvan-
skom dimu nije primarni faktor rizika
za pojavu bolesti. Ovo je uticalo na
intenziviranje genetskih istraživanja
u HOBP. Kumulativna meta-analiza
108 studija o genskom aspektu HOBP
je pokazala među 27 genskih varija-
cija značajnu povezanost sa HOBP
sledeće četiri mutacije označene kao
GSTM1; *rs,800₄₇₀* u *TGB₁*; *rs,8006₂₉* u
TNF; *rs,1799₈* u *SOD₃* (20).

Istraživanje 100 pojedinačnih nukle-
otidnih polimorfizama u porodicama
obolelih od HOBP otkrilo je varijaciju
u genskim segmentima *CHRNA 3/5*
kao i lokusu *HHIP* hromozoma broj
4. Osobe sa promenama na segmen-
tima *CHRNA 3/5* imaju za 12.2% veći
rizik za nastanak HOBP u odnosu na
opštu populaciju, a iste promene su
uočene i kod obolelih sa karcino-
mom pluća. Ovaj nalaz genetskih va-

riacija je nezavisan faktor rizika za
HOBP u odnosu na pušenje cigareta
(21). Takođe su dokazane i varijacije
u lokusu *4q22* gena *FAM13 A* (22,23).
Ovo saznanje bi moglo da doprinese
razvoju novog terapijskog pristupa u
HOBP ali i objašnjenju nekih poveza-
nosti HOBP i karcinoma pluća.

Bronhijalna astma

Ovaj hronični inflamtni sindrom
koji zahvata disajne puteve može da
bude različite etiologije a klinički se
karakterise obično reverzibilnim epi-
zodama opstrukcije protoku vazdu-
ha kroz disajne cevi i bronhijalnom
hiperreaktivnošću. Astmu odlikuje
heterogeni fenotip koji nastaje kao
rezultat brojnih različitih genetskih
uticaja i uticaja spoljašnje sredine
(24). Od astme boluje 300 miliona
ljudi u svetu a 10% obolelih odraslih
ima težu kliničku formu (25). Kod ve-
ćine bolesnika astma se ispolji rano u
životu pa je definisanje fenotipa ast-
me u ovom uzrastu teško, jer pred-
školska deca često imaju respiratorne
simptome nalik astmi. Klinički oblici
astme variraju od lakših do veoma
ozbiljnih koji ugrožavaju život. Iako u
mnogim zemljama, zahvaljujući do-
stupnosti savremene terapije, dolazi
do smanjenja mortaliteta ove bolesti,
pojava teških kliničkih oblika astme
sa letalnim ishodom kod određenih
osoba i dalje predstavlja ozbiljan pro-
blem u kliničkoj praksi (22-24). Epide-
miološke studije su pokazale razliku
u riziku od smrtnog ishoda od astme
u odnosu na rasu i starost: mlađe ži-
votno doba nosi veći rizik a pripad-
nost beloj rasi manji, a nove studije
daju dokaze o genetskoj osnovi ove
sklonosti (25-27).

Posebno značajno polje istraživanja
genetske predispozicije za astmu
predstavlja alergijska astma. Alergij-
ske bolesti su složene bolesti izazva-
ne kombinacijom genetskih i faktora
spoljne sredine. U kliničkoj praksi se
pri uzimanju anamneze uvek obra-
ćala pažnja eventualnom postojanju
slučajeva obolelih od astme u poro-
dici, jer epidemiološke studije dugo
ukazuju na takvu povezanost (29).
Do danas su sprovedena brojna ge-
netska istraživanja radi utvrđivanja
uticaja naslednih komponenti ove
bolesti. Analiza porodičnih stabla
pokazala je da alergijske bolesti i
alergijska bronhijalna astma imaju
jasno merljivu naslednu osnovu (29).
Napredak u genetici je omogućio
sprovođenje studija celog genoma
(GWAS – *eng.* genome-wide associ-
ation study) čime je ostvarljivije da
se, eventualno, identifikuje lokus
osetljivosti za jednu multifaktorijal-
nu bolest kakva je astma. Kandidati
gena koji imaju ulogu u patogenezi
alergijskih bolesti (za astmu ih je do
danas otkriveno 200) u osetljivim lo-
kusima ukazuju na ulogu epitela kao
barijere, urođeni/stečeni imunitet,
interleukin-1 i njegovu signalizaciju,
regulatorne T ćelije, kao i na značaj
vitamina D (32). Zanimljivo je da se
regioni osetljivih lokusa receptora
za IL-1 (*IL1RL1*), HLA, *IL13* i *C11orf30*,
preklapaju sa lokusima atopijskog

dermatitisa i astme, odnosno, alergij-
skog rinitisa.

Statističkom analizom latentne kla-
se potvrđeno je postojanje fenotipa
prolaznog i perzistentnog šištanja
(*eng.* - wheezing). Identifikovan je nov
fenotip *wheezing*-a u srednjem život-
nom dobu koji je snažno povezan
sa atopijom i astmom u uzrastu od
8 godina. Međutim, nijedna studija
preseka niti longitudinalna studija,
kojom su ispitivana deca sa respira-
tornim simptomima u detinjstvu, nije
uspela da predvidi ispoljavanje ast-
me kasnije u životu. Analizom čita-
vog genoma, identifikovani su lokusi
na hromozomu 17k12-21 (*ORMDL3* i
GSDMB) kao faktori rizika za pojavu
astme u detinjstvu. Ovi lokusi nisu
povezani sa atopijom i astmom u od-
raslom životnom dobu. Izgleda da
i ostali otkriveni lokusi povećavaju
rizik za nastanak astme i kod dece i
kod odraslih dok postojanje gena za
atopiju ne objašnjava nastanak ast-
me u detinjstvu.

Bolje poznavanje genetskih činilaca za
nastanak astme bi moglo da pobolj-
ša lečenje ovih bolesnika i unapredi
mere prevencije. U skladu sa ovim su
i doprinosi u oblasti farmakokinetike
i otkriće dve varijante u genu *GLCCI1*
povezane sa odgovorom na inhalaci-
one kortikosteride u astmi (33).

Cistična fibroza

Cistična fibroza je monogenska bolest koja se nasleđuje autozomno recesivno a javlja pretežno kod osoba bele rase. U Evropi se približno jedno od 2000-4000 novorođene dece rađa sa ovom bolešću, a u našoj zemlji se incidencija procenjuje na 1:3500 (34). Da bi se manifestovala, bolesnik mora da nasledi defektne alele gena od oba roditelja za protein koji je označen sa CFTR (eng. cystic fibrosis transmembrane regulator), transmembranski kanal smešten u apikalnoj membrani epitelnih ćelija koji ima ulogu u transportu jona hlorida i bikarbonata (35).

Gen za CFTR se nalazi na dugom kraju sedmog hromozoma na poziciji q31.2. Do danas je nađeno više od

1900 varijacija u sekvenci gena CFTR od kojih samo 20 ima učestalost veću od 0,1%. Najčešća od njih je mutacija F508del sa frekvencijom alela oko 90% (36). Sve mutacije uglavnom mogu da se svrstaju u jednu od šest klasa mutacija. Disfunkcija CFTR ima za posledicu poremećaj ravnoteže u epitelnoj sekreciji više organa i organskih sistema – gastrointestinalnog, egzokrinog pankreasa, jetre i respiratornog sistema. Ipak, najznačajnije su poznate manifestacije bolesti vezane za respiratorni sistem.

U prvoj polovini 20. veka, 70% dece obolele od cistične fibroze umiralo je u prvoj godini života da bi već krajem veka prosečno preživljavanje u nekim zemljama bilo 30 godina (37,38). Danas, kada sve veći broj obolelih do-

življava odraslo doba, raste interesovanje za istraživanjima svih aspekata cistične fibroze a posebno za terapiju. Još od otkrića gena za cističnu fibrozu 1989. godine, istraživanja su imala za cilj da omoguće lečenje kojim bi se modifikovao osnovni poremećaj u ovoj bolesti (35). Istraživana je i razvijana genska terapija i mali molekuli za korekciju poremećaja jonskog transporta. Jedan od takvih modulatora, potencijator CFTR, skoro je registrovan za kliničku primenu kod bolesnika koji bar na jednom alelu imaju tzv. besmisleni (eng. missense) mutaciju G551D. Proizvodnja ovog leka je odličan primer korišćenja farmakogenetike u personalizovanoj medicini.

Arterijska plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija se definiše kao porast srednjeg pritiska u *a. pulmonalis* na ≥ 25 mmHg određenog u mirovanju kateterizacijom desnog srca (39). Plućna arterijska hipertenzija (PAH) je retka. Javlja se sa prevalencijom od 15-50 na milion stanovnika u zapadnoj Evropi, pri čemu je prevalencija idiopatske PAH u francuskom registru 6/milion stanovnika, a incidencija 2/milion. Pre ere savremenih terapijskih sredstava, prosečno preživljavanje obolelih od idiopatske PAH bilo je 2,8 godina (40).

Prema patološkim, patofiziološkim i terapijskim osobenostima, PAH se danas klasifikuje u pet grupa, u kojima svi entiteti, nezavisno od etiologije, imaju jedinstvene poznate patološke odlike. U okviru nove kliničke

klasifikacije, u prvu grupu su svrstani PAH koja odgovara idiopatskoj, naslednoj i pridruženoj prekapilarnoj plućnoj hipertenziji: nasledne forme PAH obuhvataju klinički sporadičnu idiopatsku PAH sa mutacijama germinativnih ćelija i klinički ispoljene slučajeve u okviru porodice sa ili bez identifikovane mutacije (preko 100 opisanih porodica). U skladu sa tim, prethodni naziv porodična (eng - *familial*) PAH zamenjen je nazivom nasledna (eng - *heritable*) PAH zbog specifičnih genskih mutacija koje su otkrivene u sporadičnim slučajevima bez pozitivne porodične anamneze za PAH (41).

Dosadašnja istraživanja su pokazala značajnu povezanost PAH sa mutacijama na dva gena. Prvi je gen *BMPR2*

(eng – *bone morphogenetic protein receptor type 2*) a drugi iz porodice receptora *TGF- β* , *ALK1* (42) Identifikovano je više od 45 različitih mutacija *BMPR2*. Zbog nepotpune penetracije i pojave genetičke anticipacije, verovatno je da su za ispoljavanje PAH mutacije gena *BMPR2* neophodne, ali da same nisu dovoljne za pojavu bolesti (41,43). Segregaciona analiza je pokazala autozomno-dominantno nasleđivanje, pri čemu se bolest klinički ispoljava kod 10-20% nosilaca određene mutacije. Kao posledica anticipacije, u svakoj sledećoj generaciji bolest se javlja u mlađem životnom dobu i težoj kliničkoj formi (41). Nasledna PAH može da se ispolji u detinjstvu, kao i u odraslom dobu, a najčešće sredinom četvrte decenije.

Retke bolesti pluća

Histiocitoza Langerhansovih ćelija (eng. Langerhans cell histiocytosis - LCH) je bolest nepoznate etiologije, koja se javlja u 1-2 slučaja/milion stanovnika (44). Karakteriše se klonском proliferacijom i nenormalnom akumulacijom dendritičnih LC - u

lokalizovanoj formi (zahvaćen jedan sistem organa) koju organizam može da ograniči ili u vidu multisitemske bolesti, u kojoj jedna trećina bolesnika razvija poremećaj funkcije organa sa lošom prognozom (44-46)). Genetske alteracije na ćelijskom nivou

mogu da oštete mehanizme koji kontrolišu proliferaciju i apoptozu LC. Zahvaljujući savremenim tehnikama molekularne genetike, LCH je u fokusu istraživanja. Ispitivana je ekspresija i funkcijski značaj gena LC ćelija, ali su retko ispitivani geni koji su uklju-

čeni u ćelijski ciklus LC kao što su *p53*, *MDM2*, *p16*, *p21*, *ki-67* i *Bcl-2* (47). Još uvek nije sasvim jasna ekspresija ovih gena i njihov klinički značaj u LCH. Nedavno je objavljen prvi slučaj koji pokazuje povezanost između LCH i limfoproliferativne bolesti vezane za hromozom X (48). Analiza sekvence *SH2D1A* na mutacije koje dovode do disfunkcije T limfocita otkrila je zamenu CT na nukleotidu 462. Najnovije studije dovode u vezu ulogu *p53* i vaskularnog endotelnog faktora rasta (eng. vascular endothelial growth factor – VEGF) i patogenezu LCH.

Sindrom žutih noktiju (eng. yellow nail syndrome) karakterišu žuti ili zelenkasti distrofični nokti, koji su hiperkonveksni usled longitudinalne ili transverzalne zakrivljenosti, limfedem i poremećaji respiratornog sistema od kojih su najčešći bronhiektazije, a retko pleuralni izliv i/ili rinosinuzitis (49). Do danas nema jasnih dokaza da bi sindrom žutih noktiju bio genetski uslovljen. Međutim, činjenica da postoji neravnomerna distribucija prema polu, tj. da žene češće obolevaju, može da bude naznaka uticaja genetskih činilaca u

njegovom ispoljavanju. Osim toga, opisani su slučajevi porodične pojave ovog sindroma, njegova kongenitalna pojava, kao i udruženost sa malignitetom i sistemskim bolestima vezivnog tkiva. Ovo ukazuje na polja u kojima je potrebno dodatno ispitivanje ovih povezanosti, koje mogu da doprinesu boljem razumevanju etiopatogeneze poremećaja. Savremena genetska ispitivanja se primenjuju i kod alveolarne proteinoze i drugih retkih bolesti pluća nepoznate etiologije.

Perspektiva i značaj budućih istraživanja

Na početku 21. veka, medicinska genetika postaje preventivna medicina budućnosti. Kod bolesti sa jasno poznatim genetskim poremećajem, ona omogućuje dijagnostički i personalizovani terapijski pristup. Kod bolesti nepoznate etiologije, naročito multifaktorijskih, i pored brojnih nastojanja, molekularna genetika nije donela jasan odgovor o jednom genu ili genima koji bi bili odgovorni za pojavu bolesti. Ovaj problem postaje značajan kada se pred lekare postavlja zadatak da brinu o ljudima naizgled dobrog zdravlja koji, možda, imaju genetske predispozicije da tek kasnije obole, katkad i od veoma teških bolesti. Problem kompleksnih bolesti nepoznate etiologije ne može da se reši samo pristupom pojedinačnom bolesniku, već analizom koja obuhvata i njegovu porodicu, okolinu, čitavu populaciju i ljudsku naseobinu. Nameće se potreba za daljim usavršavanjem i primenom

kvantitativno-genetičkog pristupa u hroničnim plućnim bolestima, koji je neophodan i komplementaran svim drugim pristupima koji se danas primenjuju (6).

Istraživanja u polju genetike plućnih bolesti donela su veliki napredak tokom poslednje decenije. Razumevanje genetskih karakteristika karcinoma pluća imalo je za posledicu novu klasifikaciju NSCLC, drugačiju citološku i histološku dijagnostiku adenokarcinoma i uvođenje obaveznih genetskih analiza u kliničkoj praksi za pojedine podtipove. Sa druge strane, zahvaljujući epigenetskim istraživanjima, znamo da utvrđivanje genetskog profila osoba sa povećanim rizikom za nastanak tumora pluća može da pomogne u sagledavanju biološke osnove tumorigeneze ali i doprinese prevenciji i lečenju ove bolesti. I pored brojnih istraživanja i rezultata, nastojanje da se u drugim

hroničnim nezaraznim bolestima pluća otkrije jedan gen ili geni koji bi bili odgovorni za pojavu bolesti nisu doveli do rezultata. Razlog za ovo je, najverovatnije, činjenica da se u nastanku bronhijalne astme, hronične opstruktivne bolesti pluća, sa izuzetkom retke pojave deficita α -1 antitripsina, sarkoidoze i nekih retkih bolesti pluća, ne radi o jednom odgovornom genu ili genima već, verovatnije, o pleiotropnom efektu nekoliko (ili više) gena u nastanku bolesti. Neophodna su nova istraživanja, koja bi uzela u obzir kompleksnu prirodu hroničnih plućnih bolesti kao posledice izmenjene genetičko-fiziološke homeostaze organizma i njegove norme reakcije koje utiču na smanjenu adaptabilnost individue na dejstvo činilaca spoljašnje sredine koja vodi u bolest (6,7). U tom smislu se očekuje dragocen doprinos novih istraživanja adaptivnih svojstava organizma (50).

Zaključak

Savremeni brzi razvoj genetike neprekidno daje nove rezultate izučavanja etiologije mnogih bolesti, čak i onih za čiju se etiologiju do skoro smatralo da se na skali nasleđe – spoljašnji faktori nalaze znatno bliže ovom drugom uticajnom delu spektra. Dalje usavršavanje populaciono-genetičkog pristupa u proučavanju etiologije bolesti, naročito onih ne-

poznatog uzroka, obogaćeno uključivanjem u istraživanje i bioloških markera, moglo bi da doprinese primarnoj i sekundarnoj prevenciji bolesti. Iz ovoga bi proistekla mogućnost novih pogleda na etiopatogenezu i specijalnog informisanja pojedinih osoba u smislu izbegavanja štetnih egzogenih faktora i selekcionisani pristup u ranom otkrivanju bolesti.

Napomena

Rad je podržan od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije ugovorom br. 175095, 2011-2014. Rad je usmeno izložen na mini simpozijumu Značaj genetskih činilaca u ispoljavanju i toku plućnih bolesti, na 42. simpozijumu Stremljenja i novine u medicini, Medicinski fakultet u Beogradu, 13.12.2013. godine.

Literatura

- Zissel, G. (2011) Genetics. In: Palange, P., Simonds, A. Respiratory Medicine ERS Handbook. Sheffield: European Respiratory Society, 2-6.
- Nelson, H.H., Marsit, C.J., Christensen, B.C., Houseman, E.A., Kontic, M., Wiemels, J.L., et al. (2012) Key epigenetic changes associated with lung cancer development: results from dense methylation array profiling. *Epigenetics*; 7(6):559-566.
- Kontic, M., Stojic, J., Jovanovic, D., Bunjevacki, V., Ognjanovic, S., Kuriger, J., et al. (2012) Aberrant promoter methylation of CDH13 and MGMT genes is associated with clinicopathologic characteristics of primary non-small cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer*; 13(14):297-303. doi: 10.1016/j.clcc.2011.11.003.
- du Bois, R.M., Beirne, P.A., Anevclavis, S.E. (2005) Genetics. *Eur Respir Mon*, 32, 64-81.
- Radenović-Petković, T., Pejčić, T., Ristić, L., Nastasijević-Borovac, D., Radović, M., Đorđević, S. (2013) Genetika sarkoidoze. *Med Pregl*; 66 (Suppl 1): 7-11.
- Marinković, D., Cvjetičanin, S. (2013) Anthropogenetic homozygosity and adaptive variability: HRC-test in studies of human populations. Belgrade: SASA, Department of Chemical and Biological Sciences.
- Pesut, D.P., Marinkovic, D.M. (2009) Lung cancer and pulmonary tuberculosis – a comparative population-genetic study. *Balk J Med Genet*; 12(2):45-52.
- Adamson, R.T. (2013) Biomarkers and molecular profiling in non-small cell lung cancer: an expanding role and its managed care implications. *Am J Manag Care*; 19(19Suppl):s398-404.
- Chen, Y.M. (2013) Update of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *J Chin Med Assoc*; 76(5):249-257.
- Er, T.K., Lin, C.W., Liu, T.C., Chen, C.C., Wang, L.H., Hsieh, L.L., et al. (2014) Increase EGFR mutation detection rate in lung adenocarcinoma by real-time PCR screening followed by direct sequencing. *Diagn Mol Pathol*; [Epub ahead of print]
- Gridelli, C., de Marinis, F., Cappuzzo, F., Di Maio, M., Hirsch, F.R., Mok, T., et al. (2013) Treatment of advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or ALK gene rearrangement: results of an international expert panel meeting of the Italian association of thoracic oncology. *Clin Lung Cancer* [Epub ahead of print]
- Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M., Jenkins, C.R., Hurd, S.S. (2001) GOLD Scientific Committee: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: 12561276.
- Nagorni-Obradović, Lj., Pešut, D. (2012) Akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Stanković I. Urednik. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Niš; 57-63.
- Murray, C.J.L., Lopez, A.D. (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*; 349: 1498-1504.
- Weatherall, M., Shirtcliffe, P., Travers, J., Beasley, R. (2010) Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2010; 36:472-474.
- Kitaguchi, Y. (2006) Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med*; 1742-1752.
- Stoller, J.K., Aboussouan, L.S. (2005) Alpha 1- antitrypsin deficiency. *Lancet*; 365(9478): 2225-2236.
- Topic, A., Stankovic, M., Divac-Rankov, A., Petrovic-Stanojevic, N., Mitic-Milicic, M., Nagorni-Obradovic, L., et al. (2012) Alpha-1-antitrypsin deficiency in Serbian adults with lung diseases. *Genet Test Mol Biomarkers*; 16(11):1282-6.
- Mordwinkin, N.M., et al. (2007) Aralast: an alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency. *Expert Opin Pharmacother*; 8(15): 2609-2614.
- Castaldi, P.J., et al. (2010) The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*; 19(3): 526-534.
- Pillai, S.G., Ge, D., Zhu, G., Kong, X., Shianna, K.V., Need, A.C., et al. (2009) A Genome-Wide Association Study in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Two Major susceptibility Loci. *PloS Genet*; 5(3): e 1000421
- Young, R.P., Hopkins, R.J., Hay, B.A., Whittington, C.F., Epton, M.J., Gamble, G.D. (2011) FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer – evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *Appl Clin Genet*; 4 1-10.
- Cho, M.H., Boutaoui, N., Klanderman, B.J., Sylvia, J.S., Ziniti, J.P., Hersh, C.P., et al. (2010) Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*; 42(3):200-202.
- Wenzel, S.E. (2012) Tissue-based and bronchoalveolar lavage-based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*; 32(3):401-411.
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R. (2007) Global Burden of Asthma. Wellington (New Zealand)-Southampton (United Kingdom): Global Initiative for Asthma. Available at <http://www.ginasthma.com/GinaBurdenReport2007.pdf>. Assessed January 24th 2014.
- Pešut, D.P., Bulajić, M.V., Nagorni-Obradović, Lj.M., Grgurević, A.D., Gledović, Z.B., Ponomarev, D.R., et al. (2011) Asthma mortality in Serbia – a 30-year analysis. *Respir Med*; 105 (Suppl 1): S51-S54.
- Milenković, B., Bošnjak-Petrović, V. (2007) Program samolečenja astme. *Srp Arh Celok Lek*; 135(3-4): 147-52.
- Janssen, L.J. (2009) Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? *Eur Respir J*; 33: 11-20.
- Teerlink, C.C., Hegewald, M.J., Cannon-Albright, L.A. (2007) A Genealogical Assessment of Heritable Predisposition to Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*; 176: 865-870.
- Tomic, V., Jankovic, S., Marinkovic, D. (1994) Genetic homozygosity and the occurrence of allergic bronchial asthma. *Genetika*; 26:51-56.
- Stunk, R.C. (1989) Identification of the fatality – prone subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 83:477-85.
- Vercelli, D. (2008) Advances in asthma and allergy genetics in 2007. *J Allergy Clin Immunol*; 122(2):267-271.
- Slager, R.E., Hawkins, G.A., Li, X., Postma, D.S., Meyers, D.A., Bleecker, E.R. (2012) Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med*; 33(3): 431-443.
- Korać, D. (1980) Medicinska genetika u kliničkoj praksi. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 45-50.
- Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B., Alon, N., Plavsic, N., Chou, J.L., et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*; 245:1066-1073.
- Zielinski, J. (2000) Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*; 67:117-133.
- Dodge, J.V., Morison, S., Lewis, P.A., et al. (1997) Incidence, population and survival of cystic fibrosis in the UK (1968-95). *Arch Dis Child*; 77:493-496.
- Anderson, D.K. (1938) Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J Dis Child*; 56:344-399.
- Galie, N., et al. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Respir J*; 34: 1219-1263.
- D'Alonzo, G.E., et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med*; 115:343-349.
- Farber, H.W., Loscalzo, J. (2004) Pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med*; 351:1655-1665.
- Deng, Z., Morse, J.H., Slager, S.L., et al. (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*; 67:737-44.
- Loscalzo, J. (2001) Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*; 345:367-71.
- Stockschlaeder, M., Sucker, C. (2006) Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol*; 76:363-368.
- Allen, T.C. (2008) Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases: a review. *Arch Pathol Lab Med*; 132(7):1171-81.
- Stjepanović, M.I., Pešut, D.P., Adžić, T.N., Rajčević, S.V. (2012) Advanced Langerhans Cell Histiocytosis – a case report of a rare disease. *HealthMed*; 6(4): 1459-1463.
- Kim, S.Y., Kim, H.J., Park, M.R., Koh, K.N., Im, H.J., Lee, C.H., et al. (2010) Role of p16 in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Korean J Hematol*; 45 (4): 247-52. Epub 2010 Dec 31.
- Zhang, X., Zhu, D., Lan, H., Yu, L., Peng, W., Mei, Y., et al. (2010) Langerhans cell histiocytosis, a new clinical phenotype of x-linked lymphoproliferative disease? *Eur J Med Genet*. [Epub ahead of print]
- Rajčević, S.V., Pešut, D.P., Stjepanović, M.I., Buha, I.B. (2012) Yellow nail syndrome: recurrent pleural effusion in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease. *HealthMed*; 6(2): 640-642.
- Zunic, S. (2013) Lupus erythematosus cell phenomenon in pediatric bronchoalveolar lavages: possible manifestation of early radioadaptive response in radiation induced alveolitis. *J Biol Regul Homeost Agents*; 27(2):389-398.