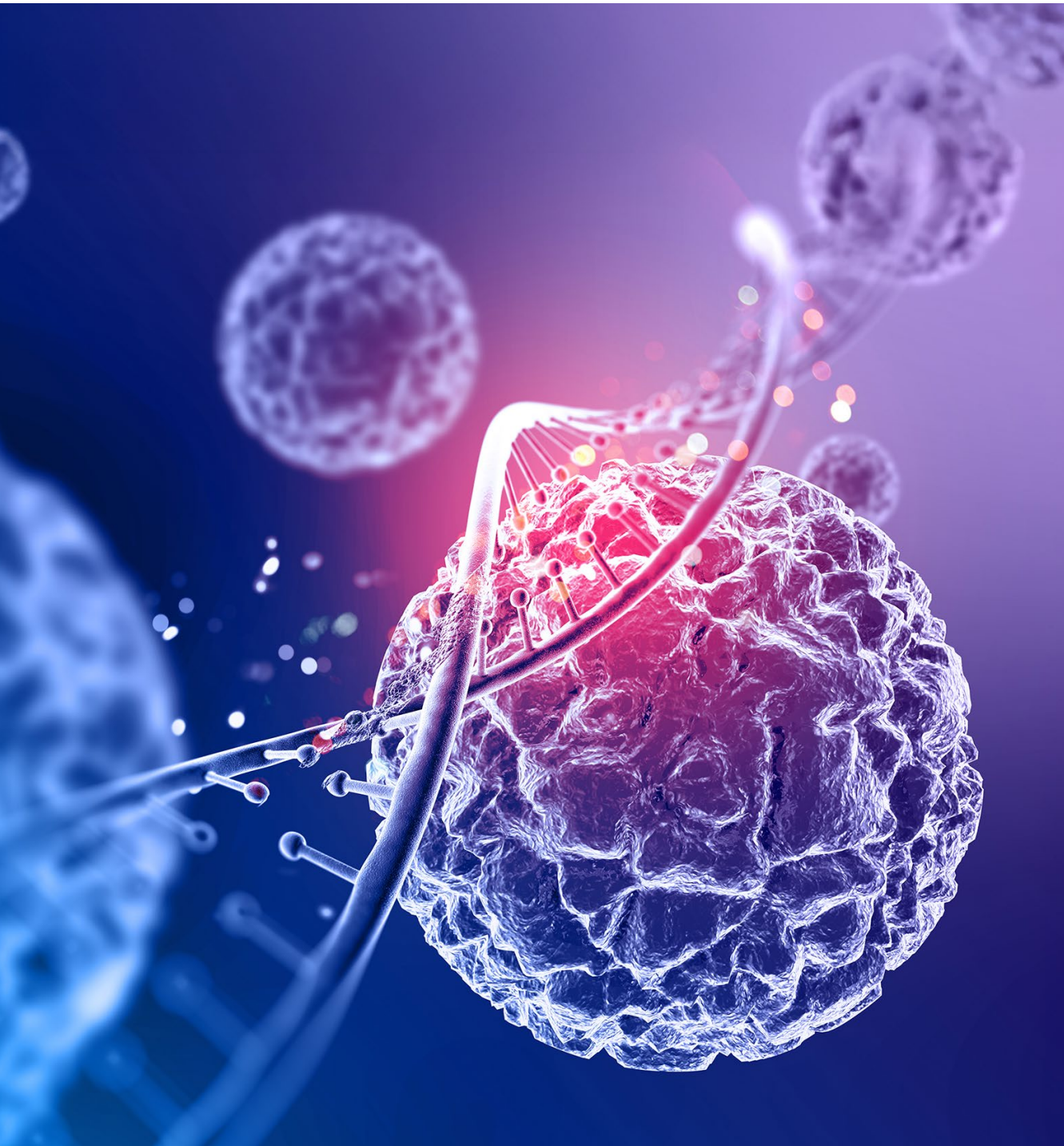
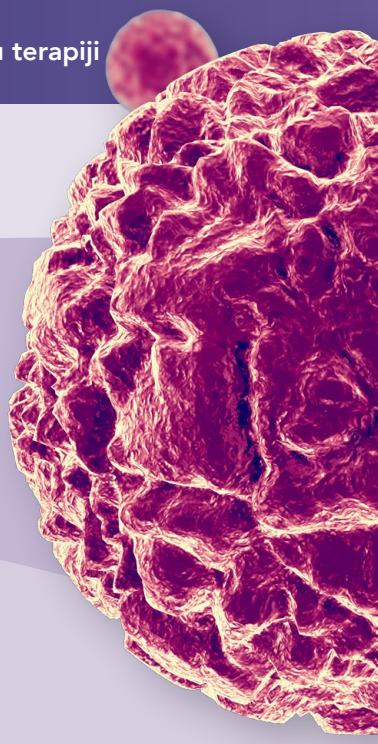
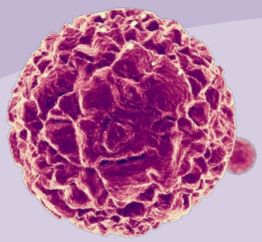
Novosti u istraživanjima biologije tumora i primjeni novih spoznaja u terapiji







Novosti u istraživanjima biologije tumora i primjeni novih spoznaja u terapiji

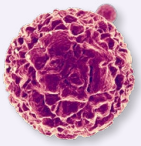
Izdavač: Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Zavod za molekularnu biologiju

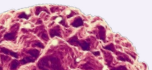
Urednici: prof. dr. sc. Petra Korać i doc. dr. sc. Danijel Bursać

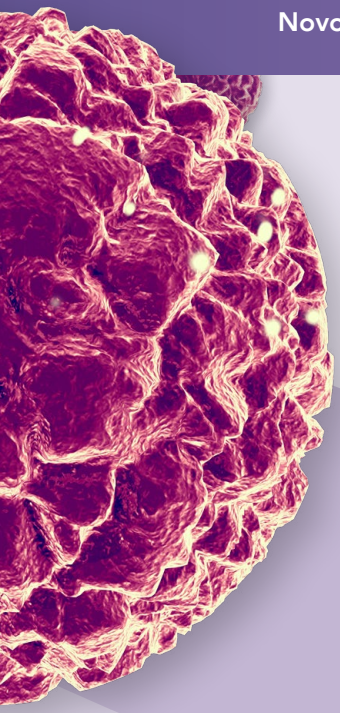
Autori: prof. dr. sc. Petra Korać, doc. dr. sc. Marija Klasić, nasl. izv. prof. dr. sc. Snježana Židovec Lepej, dr. sc. Valerija Begić, Katarina Horvat Pavlov, doc. dr. sc. Danijel Bursać, mr. sc. Dejan Ljiljak

Dizajn: Kristina Nakić, Neon dizajn

ISBN: 978-953-8586-05-7







Ovaj dokument materijal je za
neformalno obrazovanje koje je dio cjeloživotnog obrazovanja

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Biološki odsjek

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU 1876 1946
PMF
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Novosti u istraživanjima biologije tumora i primjeni novih spoznaja u terapiji

SADRŽAJ

Nastanak, razvoj i opstanak tumora – dizajn preciznih terapija 9

Epigenetičke promjene kao promicatelji tumorigeneze..... 13

Onkogeni virusi čovjeka- virus hepatitisa B 15

Histopatološka dijagnostika malignih tumora 21

Utjecaj podtipa EBV-a određenog pomoću gena EBER na razvoj malignih tumora 23

Krioprezervacija jajnih stanica u svrhu očuvanja plodnosti kod onkoloških bolesnica 27

Primjeri poučavanja za osnovnu školu 33
Karcinom debelog crijeva..... 34
Melanom – maligni tumor potaknut UV-zračenjem 41

Primjeri poučavanja za srednju školu..... 51
Tumori..... 52
Suočiti se s tumorom – sa strahom ili sa znanjem?..... 59

Nastanak, razvoj i opstanak tumora – dizajn preciznih terapija

prof. dr. sc. Petra Korać

Zavod za molekularnu biologiju
Biološki odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

e-pošta: petra.korac@biol.pmf.hr

Tumori su nakupine stanica bez fiziološke funkcije. Nastaju kao posljedica nekontroliranog rasta i umnožvanja stanica u čijem genomu je došlo do specifičnih promjena. Uobičajeno stanice se dijele tijekom rasta organizma ili kao zamjena za umrle stanica, tj. onda kada za to postoji potreba, mehanizmima koji su precizno kontrolirani. Tumorske stanice se dijele i kada to nije potrebeno, bez kontrole organizma nad njima, ne odlaze u apoptozu i imaju poremećenu funkciju te nadrastaju normalne stanice tkiva u kojem nastaju.

Sposobost tumorskih stanica da se dijele neovisno o potrebama organizma rezultat je mutacija u ključnim genima potrebnim za nadzor staničnog ciklusa ili poticanje same diobe. Mutacije nastaju pod utjecajem okolišnih faktora ili kao posljedica pogrešaka u staničnim mehanizmima (npr. greške DNA-polimeraze). Od velikog broja mutacija koje će nužno nastati u genomu neke stanice, zadražat će se one koje nisu mogle biti popravljene nekim od staničnih mehanizama i koje se događaju u stanicama koje više ne mogu započeti programiranu staničnu smrt. Same su mutacije promjene u slijedu DNA koje za posljedicu imaju promjenu informacije zapisane u genima ili koje u potpusnosti uklanjaju tu informaciju (Slika 1).

Mutacije će se u stanici nakupljati kroz vrijeme, a one koje će pogodovati opstanku promijenjene stanice/tumorske mase, zadržavat će se. Svaka će tumorska stanica istoga tumora imati nekoliko istih mutacija. Te mutacije nazivamo vodeće mutacije (od eng. *driver mutations*) i one su nužne da bi tumor nastao. Prisutne su u

Slika 1. Promjena informacije uzrokovana različitim mutacijama

svakoj stanici nekog tumora jer su sve nastale iz jedne početne stanice pa kažemo da je tumor monoklonskog porijekla. Osim vodećih mutacija, pojedine populacije tumorskih stanica istoga tumora imat će neke dodatne mutacije koje omogućavaju tumoru (lakši) opstanak, ali nisu nužne da bi tumor

nastao. Budući da različite populacije istoga tumora mogu imati te putničke mutacije (od eng. *passanger mutations*) po kojima se razlikuju, kažemo da je tumor heterogen.

Vodeće mutacije utjecat će na stanične putove kojima tumor postaje sve genetički udaljeniji od organizma u kojem nastaje i koje tumorskoj masi služe za opstanak i širenje. Posljedice tih mutacija se tijekom razvoja tumora mogu vidjeti i na fenotipskoj razini:

- mutacije u protoonkogenima omogućit će neovisan rast i diobu stanica
- mutacije u genima za tumorske supresore uzrokovat će neosjetljivost na inhibiciju rasta
- mutacije u genima koji kontroliraju apoptozu spriječit će stanicu da započne programiranu staničnu smrt
- mutacije gena koji kodiraju proteine uključene u popravak DNA uzrokovat će ubrzano i dodatno nakupljanje novih mutacija
- mutacije u genima koji reguliraju angiogenezu omogućit će tumorskoj masi vaskularizaciju nužnu da bi tumor preživio budući da krvlju prima nutrijente i kisik, ali istovremeno će omogućiti širenje tumorskih stanica krvlju
- mutacije u genima koji potiču invaziju i metastaziranje omogućit će tumorskim stanicama odvajanje od matične tumorske mase i odlaza u pokrajnja, ali i udaljena tkiva organizma.

Osim mutacija u DNA tumorskih stanica, na ponašanje tumora utjecat će i promjena regulacije ekspresije gena, promjena ravnoteže proteinskih komponeneti u tumorskoj stanici i komunikacija tumorskih stanica sa stanicama mikrookoliša, osobito stanicama imunosnog sustava koje ga infiltriraju.

Sve promjene koje se događaju u tumorskim stanicama, a koje doprinose njegovom nastanku i razvoju, mogu postati potencijalni biomarkeri. Biomarkeri su biološke molekule koje se mogu objektivno mjeriti, koje su prisutne u stanicama ili tjelesnim tekućinama i koje su karakteristike pojedinih stanja: zdravlja, patogenog procesa, odgovora na lijek ili sl. Dobar biomarker mora biti specifičan i osjetljiv, može biti osnova za postavljanje dijagnoze, može govoriti o prognozi pacijenta, služitit za praćenje efikasnosti terapije, ali i biti ključan za odabir najbolje terapije za pojedinog pacijenta. Biomarkeri koji se otkriju korištenjem korelacijskih studija često su markeri koji se koriste za probir populacije ili kao dijagnostički markeri, dok se za odabir adekvatne terapije često koriste oni markeri koji su otkriveni funkcionalnim studijama. Biomarkeri koji ukazuju na mogućnost korištenja precizne terapije, često su detektirani tako da je istražena i dokazana njihova funkcija u mehanizmu tumorigeneze koja se onda preciznom terapijom blokira (npr. ciljana antitijela kod karcinoma dojke koji prekomjerno eksprimira receptor HER2, inhibitori kinaza kod karcinoma plauća koji blokiraju djelovanje konstitutivno aktivnog receptora EGFR, inhibitor kinaze

BCR1-ABL2 koja nastaje kao posljedica translokacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemijii, …)

Osim mogućnosti precizne terapije – terapije koja precizno djeluje na specifični dio mehanizma nastanka tumora, sve se više govori i o personaliziranoj terapiji – terapiji koja najbolje odgovara ne samo određenoj vrsti tumora, već i ukupnoj genetičkoj pozadini pojedinog pacijenta.

Razvoj ovakvih, novih pristupa terapijama uvelike je ubrzao Projekt sekvenciranja ljudskog genoma (od eng. *Human genom project*) zahvaljujući kojem od 2003. godine poznajemo ljudski genom, imamo javno dostupnu njegovu referentu verziju i na temelju kojega su razvijeni alati sekvenciranja i bioinformatičkih analiza koji su danas osnova cjelogenomskih testiranja tumora.

Epigenetičke promjene kao promicatelji tumorigeneze

doc. dr. sc. Marija Klasić

Zavod za molekularnu biologiju
Biološki odsjek
Prirodoslovno-matematički fakultet
Sveučilište u Zagrebu

e-pošta: marija.klasic@biol.pmf.hr

Epigenetika je grana genetike koja se bavi proučavanjem regulacijskih mehanizama koji dovode do nasljednih i stabilnih promjena u ekspresiji gena bez direktnog mijenjanja sekvencije DNA.

Epigenetički mehanizmi su, uz različite transkripcijske regulatore i druge faktore, odgovorni za diferencijaciju stanica tijekom razvoja embrija i nakon rođenja te su uključeni u čitav niz procesa u stanici. Sudjeluju u održavanju stabilnosti genoma i intaktnosti kromosoma, organizaciji kromatina, sprečavanju homologne rekombinacije između ponavljajućih sljedova DNA, uspostavljanju i održavanju genomskog utiska, inaktivaciji jednog X-kromosoma u ženki sisavaca tijekom ranog razvoja embrija, regulaciji transkripcije gena, itd. Postoji nekoliko zanimljivih primjera utjecaja epigenetskih mehanizama na fenotip. Jednojajčani blizanci, bez obzira što imaju isti genotip, s godinama nakupljaju različite promjene u epigenomu te se fenotipski mogu malo razlikovati. Calico-mačka je izvrstan primjer nasumične inaktivacije jednog X-kromosoma u ženki sisavaca.

S obzirom da se jedan gen koji određuje boju krzna (crno ili narančasto) nalazi na X-kromosomu, ovisno o tome koji kromosom je inaktiviran i kada, tijekom ranog razvoja embrija, mačka će imati crne i narančaste dijelove krzna različitih veličina. Epigenetski mehanizmi uključuju metilaciju DNA, posttranslacijske modifikacije histona, histonske varijante, nekodirajuće molekule RNA, remodeliranje kromatina i arhitekturu jezgre. Promjene u bilo kojem od navedenih mehanizama mogu dovesti do promjena u ekspresiji gena.

Upravo to se događa i tijekom tumorigeneze i progresije tumora. Metilacija DNA je dosada najviše istražen epigenetski mehanizam, a nakon nje slijede posttranslacijske modifikacije histona i nekodirajuće molekule RNA. Metilacija DNA najčešće podrazumijeva dodavanje metilne skupine na peti atom ugljika u citozinu.

Kod sisavaca se metilira citozin nakon kojeg slijedi gvanin. Metilacija DNA, uz druge epigenetske mehanizme, sudjeluje u regulaciji transkripcijske aktivnosti gena. Histoni koji se nalaze u oktamernoj jezgri nukleosoma mogu biti modificirani dodatkom različitih kemijskih skupina poput acetilne, metilne ili fosfatne skupine, te dodatkom malih proteina poput proteina SUMO i ubikvitina. Ovisno o metilaciji DNA i modifikacijama histona, gen će biti aktivan ili utišan u određenoj stanici. Nekodirajuće molekule RNA također sudjeluju u regulaciji genske aktivnosti, ali osim na transkripcijskoj, to rade i na posttranskripcijskoj razini. Tumori nastaju kao posljedica nakupljanja mutacija, ali i epigenetskih promjena.

Metilacija DNA je dosada najviše istražen epigenetski mehanizam

Ono što se često može vidjeti u tumorskim stanicama je aktivacija onkogena i utišavanje tumor-supresorskih gena. Ta dva događaja dovode do nekontrolirane proliferacije tumorskih stanica, što je popraćeno nakupljanjem dodatnih mutacija zbog nefunkcionalnog sustava za popravak grešaka koje se događaju tijekom replikacije DNA.

Osim mutacija, tumorske stanice imaju hipermetilirane promotore tumor-supresorskih gena i hipometilirane promotore onkogena. Istraživanja genoma i epigenoma u nekim tumorima pokazala su da do hiper- i hipometilacije gena dolazi već i u ranim preneoplastičnim fazama tumora, što ukazuje na važnost epigenetskih promjena u inicijaciji tumora.

Osim promjena u metilaciji DNA, tijekom tumorigeneze dolazi i do globalnih promjena u histonskim modifikacijama koje također dovode do promjena u ekspresiji gena. Nadalje, promjene u nekodirajućim molekulama RNA su česte u tumorima, pa su određene molekule mikroRNA u tumorima pojačano eksprimirane i utišavaju tumor-supresorske gene na posttranskripcijskoj razini, dok postoje i mikroRNA koje su utišane.

Zbog mnogobrojnih epigenetskih promjena koje se pojavljuju u tumorskim stanicama, razvijeni su lijekovi koji ciljaju epigenetske modifikacije kroz inhibiciju enzima koji metiliraju DNA i modificiraju histone.

Trenutno je nekoliko njih odobrena za liječenje nekih tipova leukemija i limfoma, a velik broj je u kliničkoj fazi istraživanja.

Onkogeni virusi čovjeka – virus hepatitisa B

nasl. izv. prof. dr. sc. Snježana Židovec Lepej

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević"

e-pošta: szidovec@bfm.hr

Virus hepatitisa B (HBV, od eng. *hepatitis B virus*) prototipski je virus porodice *Hepadnaviridae* koji pripada rodu *Orthohepadnavirus*. Ovaj virus zaražava hepatocite i može uzrokovati akutnu ali i kroničnu infekciju koja tijekom progresije bolesti dovodi do fibroze i ciroze jetre te, u konačnici, i do hepatocelularnog karcinoma. Stoga HBV smatramo jednim od naznačajnih patogena čovjeka u javnozdravstvenom smislu. Ovaj je virus značajan istraživački model u biologiji, posebno zbog iznimno kompleksnog replikacijskog ciklusa.

Otkriće i evolucijsko podrijetlo virusa

Virus je otkriven sredinom 20. stoljeća kada je američki znanstvenik Baruch Samuel Blumberg u serumu bolesnika sa žuticom iz populacije Aboriđina otkrio virusni protein tzv. Australijski antigen koji se danas naziva površinskim virusnim antigenom HBsAg (od eng. *hepatitis B virus surface antigen*). Blumberg i suradnici dokazali su i da je HBV etiološki uzročnik hepatocelularnog karcinoma, razvili su prvi pretražni test za dijagnostiku infekcije (u svrhu prevencije prijenosa virusa transfuzijom krvi), kao i prvo cjepivo protiv infekcije ovim virusom. Dr. Blumberg je 1976.g. za svoja otkrića vezana uz HBV dobio i Nobelovu nagradu za fizologiju i medicinu, a danas se međunarodni dan borbe protiv virusnih hepatitisa obilježava upravo na njegov rođendan 28. srpnja.

Dosadašnje spoznaje iz evolucijske biologije potvrđuju da je HBV zoonoza, a djelomične sekvencije genoma primarnih genotipova ovog virusa (A i D) izolirani su iz ostataka koji potječu iz brončanog doba. Prva sekvencija kompletnog virusnog genoma otkrivena je u jetri mumije dječaka iz Južne Koreje koja potječe iz 16. stoljeća tj. iz vremena dinastije Joseon pri čemu je doka-

zan genotip C2 koji je najčešći upravo u Jugoistočnoj Aziji.

Epidemiološki podaci

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da je 2022. g. u svijetu živjelo 254 milijuna osoba s kroničnom infekcijom HBV-om, te da se svake godine zarazi 1,2 milijuna ljudi. Broj smrti povezanih s infekcijom HBV-om, najčešće prouzročenih cirozom jetre i hepatocelularnim karcinomom, tijekom 2022. g. procijenjen je na 1,1 milijun osoba. Većina osoba s kroničnom infekcijom HBV-om živi u Aziji i Africi, dok je Hrvatska zemlja niske prevalencije infekcije (0,6% u općoj populaciji, 0,15% u trudnica i 3,1% u intravenskih korisnika droge).

Putevi prijenosa virusa

Virus HBV prenosi se putem krvi, krvnih pripravaka ili kontaktom s drugim tjelesnim tekućinama (slina, sjemena tekućina, menstrualna krv i sl.). Koncentracija viriona HBV-a u zaraženih osoba vrlo je visoka u krvi, serumu i eksudatima rana, srednje je razine u slini, spermi i vaginalnim sekretima, dok je ili niska ili nemjerljiva u urinu, stolici, znoju, suzama i majčinom mlijeku.

U endemskim područjima za infekciju, HBV se često prenosi perinatalnim putem tj. sa zaražene majke na dijete tijekom poroda. S obzirom na to da se u Republici Hrvatskoj trudnice testiraju na prisutnost virusnog proteina HBsAg te da se infekcija djeteta zaražene majke može uspješno spriječiti (antivirusni lijekovi, specifični imunoglobulini), perinatalni put prijenosa se u Hrvatskoj pojavljuje iznimno rijetko. U odraslih, necijepljenih osoba infekcija HBV-om najčešće se prenosi spolnim putem. U Republici Hrvatskoj epidemiološki je najznačajniji upravo spolni put prijenosa u osoba starijih od 35 g. i/ili necijepljenih osoba. Perkutani put prijenosa uključuje neadekvatnu sterilizaciju medicinske opreme, akupunkturu, piercing, tetoviranje, primjenu kontaminiranih igala i sl. Rizik od infekcije u kućnim kontaktima (npr. dijeljenje četkice za zube, ručnika ili britvica) je nizak, no smatra se značajnim u javnozdravstvenom smislu.

Građa viriona i virusnih čestica

Genom ovog virusa sastoji se od cirkularne, djelomično dvolačane molekule molekule DNA koja sadrži 3200 nukleotida i kodira sintezu virusnih proteina: DNA-polimeraze, kapsidnog antigena (HBcAg), antigena e (HBeAg), površinskog antigena koji postoji u tri izoforme (HBsAg) i proteina X. Površinski antigen HBV-a i protein X pokazuju onkogena svojstva i povezuju se s nastankom hepatocelularnog karcinoma. Virioni HBV-a dijametra su 42-47 nm i sastoje se od virusnog genoma okruženog virusnom kapsidom građenom od proteina HBcAg te ovojnicom u koju su uklopljene molekule proteina HBsAg. Osim viriona, koje tradicionalno nazivamo i Daneovim česticama prema prvom povijesnom opisu, u krvi zaraženih osoba nalaze se i neinfektiv-

ne virusne čestice kružnog i štapićastog oblika koje su građene isključivo od molekula proteina HBsAg. Neinfektivne virusne čestice prisutne su u koncentraciji koja je i 1000 puta veća od koncentracije viriona.

Replikacijski ciklus virusa

Replikacijski ciklus HBV-a započinje vezanjem viriona na stanični virusni receptor na membrani hepatocita, fuzijom viriona i membrane te transportom virusne čestice do jezgre. U jezgri DNA-polimeraza dopunjuje genomsku dvolančanu DNA. Genomska DNA veže se uz histone i nehistonske proteine te stvara molekulu cccDNA tj. kovalentnu kružnu molekulu DNA koja je karakteristična molekularna struktura za sve viruse iz porodice *Hepadnaviridae*. Molekula cccDNA je organizirana u strukturu perlica („beads-on-a-string") i ima karakteristike minikromosoma. Transkripcijska aktivnost cccDNA regulirana je brojnim epigenetskim mehanizmima koji su usmjereni na molekulu DNA i na histone. Takva jedinstvena biološka obilježja cccDNA omogućuju doživotnu perzistenciju infekcije u osoba s kroničnom infekcijom ovim virusom. Transkripcijom s molekule cccDNA nastaju molekule mRNA koje kodiraju sintezu virusnih proteina kao i molekula pregenomske RNA koja se pakira u nezrele virusne čestice. Virusna DNA-polimeraza, koja pokazuje i aktivnost reverzne transkriptaze, omogućuje prevođenje molekule pregenomske RNA u djelomično dvolančanu molekulu genomske DNA. Nakon procesa sazrijevanja virusne čestice, iz zaraženog hepatocita pupanjem izlaze kompletni virioni koji zaražavaju druge hepatocite. Međutim, dio virusnih čestica ne sazrijeva u virione te dolazi do recirkulacije molekule genomske DNA iz citoplazme u jezgru pri čemu kontinuirano nastaju nove molekule cccDNA. Uz to, dio molekula genomske DNA ne prolazi proces cirkularizacije, već se u obliku linearne genomske DNA integrira u kromosome hepatocita. Integrirana molekula virusne genomske DNA također je važan izvor površinskog proteina HBsAg iz kojeg nastaju neinfektivne virusne čestice (Slika 2).

Neinfektivne virusne čestice prisutne su u koncentraciji koja je i 1000 puta veća od koncentracije viriona

Patogeneza akutne i kronične HBV-infekcije/hepatitisa

Faza inkubacije u infekciji HBV-om može trajati od 30 do 180 dana (najčešće 60-90 dana). Akutna infekcija HBV-om često prolazi bez značajnih simptoma, no u dijela zaraženih osoba javljaju se simptomi žutila očiju i kože, tamni urin, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu i opći simptomi poput umora. Rijetko se mogu razviti i iznimno teški oblici akutnog hepatitisa B koji mogu

dovesti i do smrti zbog zatajenja jetre (učestalost 0,5 - 1 %). U odrasloj dobi manji broj oboljelih (2 - 6 %) razvit će kroničnu infekciju koja, u dijela zaraženih osoba, u periodu od čak dvadeset godina može dovesti do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Međutim, učestalost nastanka kronične infekcije iznimno je visoka u dječoj dobi (30 - 90 % u osoba mlađih od 5 godina, 100 % u slučaju infekcije vertikalnim prijenosom virusa sa zaražene majke na dijete) i to je i najznačajniji razlog zbog kojeg je potrebno obvezno cijepiti upravo djecu tijekom prve godine života. Procjenjuje se da je vjerojatnost od prerane smrti povezane s kroničnom jetrenom bolesti u rasponu od 15 do 25 %.

Procjenjena vjerojatnost od prerane smrti povezane s kroničnom jetrenom bolesti je u rasponu 15 - 25 %

Dijagnostički pristup osobi s mogućom akutnom ili kroničnom infekcijom hepatitisom B uključuje serološke dijagnostičke metode (poput detekcije virusnih antigena te antitijela specifičnih za virusne antigene enzimskim imunotestovima) i molekularnu dijagnostiku (kvantifikaciju DNA HBV-a u serumu metodom PCR-a u stvarnom vremenu). Serološki i molekularni dijagnostički parametri kao i rezultati kliničke procjene stupnja oštećenja jetre omogućuju klasifikaciju bolesnika u nekoliko kategorija koje ovise o težini tijeka bolesti, a značajni su za određivanje potrebe primjene antivirusnog liječenja.

Liječenje kroničnog hepatitisa B

Kronični hepatitis B može se uspješno liječiti primjenom nukleotidnih i nukleozidnih analoga inhibitora virusne DNA-polimeraze. U kliničkoj praksi za liječenje kroničnog hepatitisa B najčešće se primjenjuje derivat tenofovir koji ima iznimno visoku genetsku barijeru za rezistenciju te do sada nije opisan nastanak rezistencije HBV-a na ovaj antivirusni lijek *in vivo*. Primjena antivirusnih lijekova ne omogućuje izlječenje kroničnog hepatitisa B zbog perzistencije cccDNA u jezgri hepatocita kao i zbog integrirane linearne molekule genomske DNA HBV-a u kromosomima domaćinske stanice. Razvoj novih terapijskih strategija usmjeren je na izlječenje kroničnog hepatitisa B i predstavlja jedan od najznačajnih istraživačkih izazova u suvremenoj infektologiji.

Onkogeneza posredovana HBV-om

Direktni i indirektni mehanizmi onkogeneze potaknute kroničnom infekcijom HBV-om posredovani su biološkim učincima virusnog onkoproteina X, ali i strukturnog proteina HBsAg. Virusni onkoprotein X direktno modulira biološke procese u endoplazmatskom retikulumu, lizosomima, proteasomima

i inflamasomima kao i unutarstanične signalne putove što u konačnici dovodi do inhibicije aktivnosti staničnih tumor-supresorskih gena. Virusni protein HBsAg uzrokuje deregulaciju brojnih staničnih signalnih putova u citoplazmi što u konačnici dovodi do intenzivne proliferacije hepatocita, modulacije trajanja pojedinih faza staničnog ciklusa i rezistencije na apoptozu. Značajno je naglasiti da je protein HBsAg i snažan imunomodulacijski protein koji inhibira funkciju monocita, dendritičkih stanica, NK-stanica i makrofaga te onemogućuje fiziološke mehanizme prepoznavanja i ubijanja transformiranih stanica. Imunomodulacijski učinak ovog proteina u konačnici stvara imunosupresivni tumorski mikrookoliš te omogućuje progresiju u hepatocelularni karcinom.

Strategija SZO za globalnu eliminaciju virusnih hepatitisa uključuje smanjenje broja novih infekcija virusima hepatitisa za 90%

Cijepljenje

Infekcija HBV-om može se spriječiti primjenom proteinskih cjepiva koja sadrže rekombinantne molekule HBsAg i različite adjuvante.

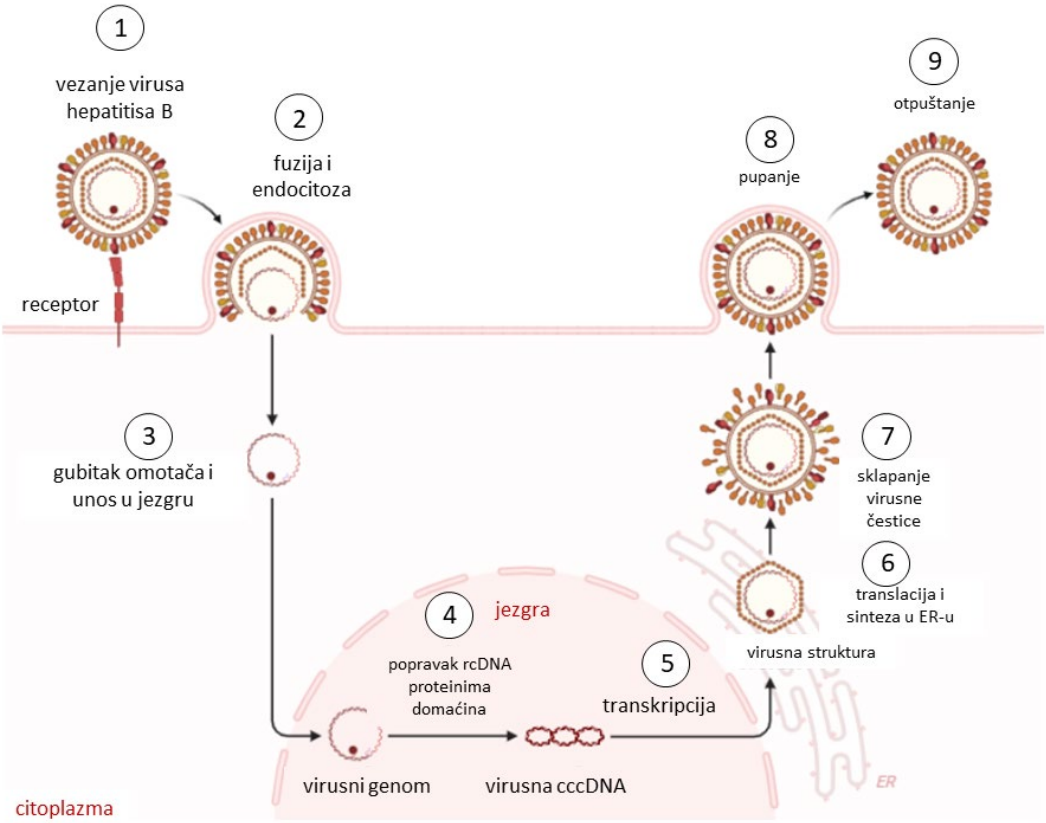
Cjepiva protiv infekcije HBV-om proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA stanicama kvasca *Saccharomyces cerevisiae* ili u genetički modificiranim stanicama čovjeka. Cjepiva se primjenjuju intramuskularno, najčešće u tri doze, no dostupna su i cjepiva odobrena isključivo za primjenu u odrasloj dobi (18 godina i više) koja se primjenjuju u dvije doze.

Obvezno cijepljenje protiv HBV-a u Hrvatskoj uvedeno je 1999. g. za djecu u šestom razredu osnovne škole, a 2007. g. uvedeno je i univerzalno cijepljenje u novorođenačkoj dobi. Procjenjuje se da više od 95 % cijepljenih osoba nakon treće doze razvije zaštitni titar specifičnih antitijela anti-HBs koja pružaju trajnu zaštitu od infekcije. Cjepiva protiv HBV-a mogu se kombinirati i s cjepivima protiv drugih infekcija u novorođenačkoj dobi.

Što dalje?

Svjetska zdravstvena organizacija izradila je strategiju globalne eliminacije virusnih hepatitisa kao javnozdravstvenog problema do 2030. g. Strategija uključuje smanjenje broja novih infekcija virusima hepatitisa za 90 % kao i smanjenje smrti za 65 % primjenom kombinirane strategije cijepljenja, antivirusnog liječenja, pojačanog testiranja na virusne hepatitise i edukacije o virusnim hepatitisima.

Smatra se da je, uz medicinske intervencije, upravo edukacija o važnosti virusnih hepatitisa za ljudsko zdravlje u školskom sustavu posebno važan dio strategije eliminacije virusnih hepatitisa.



cccDNA - kovalentna cirkularna molekula DNA; rcDNA - relaksirana cirkularna DNA; NTCP - Na(+)/tauroholne kiseline

Slika 2. Replikacijski ciklus virusa hepatitisa B (HBV) (izrađeno pomoću programa Bioreneder)

Histopatološka dijagnostika malignih tumora

Katarina Horvat Pavlov

Klinički zavod za patologiju i citologiju
"KB Merkur"

e-pošta: katarina.horvat@gmail.com

Svi uzorci tkiva koji se pacijentu odstrane u bolnici moraju se dostaviti na patohistološku analizu. To je potrebno jer samo patohistološkom analizom možemo utvrditi da li u odstranjenom tkivu postoji tumor i ako postoji, da li je benigan ili maligan. U početku razvoja patologije tkivo se pregledavalo samo golim okom i prema izgledu tumora se procjenjivalo koliko maligno izgleda. Razvojem mikroskopije i tehnika izrade histoloških preparata, iz uzoraka tkiva možemo dobiti puno više informacija.

Danas uzorke koje pregledavamo na patologiji dijelimo na intraoperativne, bioptičke i resekcijske.

Intraoperativne uzorke operateri šalju za vrijeme operacije, kada o nalazu patologa ovisi daljnji tijek operacije, da li je operacija gotova (ukoliko tumora nema ili je benigan) ili je potrebno dodatno resecirati tkivo (ukoliko je tumor prisutan ili maligan).

Bioptički uzorci su mali komadići tumorskog tkiva koji se dobivaju tijekom endoskopskih pretraga ili bioptičkim iglama

Bioptički uzorci su mali komadići tumorskog tkiva koji se dobivaju tijekom endoskopskih pretraga (kolonoskopija, bronhoskopija, cistoskopija) ili bioptičkim iglama. Tim metodama se ne odstranjuje cijeli tumor nego se uzima mali komadić tumora da bi se na temelju informacija patohistološkog nalaza planirao daljnji tijek liječenja pacijenta.

Resekcijski uzorci su operativno odstranjeni tumori s organom ili dijelom organa u kojem se tumor nalazi, s ciljem da se tumor odstrani u cijelosti, te da se na temelju patohistološkog nalaza odrede karakte-

ristike tumora i odluči o eventualnoj potrebi daljnjeg liječenja. Prva informacija koja je važna o tumoru je da li je benigan ili maligan. Maligni tumori mogu biti dobro ili slabo diferencirani. Dobro diferencirani tumori su slični tkivu iz kojeg je tumor nastao i obično imaju bolju prognozu, dok su kod slabo diferenciranih tumora potrebna dodatna imunohistokemijska bojenja da bi se pokušalo utvrditi iz kojeg su tkiva nastali. To je važno jer o vrsti tkiva iz kojeg je tumor nastao ovisi način liječenja i prognoza bolesti. Za daljnji tijek liječenja je važna informacija da li se tumor proširio u krvne žile, koliko se proširio u organu u kojem se nalazi i da li je odstranjen u cijelosti, što saznajemo iz resekcijskog materijala.

Napredovanjem terapijskih mogućnosti u liječenju malignih tumora, povećava se broj informacija koje se o tumoru mogu dobiti iz bioptičkih i resekcijskih uzoraka. Neke od njih dobivamo imunohistokemijskom analizom, a u novije vrijeme analizom promjena gena koji se nalaze u tumorskim stanicama. Cilj svih tih analiza je personalizirano liječenje potpuno prilagođeno tom tumoru i pacijentu, da bi efekt liječenja bio maksimalan a nuspojave što manje.

Utjecaj podtipa EBV-a određenog pomoću gena EBER na razvoj malignih tumora

dr. sc. Valerija Begić

OŠ Sesvetski Kraljevec

e-pošta: valerija.begic@skole.hr

Virus Epstein-Barr ili ljudski gama-herpes virus 4 pripada porodici *Herpesviridae*. Infekcija EBV-om najčešće je asimptomatska, ali se ponekad manifestira kao infektivna mononukleoza, osobito u kasnom djetinjstvu i adolescentskoj dobi. EBV ima i onkogeni potencijal. S obzirom da zaražava različite stanice povezuje ga se s etiologijom različitih malignih oboljenja kao što su Burkittov i Hodgkinov limfom, T- i NK/T- stanični limfom, karcinom nazofarinksa i želuca.

Struktura viriona virusa Epstein-Barr

Virion EBV-a sadrži gusto pakiranu genomsku DNA unutar ikosaedarske nukleokapside. Nukleokapsida je okružena ovojnicom koja sadrži različite glikoproteine koji su funkcionalno grupirani. Glikoproteini gp350/220, gp42, gH, gL i gB odgovorni su za vezanje i ulazak virusa u B-limfocit domaćina, dok se glikoproteini BMRF2 i gH povezuju s infekcijom epitelnih stanica. Uloga glikoproteinskih kompleksa gN i gM je sazrijevanje virusa, a uloga ostalih glikoproteina nije još uvijek detaljno istražena. Prostor između ovojnice i nukleokapside ispunjavaju tegumentni proteini koji su važni za strukturu virusne čestice, izlazak virusa iz stanice, izbjegavanje imunosnog sustava domaćina i replikacijski ciklus virusa.

Genom virusa Epstein-Barr

Genom virusa EBV čini linearna dvolančana molekula DNA. EBV je prvi herpesvirus čiji je genom u potpunosti sekvenciran, a izoliran je iz izolata pacijenta s infektivnom mononukleozom 1984. godine. Taj genom označen je kao prototip B95-8 i imao je deleciju veličine 11,8 kb. Na temelju analize izolata iz Raji-stanica originalnom ge-

nomu dodana je regija duga 11,8 kb pa se danas prototipnim genomom B95-8 smatra sekvencija veličine 172 kpb.

Latentna i litička faza virusa Epstein-Barr

Virus Epstein-Barr u tijelo domaćina ulazi preko sluznice orofarinksa. Iako su primarne mete njegove infekcije B-limfociti, virus se obično prije nego inficira B-limfocite replicira u epitelnim stanicama orofarinksa. U zaraženim B-limfocitima EBV u početku uspostavlja latenciju tipa III tijekom koje su eksprimirani svi latentni proteini, šest nuklearnih antigena (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP) i tri latentna membranska proteina (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B), ali i male nekodirajuće RNA (RNA kodirane EBV-om (EBER-1, EBER-2) i miRNA). Inficirani B-limfociti odlaze do sekundarnih limfnih tkiva gdje unutar germinativnih centara prolaze kroz latenciju tipa II tijekom koje se eksprimiraju EBNA-1, LMP-1, -2A, -2B, EBER-1, -2 i miRNA. Nakon sazrijevanja u germinativnim centrima B-limfociti se mogu diferencirati u memorijske stanice pri čemu se eksprimiraju samo nekodirajuće RNA (tip latencije 0). S obzirom da se tijekom latencije tipa 0 ne eksprimiraju virusni proteini ne dolazi do prepoznavanja virusa od strane imunosnog sustava pa zaraženi memorijski B-limfociti uspješno cirkuliraju u perifernoj krvi domaćina. Ako se eksprimira samo EBNA-1 i nekodirajuće RNA tijekom diobe memorijskih B-limfocita virus EBV je u latenciji tipa I. Memorijske stanice se mogu vratiti u područje ždrijela i diferencirati u plazma-stanice. Tada dolazi do litičke reaktivacije pri čemu se virus aktivno izlučuje preko sline što omogućuje njegovo širenje.

Molekularna raznolikost virusa Epstein-Barr

EBV ima veliku molekularnu raznolikost što otežava razumijevanje interakcije virus-domaćin i patogeneze bolesti, a različiti podtipovi virusa povezuju se u određenoj mjeri s nekim malignim oboljenjima. Podjela na genotip EBV-1 (A) i EBV-2 (B) temelji se na polimorfizmu gena *EBNA-2* i *EBNA-3*. Genotipovi 1 i 2 dodatno se klasificiraju u podtipove, najčešće na temelju raznolikosti gena *BNLF-1* i *EBNA-1*. Gen *BNLF-1* pokazuje visok stupanj polimorfizma, osobito na dijelu koji kodira C-terminalni dio proteina LMP1, što rezultira različitim podtipovima: *Alaskan*, *China* 1, *China* 2, *Mediterranean* s delecijom (Med+), *Mediterranean* bez delecije (Med-) i *North Carolina* (NC). Gen *EBNA-1* također pokazuje polimorfizam na dijelu koji kodira C-terminalni dio proteina ENBA-1, a na temelju supstitucije aminokiseline na poziciji 487 razlikujemo pet osnovnih podtipova: P-ala, P-thr, V-val, V-leu i V-pro. Sekvencije gena *EBER* dobro su očuvane u genomima brojnih sojeva virusa EBV što je razlog da se do sada nisu koristile za određivanje podtipova na

temelju njihova polimorfizma. Međutim, unatoč očuvanosti, tijekom analiziranja sekvencija izoliranih iz uzoraka tumorskih tkiva klasičnog Hodgkinovog limfoma (cHL), angioimunobalstičnog T-staničnog limfoma (AITL) te karcinoma nazofarinksa (NPC) uočene su određene ponavljajuće mutacije te je po prvi put osmišljen algoritam za klasifikaciju EBV-a koja se temelji na varijabilnosti promotorske sekvencije gena *EBER*.

Male nekodirajuće RNA – EBER

Molekule EBER (od eng. *EBV-encoded small RNA*) se eksprimiraju tijekom latentne faze u stanicama inficiranim EBV-om. Transkripti *EBER-1* i *EBER-2* dugi su 167 pb, odnosno 172 pb. S obzirom da su molekule *EBER* prisutne u velikom broju kopija po stanici te su najzastupljeniji transkripti u stanicama s latentnom infekcijom koriste se za detekciju prisutnosti EBV-a u stanicama metodom hibridizacije *in situ*. Molekule *EBER* imaju značajnu ulogu u onkogenezi posredovanoj virusom Epstein-Barr:

- sudjeluju u transformaciji B-limfocita
- održavaju maligni fenotip stanica Burkittova limfoma
- inhibiraju proteinske kinaze čime djeluju na apoptozu stanica
- induciraju transkripciju citokina, uključujući interleukin 10 u stanicama BL, faktor rasta sličan inzulinu 1 u epitelnim stanicama karcinoma želuca i nazofarinksa i interleukin 9 u T-stanicama, koji djeluju kao autokrini faktori rasta stanica zaraženih virusom EBV.

Molekule EBER imaju značajnu ulogu u onkogenezi posredovanoj virusom Epstein-Barr

Podtipovi EBV-a temeljeni na polimorfizmu gena *EBER* određivani su u 63 uzorka tumorskog tkiva primarnog tipa tumora (52 uzorka Hodgkinovog limfoma i 11 uzoraka angioimunoblastičnog T-staničnog limfoma) i 28 uzoraka sekundarnog tipa tumora od čega su svi bili uzorci karcinoma nazofarinksa (metastaze u limfnom čvoru). Svi uzorci primarnog tipa tumora bili su limfocitnog porijekla, a svi uzorci sekundarnog tipa tumora epitelnog porijekla. Uzorci su prethodno fiksirani formalinom i uklopljeni u parafinske kocke. Iz uzoraka je izolirana DNA te je lančanom reakcijom polimerazom umnožena specifična regija gena *EBER*. Dobiveni su amplikoni sekvencirani metodom prema Sangeru, a sekvencije su uspoređene s prototipnom sekvencijom B95-8 te su određeni podtipovi prema osmišljenom algoritmu.

U svim je tipovima tumora detektiran podtip B95-8 i novi podtip Cro2, a u uzorcima karcinoma nazofarinksa i novi podtip Cro1. U uzorcima cHL i AITL su osim podtipa B95-8 detekti-

rane četiri podvarijante podtipa Cro2. U uzorcima NPC detektirana su sva tri podtipa, podtip Cro1 s dvije podvarijante, a podtip Cro2 s tri podvarijante.

Unatoč tome što je utvrđeno da je podtip Cro1 prisutan samo u NPC nije moguće zaključivati o povezanosti ovog podtipa s navedenim tipom tumora s obzirom da literaturni podaci ne postoje i da je riječ o malom broju uzoraka, ali bi bilo zanimljivo dodatno istražiti povezanost tog podtipa s karcinomom nazofarinksa.

Statistički značajna povezanost pojedinih podtipova EBER sa spolom i dobi nije utvrđena. Utvrđena je značajna povezanost podtipova EBER s tipom tumora. Podtip Cro2 češći je u cHL i AITL u odnosu na NPC, a podtip B95-8 u NPC. Samim time, podtip Cro 2 češće je zastupljen u primarnom tipu tumoru tj. u tumoru limfocitnog porijekla u odnosu na ostale podtipove EBER, a podtip B95-8 u sekundarnom tipu tumora tj. u tumoru porijeklom iz epitelnih stanica.

Podaci o podtipovima EBV-a temeljeni na polimorfizmu gena *EBER* važni su jer je analizirana promotorska regija u kojoj mutacije mogu utjecati na transkripciju uslijed promjene u vezanju RNA-polimeraze što može mijenjati ulogu molekula *EBER* u onkogenezi posredovanoj virusom EBV.

S obzirom da molekule *EBER* mogu inducirati transkripciju nekoliko citokina i potaknuti rast tumorskih stanica zaraženih virusom EBV bilo bi korisno istražiti utječu li pojedine mutacije istraživane regije i na koji način na taj mehanizam te je li pojedini podtip češće zastupljen u određenom tipu tumora i povezan s razvojnim stupnjem i porijeklom tumora.

Begić V, Šimičić P, Bodulić K, Gašparov S, Hančić S, Galov R, Rozman M, Gršković P, Židovec-Lepej S, Korać P. Molecular Characterization of the Epstein-Barr Virus in Malignant Tumors of Different Origins: An Emphasis on EBER Promoter Value for EBV Classification. Front Biosci (Schol Ed). 2026; 18(1):46442. doi: 10.31083/FBS46442.

Krioprezervacija jajnih stanica u svrhu očuvanja plodnosti kod onkoloških bolesnica

mr. sc. Dejan Ljiljak

KBC Sestre Milosrdnice

e-pošta: dejan.ljiljak@gmail.com

doc. dr. sc. Danijel Bursać

KB Merkur i Sveučilište Sjever

e-pošta: danijel.cigra@gmail.com

Suvremena medicina bilježi sve veći uspjeh u liječenju malignih bolesti. Brojni oblici danas korištenog liječenja, poput kemoterapije i/ili zračenja, mogu izazvati trajno oštećenje jajnika, a ujedno dovesti u pitanje dugoročnu plodnost.

Za mlade žene i djevojčice kojima je dijagnosticirano maligno oboljenje, očuvanje reproduktivne sposobnosti postaje jednako važan problem kao i samo liječenje osnovne maligne bolesti.

Onkofertilitetni postupci, kao što je npr. kriopohrana (zamrzavanje) jajnih stanica, nudi nadu i mogućnost ostvarenja roditeljstva nakon „pobjede" nad onkološkom bolešću.

Onkofertilitet

Onkofertilitet je relativno nov pojam i nova grana kliničke medicine. Njena je zadaća razvijanje sigurnih i učinkovitih metoda očuvanja fertiliteta kod žena oboljelih od malignih bolesti, posebice kod onih koje primjenjuju terapiju s gonadotoksičnim učinkom. Sam izraz onkofertilitet prvi put javno je prezentiran 2006. godine od dr. Terese K. Woodruff na Sveučilištu Northwestern u Chicagu. Odnosio se na potrebu za stvaranjem interdisciplinarnog pod-

ručja koje povezuje onkologiju i reproduktivnu medicinu, kojim bi se trebao riješili problemi plodnosti kod pacijenata oboljelih od karcinoma.

Maligne bolesti

Maligne bolesti čine veliki javnozdravstveni problem u svijetu. Drugi su po učestalosti uzrok smrti u razvijenim zemljama. Potreba za ulaganjem i razvojem ove nove grane kliničke medicine uvidjela se nakon sve veće pojavnosti malignih bolesti u djece i mladih odraslih. Zahvaljujući razvoju medicine i sve boljim mogućnostima liječenja malignih bolesti povećava se i stopa preživljenja pacijenata. Tehnike koje se koriste u liječenju malignih bolesti nerijetko su agresivnog karaktera, čime se dovodi u pitanje reproduktivna sposobnost liječenih u njihovoj doglednoj budućnosti. Kemoterapija, zračenje, kirurško uklanjanje jajnika ili hormonska terapija, neki su od modaliteta agresivnog oblika liječenja raznih maligniteta.

Očuvanje plodnosti

Kada govorimo o očuvanju plodnosti kod onkoloških pacijentica, pristup ovisi o dobi pacijentice, vrsti karcinoma, hitnosti započinjanja liječenja i dostupnim resursima.

Krioprezervacija jajnih stanica kao jedna od najčešće korištenih tehnika onkofertiliteta, postala je ključna komponenta onkološke skrbi za mlade žene suočene s gonadotoksičnim terapijama. Ova metoda omogućuje očuvanje reproduktivnog potencijala prije početka kemoterapije ili zračenja, koje mogu dovesti do preuranjene ovarijske insuficijencije.

Prema recentnim smjernicama Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM) i Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE), ova tehnika više se ne smatra eksperimentalnom, već standardnom opcijom za očuvanje plodnosti.

Utjecaj liječenja karcinoma na plodnost

Oblik liječenja karcinoma može značajno utjecati na plodnost, ovisno o vrsti terapije, dobi pacijenta, spolu i drugim individualnim čimbenicima. Najčešći oblici terapije koji utječu na plodnost su: kemoterapija, radioterapija, hormonska terapija i/ili kirurški zahvati.

Kemoterapija može uzrokovati privremeni ili trajni gubitak plodnosti oštećujući jajne stanice kod žena i spermije kod muškaraca. Rizik ovisi o vrsti i dozi lijekova koji se koriste, duljini njihove primjene te dobi pacijenta. Neki lijekovi, poput ciklofosfamida, češće izazivaju neplodnost, dok drugi imaju umjereni ili manji rizik.

Radioterapija (zračenje) u području zdjelice može oštetiti jajnike, maternicu ili testise, što posljedično može dovesti do smanjene plodnosti ili potpune neplodnosti. Znamo da doza već od 2 greja (Gy), trajno oštećuje funkciju jajnika.

Hormonska terapija može privremeno zaustaviti ovulaciju ili menstruaciju, a u nekim slučajevima dovesti i do trajne neplodnosti, osobito ukoliko izazove ranu menopauzu.

Na posljetku kirurški zahvati, tj. uklanjanje reproduktivnih organa (jajnici, maternica, testisi) ili njihovo oštećenje tijekom operacije može uzrokovati trajnu neplodnost.

Očuvanje plodnosti prije i tijekom liječenja

Prije početka onkološkog liječenja važno se konzultirati s konzilijem ili liječnikom subspecijalistom o rizicima upotrebe terapije za buduću plodnost tj. fertilitet i opcijama njenog očuvanja. U današnje vrijeme postoje brojne metode očuvanja plodnosti, a one najčešće primjenjivane i standardizirane uključuju krioprezervaciju jajnih stanica, embrija i tkiva jajnika, zaštitu jajnika za vrijeme radioterapije, transpoziciju jajnika, ovarijsku supresiju itd.

Krioprezervacija

Krioprezervacija jajnih stanica i zametaka ili zamrzavanje jajnih stanica ili zametaka prije početka liječenja daje priliku za ostvarivanje trudnoće nakon liječenja postupcima potpomognute oplodnje.

Krioprezervacija ovarijskog tkiva tj. zamrzavanje dijela tkiva jajnika s mogućnošću kasnije reimplantacije.

Zaštita jajnika tijekom radioterapije (premještanje jajnika izvan polja zračenja ili zaštita olovnim štitnicima), ovarijska supresija primjenom lijekova (agonisti GnRH-a) za privremeno „uspavljivanje“ jajnika tijekom kemoterapije, čime se smanjuje rizik od oštećenja, itd.

Najčešće korištene metode i tehnike

Krioprezervacija je proces zamrzavanja i čuvanja gameta, zametaka i reproduktivnih organa čime se omogućuje održavanje njihove vitalnosti tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Prvi korak postupka je hlađenje od temperature 37 °C do temperature tekućeg dušika (-196 °C). Nakon nekog vremenskog razdoblja slijedi odmrzavanje ponovno na temperaturu od 37 °C. Najveća prepreka ovog postupka je uspješno odstranjivanje vode iz stanica bez uzrokovanja smrti stanice. Voda kristalizacijom povećava svoj volumen te dovodi do puknuća stanične membrane i oštećenja organela unutar stanice. Zbog toga je prije smrzavanja stanica potrebno vodu zamijeniti krioprotektantima. Krioprotektanti su molekule koje snižavaju točku ledišta postupkom zvanim vitrifikacija. Postoje permeabilni i nepermeabilni krioprotektanti.

Permeabilni krioprotektanti ulaze u stanice te štite stanične organele od destrukcije pri izlaganju niskim temperaturama. Za razliku od njih, nepermeabilni ostaju izvan stanice te istisnu vodu iz nje procesom osmoze. Time se sprečava formacija kristala leda.

Dvije su metode pomoću kojih se izvodi krioprezervacija. To su sporo

izlaganje niskim temperaturama (eng. „slow freezing“) i vitrifikacija. „Slow freezing“ je starija metoda kod koje se temperatura spušta polagano, za 0,3 °C po minuti do željene temperature od -32 °C. Nakon toga, biomaterijal se premješta u tekući dušik na temperaturu od -196 °C. Kod vitrifikacije se temperatura spušta naglo, a najvažnija razlika u odnosu na metodu polaganog zamrzavanja je u izbjegavanju stvaranja kristala leda. Za vitrifikaciju se koriste permeabilni krioprotektori većih koncentracija koji mogu biti potencijalno toksični za stanice. Za prevenciju stvaranja kristala leda važno je brzo zamrzavanje.

Vitrifikacija vs. sporo zamrzavanje

Vitrifikacija je revolucionirala krioprezervaciju jajnih stanica, sa stopama preživljavanja od 84-99 % u usporedbi s 74-90 % kod sporog zamrzavanja. Brži oporavak mejotskog vretena nakon vitrifikacije smanjuje rizik od aneuploidije, što je ključno za uspješnu oplodnju. Brojne studije pokazuju da su stope kliničke trudnoće i živorođenja nakon vitrifikacije usporedive s onima kod svježih jajnih stanica, s prosječnom stopom živorođenja od 32 % po ciklusu.

Stimulacija jajnika *random-start*

Konvencionalni protokoli stimulacije zahtijevaju početak u ranoj folikularnoj fazi, što može odgoditi početak kemoterapije. Stimulacija *random-start* omogućuje pokretanje ciklusa bilo kojeg dana menstrualnog ciklusa, skraćujući vrijeme pripreme s 14-21 dan na 9-11 dana.

Studije pokazuju da ovaj pristup ne smanjuje broj zrelih jajnih stanica niti utječe na stopu zrelosti, čak i kod pacijentica s hormonski osjetljivim tumorima poput karcinoma dojke.

Sazrijevanje *in vitro*

Kod pacijentica koje ne mogu podnijeti standardnu stimulaciju, sazrijevanje *in vitro* (IVM) nudi alternativu.

Ova metoda uključuje aspiraciju (prikupljanje) nezrelih jajnih stanica te njihovo dozrijevanje u laboratorijskim uvjetima. Unatoč nižoj stopi sazrijevanja (59,7 % u usporedbi s 80 % kod sazrijevanja *in vivo*), IVM povećava ukupni broj zrelih jajnih stanica za 13-20 %, što je posebno vrijedno kod pacijentica s ograničenim vremenom.

Plodnost i trudnoća nakon liječenja

Vraćanje menstruacije nije garancija vraćene plodnosti. Menstruacija se može vratiti nakon kemoterapije, ali to ne znači nužno da je plodnost očuvana. Potrebno je procijeniti funkciju jajnika i folikularnu rezervu. Kao i kod ostalih pacijentica, dob žene ima vrlo važnu ulogu u uspješnosti liječenja.

Mlađe žene imaju veću šansu za očuvanje plodnosti nakon liječenja, dok žene bliže menopauzi imaju veći rizik od trajne neplodnosti. Ponekad se pacijenticama preporuča odgoda trudnoće zbog rizika od povrata bolesti ili direktnih posljedica liječenja na

sam plod. Većina liječnika preporučuje odgoditi trudnoću 2–5 godina nakon završetka liječenja. Novija istraživanja pokazuju da trudnoća nakon liječenja maligne bolesti, primjerice karcinoma dojke, ne povećava rizik od povrata bolesti i ne pogoršava prognozu.

Razvojem cjelokupne medicine, pa tako i njenog reproduktivnog segmenta, danas imamo brojne mogućnosti koje se koriste kod žena koje su prošle onkološko liječenje i imaju smanjenu plodnost.

Utjecaj dobi i broja jajnih stanica

Dob pacijentice u trenutku krioprezervacije kritičan je čimbenik. Žene koje krioprezerviraju jajne stanice prije 36. godine imaju 33-37.5 % šanse za živorođenje po ciklusu, dok se stopa smanjuje na 0 % kod onih starijih od 40 godina. Preporuča se zamrzavanje najmanje 15-20 jajnih stanica za optimalne šanse.

Etički i psihosocijalni aspekti

Pristup i financijska dostupnost

Unatoč preporukama brojnih smjernica, mnoge pacijentice suočene su s barijerama u pristupu liječenja zbog visokih troškova i nedostatka adekvatnog pokrića troškova liječenja od strane zdravstvenog osiguranja. Ovo posebno pogađa mlade pacijentice i one iz manje razvijenih regija.

Upravljanje genomskim materijalom

Etičke rasprave ističu potrebu za jednakim pristupom, analogno rekonstrukciji dojke nakon mastektomije.

Krioprezervirani materijal smatra se vlasništvom pacijentice, što postavlja pitanja upotrebe nakon smrti ili kod maloljetnica. Trenutne smjernice naglašavaju potrebu za jasnim pravnim okvirima koji poštuju autonomiju pacijentica.

Psihološki teret

Dvostruki stres, dijagnoza maligne bolesti i gubitak plodnosti može dovesti do anksioznosti, depresije i poteškoća u donošenju odluka. Istraživanja pokazuju da 30-50 % preživjelih osjeća kajanje zbog odluka o očuvanju plodnosti, naglašavajući važnost psihološke podrške.

Kliničke preporuke i budućnost

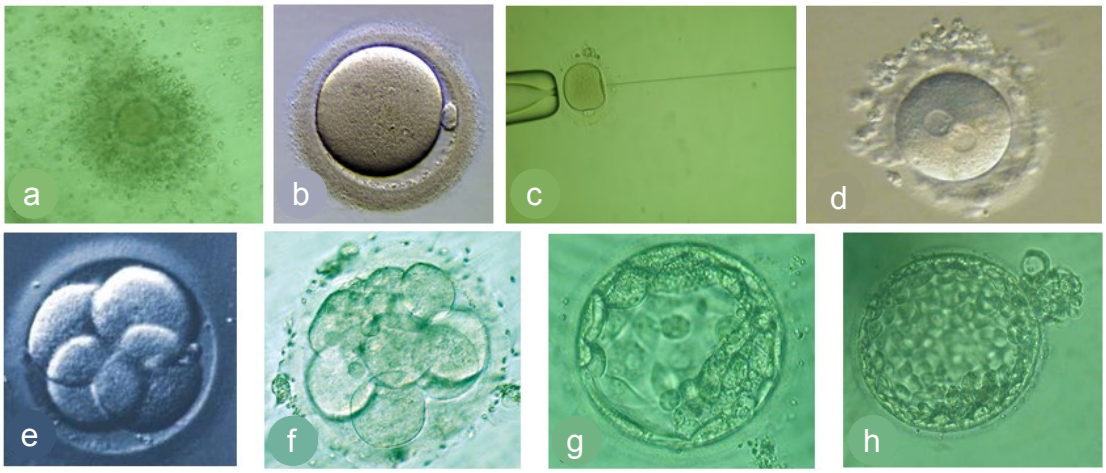
Individualizirani pristup

Odabir metode ovisi o vrsti i stadiju bolesti, vremenu do početka terapije, dobi pacijentice te reproduktivnim željama.

Kod adolescenata i djevojčica, krioprezervacija tkiva jajnika ostaje primarna opcija, iako ESHRE ističe potrebu za daljnjim istraživanjima dugoročnih ishoda.

Budućnost - integracija s novim tehnologijama

Transplantacija tkiva jajnika s IVM-om te korištenje matičnih stanica za regeneraciju jajnika istražuju se kao potencijalna rješenja za pacijentice koje nisu



Slika 3. S lijeva na desno: a) COC (cumulus oocyte complex) tj. jajna stanica uklopljena u okolne stanice kumulusa, b) Zrela jajna stanica u stadiju mejoze II s vidiljivim polarnim tjeleščem, c) Postupak ICSI (intra cytoplasmatic sperm injection) ili unos spermija u jajnu stanicu, d) Oplođena jajna stanica s dvije vidljive jezgrice (jedna potječe od majke, a druga od oca) ili pronukleusima, e) Zametak ili embrij star dva dana ili 48 sati s četiri vidljive pravilne blastomere, f) Zametak ili embrij star tri dana s osam vidljivih blastomera pravilne strukture, g) Zametak ili embrij star pet dana razvoja tzv. blastocista, h) Zametak ili embrij star pet dana sa započetim vidljivim izlijeganjem iz granica ovojnice jajne stanice (zone pelucide)

kandidati za standardne protokole. Razvoj arteficijalnog jajnika itd.

Zaključak

Krioprezervacija jajnih stanica putem vitrifikacije predstavlja sigurnu i učinkovitu metodu za očuvanje plodnosti kod onkoloških bolesnica. Unatoč napretku, ostaju izazovi u vezi dostupnosti, etičkih dilema i potrebe za personaliziranim pristupom. Stalna unaprjeđenja u tehnikama stimulacije, IVM-u i kriobiologiji obećavaju poboljšati ishode za sve pacijentice, osiguravajući im priliku za obiteljski život nakon preboljenja maligne bolesti.

Dodatak

Savjeti i preporuke

- razgovarajte s onkologom, specijalistom za neplodnost i kliničkim embriologom prije početka liječenja
- informirajte se o svim dostupnim metodama očuvanja plodnosti
- redovito pratite funkciju reproduktivnih organa nakon liječenja
- planirajte trudnoću u dogovoru s liječničkim timom, uzimajući u obzir preporučeno razdoblje čekanja nakon liječenja.

Primjeri poučavanja za osnovnu školu

Karcinom debelog crijeva

Ana Bakarić

Osnovna škola Malešnica

e-pošta: abakaric@gmail.com

Odgojno-obrazovni ishodi:

BIO OŠ B.8.2.

Analizira utjecaj životnih navika i rizičnih čimbenika na zdravlje organizma ističući važnost prepoznavanja simptoma bolesti i pravovremenoga poduzimanja mjera zaštite

BIO OŠ B.8.4.

Povezuje različite načine razmnožavanja organizama s nasljeđivanjem roditeljskih osobina i evolucijom.

Razrada ishoda:

Povezuje životne navike i rizične čimbenike s razvojem bolesti ukazujući na važnost prevencije.

Povezuje mitozu/mejozu s nastankom tjelesnih/spolnih stanica ističući da diobi prethodi rast stanice.

Prepoznaje mutacije kao promjene nasljedne upute.

Razred: 8.

Ključni pojmovi: pravilne životne navike, karcinom, nasljeđivanje.

Opis aktivnosti

Uvodni dio

U uvodnom dijelu učenici odgovaraju na pitanje „Mogu li loše životne navike povećati rizik za pojavu karcinoma debelog crijeva?

Učenici u paru 2 minute nabrajaju loše životne navike, a zatim ih zapisuju na ploču.

Primjeri odgovora učenika: brza hrana, previše slatkiša , gazirana pića, premalo kretanja, pušenje, alkohol.

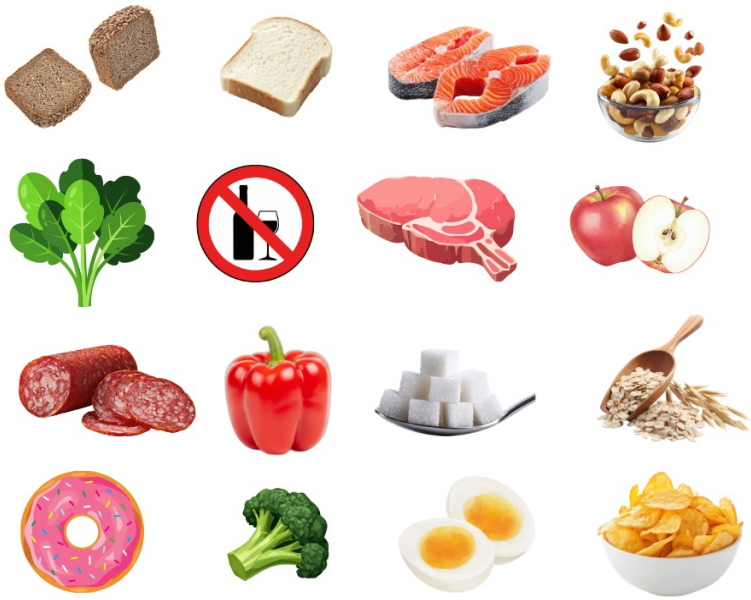
Središnji dio

Aktivnost 1. Slagalica pravilne prehrane (rad u skupinama)

Učenici u skupinama dobivaju slike različitih prehrambenih namirnica (Slika 4).

Zadatak učenika je razvrstati namirnice u dvije skupine:

1. Namirnice čija konzumacija smanjuju rizik od razvoja karcinom debelog crijeva
2. Namirnice čija učestala konzumacija povećava rizik od razvoja karcinoma debelog crijeva.



Slika 4. Slike namirnica za razvrstavanje u skupine.

Namirnice čija konzumacija smanjuju rizik od razvoja karcinom debelog crijeva.	Namirnice čija učestala konzumacija povećava rizik od razvoja karcinoma debelog crijeva.

Nakon razvrstavanja slika svaka skupina učenika obrazlaže odabir i objašnjava zašto su određene namirnice svrstali u pojedinu skupinu.

Aktivnost 2.

Zadatak 1.

Učenici istražuju simptome karcinoma debelog crijeva, važnost prevencije i ranog otkrivanja. Vođeni pitanjima popunjavaju kartice vezane uz pojedinu temu.

Individualno čitaju tekst na poveznici Rak debelog crijeva - kolorektalni karcinom kojem mogu pristupiti i skeniranjem QR koda

Rizični čimbenici

Kakve prehrambene navike mogu povećati rizik od karcinoma debelog crijeva?

Koji čimbenici vezani uz stil života povećavaju rizik od pojave karcinoma debelog crijeva?

Na koji način genetika ili obiteljska povijest bolesti može utjecati na pojavu karcinoma debelog crijeva?

Koje starosne skupine i spolovi imaju veći rizik od razvoja karcinoma debelog crijeva?

Simptomi

Nabrojite 3 do 5 najčešćih simptoma karcinoma debelog crijeva.

Zašto je važno prepoznati simptome na vrijeme?

Koje promjene u svakodnevnom životu (npr. stolica, probava) mogu biti znak upozorenja?

Liječenje

Koje su osnovne metode liječenja karcinoma debelog crijeva?

Zašto je rano otkrivanje bolesti važno za uspjeh liječenja?

Zašto je važna emocionalna i psihološka podrška osobama koje se liječe od karcinoma?

Prevencija

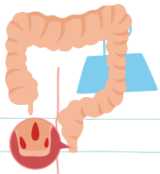
Koje namirnice i pića smanjuju rizik od karcinoma debelog crijeva?

Koje vrste tjelesne aktivnosti pomažu u prevenciji?

Koje druge navike mogu pomoći u očuvanju zdravlja crijeva?

Zašto su preventivni pregledi važni i kada se preporučuju?

Rizični čimbenici



Simptomi

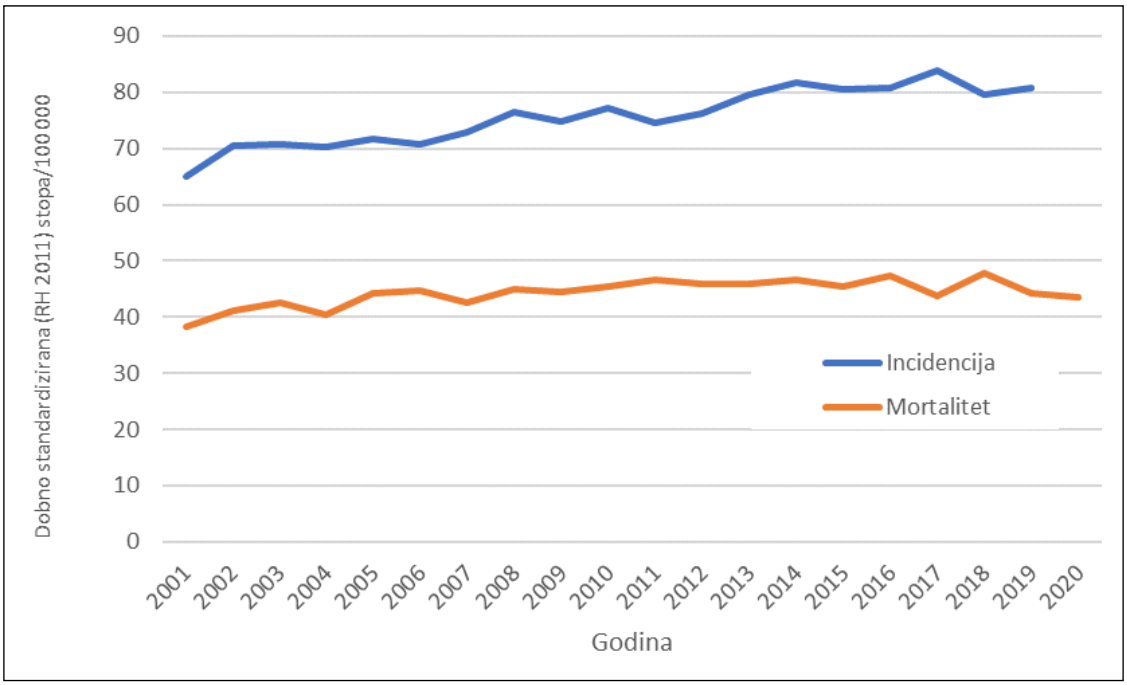
Liječenje

Prevencija

Izvor slike: Canva

Zadatak 2.

Proučite graf (slika 5) koji prikazuje trend učestalosti pojave (incidencije) i stopu smrtnosti (mortaliteta) od karcinoma debelog crijeva u Republici Hrvatskoj i riješite zadatke.



Izvor slike: Canva

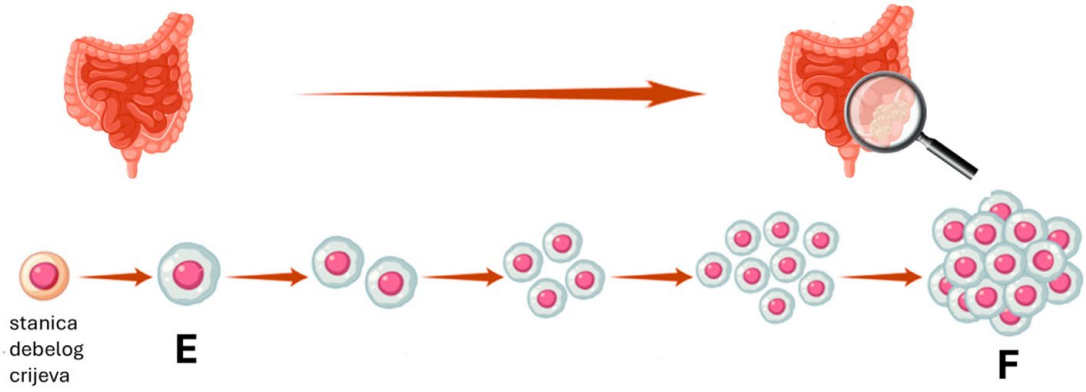
Slika 5. Trend incidencije i mortaliteta karcinoma debelog crijeva u RH od 2001. do 2020.

a) Kako se mijenja učestalost pojave karcinoma debelog crijeva tijekom promatranog razdoblja?

---

b) Kako se mijenja smrtnost od karcinoma debelog crijeva tijekom promatranog razdoblja?

Zadatak 3.
Proučite sliku koja prikazuje promjenu stanice debelog crijeva i riješite zadatke.



Izvor slike: Canva

a) U stanici debelog crijeva došlo je do promjene čija je posljedica da stanica crijeva više ne slijedi upute za rast i dijeljenje koje dobiva od organizma čiji je dio. Koja se promjena dogodila u stanici crijeva?

---

b) Koji proces je omogućio povećanje broja stanica od E do F?

---

c) Je li promjena koja se dogodila u stanici crijeva nasljedna? Objasni svoj odgovor.

Završni dio – evaluacija

A. Odgovori na pitanja.

a) Navedi dva rizična čimbenika za karcinom debelog crijeva.

b) Navedi dva simptoma bolesti.

c) Navedi dvije mjere prevencije.

d) Zašto je važno rano otkrivanje bolesti?

B. Razvrstaj namirnice u dvije skupine, one koje smanjuju i one koje povećavaju rizik od razvoja karcinoma debelog crijeva.

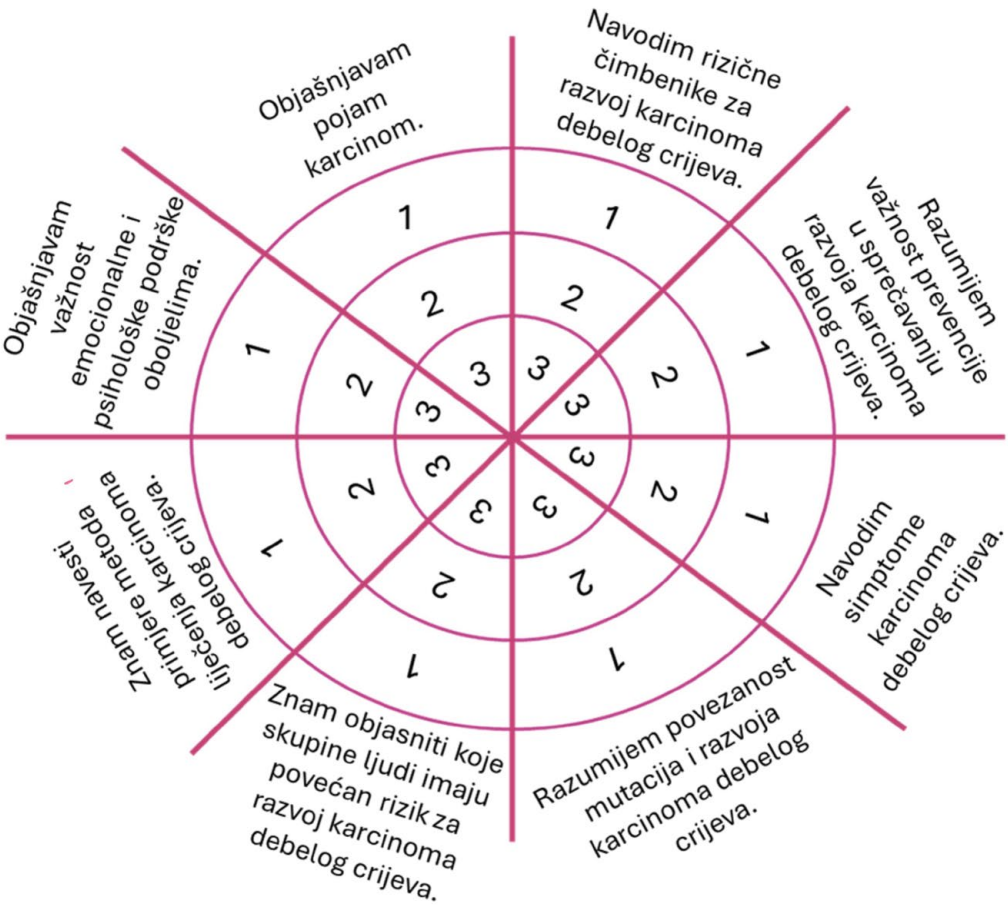
integralni kruh, čips, jabuka, hamburger, brokula, gazirano piće, crveno meso, zobene pahuljice, suhomesnati proizvodi, orašasti plodovi, slatkiši

C. Procijeni svoje znanje o karcinomu debelog crijeva. Za svaku navedenu tvrdnju zaokruži odgovarajući broj unutar tvrdnje, ovisno o tome slažeš li se s njom u potpunosti, djelomično ili se ne slažeš.

1 – ne slažem se

2 – djelomično se slažem

3 – slažem se



Melanom – maligni tumor potaknut UV-zračenjem

dr. sc. Valerija Begić

OŠ Sesvetski Kraljevec

e-pošta: valerija.begic@skole.hr

Odgojno-obrazovni ishodi:

BIO OŠ B.8.2.
Analizira utjecaj životnih navika i rizičnih čimbenika na zdravlje organizma ističući važnost prepoznavanja simptoma bolesti i pravovremenoga poduzimanja mjera zaštite

BIO OŠ B.8.4.
Povezuje različite načine razmnožavanja organizama s nasljeđivanjem roditeljskih osobina i evolucijom.

Razrada ishoda:
Povezuje životne navike i rizične čimbenike s razvojem bolesti ukazujući na važnost prevencije. Povezuje mitozu/mejozu s nastankom tjelesnih/spolnih stanica ističući da diobi prethodi rast stanice. Prepoznaje mutacije kao promjene nasljedne upute.

Razred: 8.
Ključni pojmovi: pravilne životne navike, tumor, melanom, nasljeđivanje.

Opis aktivnosti
Uvodni dio
U uvodnom dijelu učenici ponavljaju nastavne sadržaje 7. razreda te primjenjuju znanje iz svakodnevnog života.

U parovima popunjavaju T-tablicu u koju navode prednosti i nedostatke izlaganja Sunčevom zračenju. Potom izlažu što su napisali i međusobno nadopunjuju odgovore.

Izvodi se zajednički zaključak da je umjereno izlaganje suncu korisno, ali i da pretjerano izlaganje suncu može uzrokovati maligni tumor kože.

T-tablica >>

SUNČANJE

prednosti	nedostaci

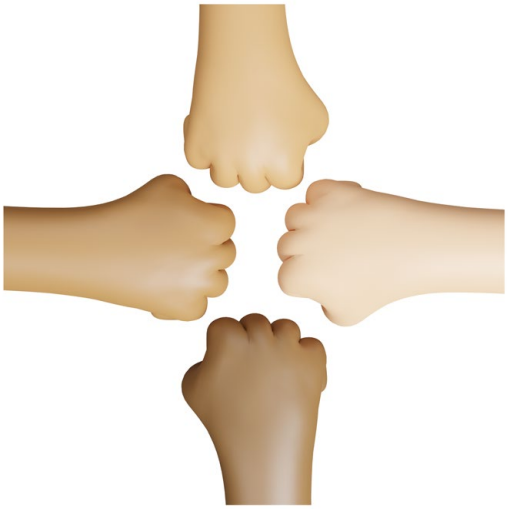
Središnji dio

U središnjem dijelu sata učenici će detaljnije istražiti melanom, kao primjer malignog tumora, s osobitim osvrtom na prevenciju i važnost ranog otkrivanja te će nadograditi koncepte usvojene u 7. razredu osnovne škole. U prvom koraku učenici se upoznaju s pojmom melanom. Individualno čitaju tekst na poveznici **Što je melanom i kako se otkriva?** kojoj mogu pristupiti i skeniranjem QR koda:

Potom, radom u grupi, zapisuju zajedničke zaključke ispunjavajući shemu. Predstavnici skupine izlažu zaključke skupine. Tijekom izlaganja jedne skupine preostale skupine označavaju zaključke s kojima se slažu kako ih ne bi ponavljali tijekom vlastitog izlaganja, ali i ono s čime se ne slažu u izlaganju pojedine skupine. Tijekom svog izlaganja nadopunjuju izlaganje prethodne/prethodnih skupina te navode sve s čime se ne slažu uz obrazloženje zašto misle da je navod netočan/ zašto se s njim ne slažu.

Što je melanom?
Koji su najčešći uzroci razvoja melanoma?
Nastaje li melanom iz madeža?
Zašto je važan samopregled kože?
Što treba učiniti osoba koja primijeti promjene na koži?

U drugom se koraku učenike vodi u smjeru osvještavanja važnosti prevencije. Može im se dati zadatak da na temelju saznanja stečenih u 7. razredu, ali i kroz svakodnevni život navedu načine na koji je moguće pridonijeti prevenciji razvoja melanoma tako da na svaku ruku upišu jednu od mogućnosti.



Izvor slike: Canva

Po završetku rada učenici predstavljaju svoje uratke te se raspravlja o njihovom promišljanju i ispravljaju se eventualni netočni navodi.

U trećem se koraku stavlja naglasak na „ABCDE"-pravilo, važnost samopregleda kože i način njegove provedbe. Učenike se upućuje da je važno uočiti sve promjene na koži, promjenu boje, ruba, ravnomjernosti pigmenta i izbočenja te da se kao podsjetnik na sve promjene koje treba uočiti koristi „ABCDE"-pravilo, što je akronim koji se odnosi na početna slova promjena te ih se upućuje da ga samostalno prouče. Upoznaje ih se s razlikom između benignog i malignog tumora. Učenici potom individualno proučavaju „ABCDE"-pravilo i način provedbe samopregleda na poveznici **Melanom kože i samopregled** kojem mogu pristupiti i skeniranjem QR koda:

Nakon toga izrađuje se shematski prikaza „ABCDE"-pravila i načina provedbe samopregleda, radom u paru ili skupini. Učenike se potiče da budu kreativni i da na upečatljiv način prikažu sve promjene na koži koje upućuju na razvoj melanoma. Učenicima se može zadati obrazac ili im se može ostaviti sloboda izvedbe. Najbolji radovi učenika mogu se izložiti u razredu kao podsjetnik na važnost uočavanja promjena na koži i način provedbe njenog samopregleda.

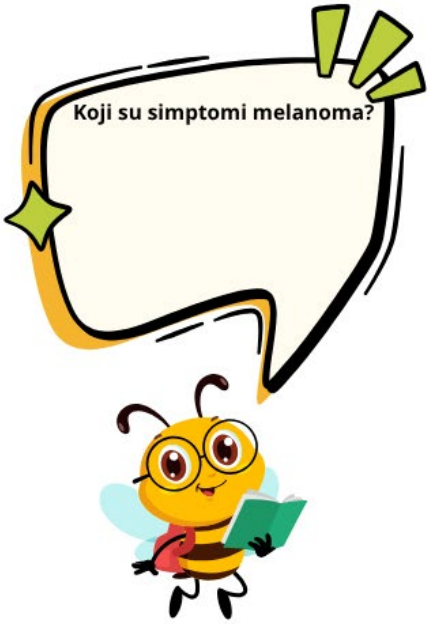
"ABCDE"-PRAVILO	
A - asimetrija (od eng. *Asymetry*)	
benigni tumor	maligni tumor (melanom)
B - rubovi (od eng. *Borders*)	
benigni tumor	maligni tumor (melanom)
C - boja (od eng. *Color*)	
benigni tumor	maligni tumor (melanom)
D - veličina (od eng. *Diameter*)	
benigni tumor	maligni tumor (melanom)
E - razvoj (od eng. *Evolution*)	
benigni tumor	maligni tumor (melanom)
POSTUPAK SAMOPREGLEDA KOŽE	

Rješavanje sljedećeg zadatka omogućuje sistematizaciju. Zadatak za učenike je da u svakom redu označe znakom √ sliku koja prikazuje melanom, a znakom X sliku koja prikazuje madež ili benigni tumor.

Izvor slike: Canva

U sljedećem se koraku učenike može uputiti da pročitaju još jedan tekst o melanomu, kojem pristupaju pomoću poveznice **Melanom** ili skeniranjem QR koda:

Svrha proučavanja teksta je sistematizirati znanje o melanomu te ga dodatno proširiti. Za učenike se može izraditi organizator pažnje s pitanjima na koja će odgovoriti tijekom proučavanja teksta te na njih odgovoriti samostalno ili radom u paru.



U sljedećem dijelu učenici radom u skupini i samostalnim pretraživanjem interneta traže odgovore na pitanja:

1. U kakvom su odnosu mitoza i razvoj melanoma?

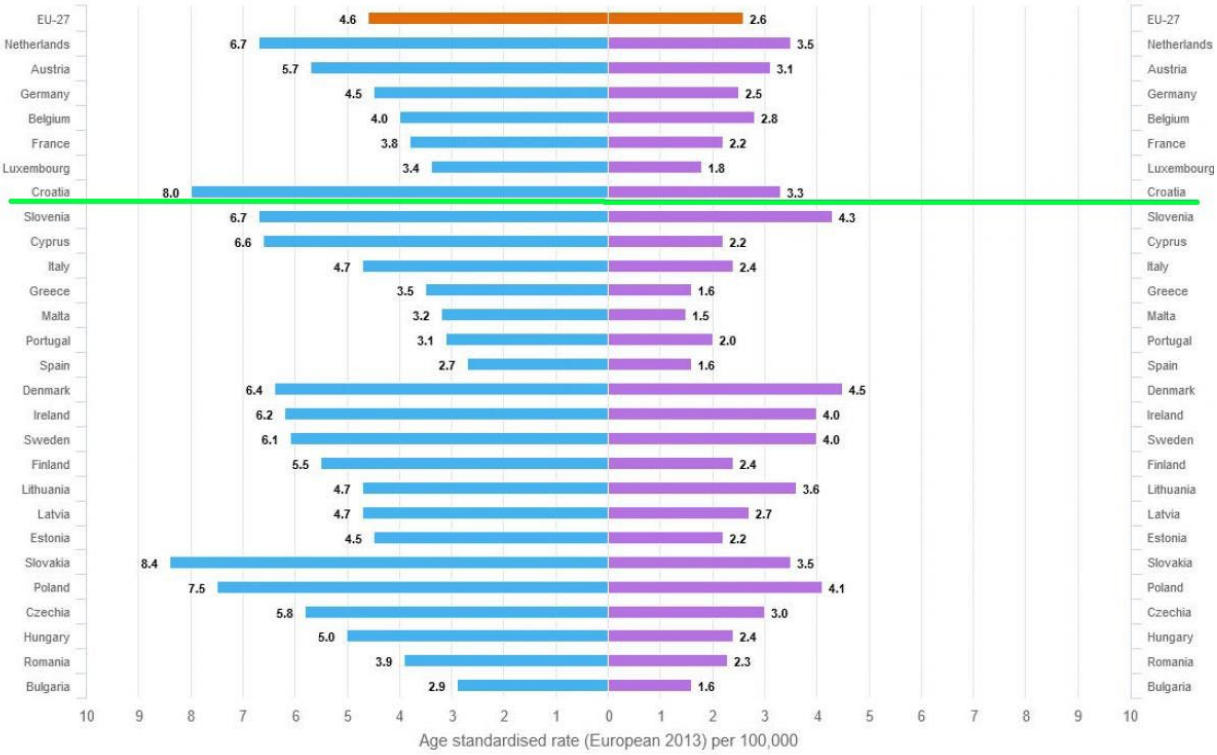
2. Je li melanom nasljedna bolest?

Predstavnici skupina izlažu zajedničke zaključke koji se dopunjuju izlaganjem članova drugih skupina i sudjelovanjem u raspravi uz ispravljanje eventualnih netočnih navoda.

I za kraj, učenicima se daje zadatak da prouče graf koji prikazuje smrtnost od melanoma u Hrvatskoj i Europskoj uniji. Na temelju proučavanja grafa učenici, radom u paru, odgovaraju na pitanja.

Zadatak

Proučite graf (Slika 6.) koji prikazuje stopu smrtnosti od melanoma u Hrvatskoj i ostalim zemljama EU i riješite zadatke. Podaci za Hrvatsku naznačeni su zelenom bojom.



Muški spol – plavo, ženski spol – ljubičasto

Slika 6. Standardizirane stope smrtnosti od melanoma kože u zemljama EU-27 prema spolu i dobi, ukupno za sve dobi, procjena za 2022. godinu. Izvor: https://www.hzjz.hr/

Odgovorite na pitanja:

1. Kakva je smrtnost od melanoma u Hrvatskoj u odnosu na ostale zemlje EU? Objasnite moguće razloge.

2. Imaju li veću stopu preživljavanja od melanoma žene ili muškarci? Objasnite moguće razloge.

3. Navedite prijedloge kako bi pridonijeli smanjenju stope smrtnosti od melanoma.

Završni dio – evaluacija

A. Odredi točnost navedenih tvrdnji.

a. Melanom se može liječiti kirurški. TOČNO – NETOČNO

b. Melanom uvijek nastaje iz madeža. TOČNO – NETOČNO

c. Melanom je u pravilu nasljedna bolest. TOČNO – NETOČNO

d. Proces mitoze omogućuje razvoj melanoma. TOČNO – NETOČNO

e. Pojačano izlaganje suncu pridonosi razvoju melanoma. TOČNO – NETOČNO

f. Pravilnim životnim navikama smanjujemo rizik od melanoma. TOČNO – NETOČNO

g. Samopregled kože povećava stopu preživljavanja od melanoma. TOČNO – NETOČNO

B. Procijeni svoje znanje o melanomu. Za svaku tvrdnju stavi kvačicu u odgovarajuće polje.

	DA U POTPUNOSTI	DJELOMIČNO	JOŠ UVIJEK NE
Mogu objasniti pojam melanom			
Razumijem važnost prevencije u sprečavanju razvoja melanoma			
Mogu objasniti važnost samopregleda kože			
Znam navesti koje su osobe ugroženije od razvoja melanoma			
Razumijem povezanost mitoze s razvojem melanoma			
Znam navesti načine liječenja melanoma			

Primjeri poučavanja za srednju školu

Tumori

Ivana Ozimec

OŠ Matka Laginje, Zagreb
Škola suvremenog plesa Ane Maletić, Zagreb

e-pošta: ivanaozimec7@yahoo.com

Razred: 3. razred srednje škole (gimnazijski program) – Biologija

Uvodna anketa

Što znaš o tumorima?

Odgovori na pitanja.
1. Što je tumor?
2. Koje su vrste tumora?
3. Navedi tri uzroka tumora.
4. Koja je razlika između tumora i raka?

TUMORI
https://forms.cloud.microsoft/e/63QFSn68Lp?origin=lprLink

Memori
Zadatak:

a) Pronađi sve parove u igri memori (pojmove poveži s njihovim opisom)

b) Objasni sve pojmove koji se pojavljuju (ako je potrebno koristi internet)

c) Opiši kako su navedeni pojmovi povezani s temom tumori

d) Istraži tko su bile Ana Rukavina i Emma Betts

Benigni tumor	Lokalizirana nakupina stanica koja se ne širi u okolna tkiva
Maligni tumor	Nekontrolirana dioba stanica i širenje stanica u tkiva putem krvi ili limfe
Biljni tumor	Pojava izrasline na deblu hrasta koja ne podsjeća na uobičajene dijelove navedenog organizma
Životinjski tumor	Češći su kod starijih životinja, a liječenje obično uključuje kirurško uklanjanje, kemoterapiju ili zračenje

Radioaktivno zračenje	Spontano emitiranje energije u obliku alfa ili beta-čestica iz nestabilnih atomskih jezgara
Pesticidi	Tvari namijenjene suzbijanju štetnih kukaca, korova ili gljivica
UV-zračenje	Dio Sunčeva spektra koji uzrokuje tamnjenje kože i sintezu vitamina D
Azbest	Vlaknasti silikatni mineral, otporan na toplinu, vatru i kemikalije

Dioksini	Organski spojevi koji se nakupljaju u masnom tkivu životinja i ljudi te predstavljaju ozbiljan rizik za zdravlje
Nikotin	Služi kao prirodna obrana biljke od kukaca
Polonij	Nastaje radioaktivnim raspadom uranija
Apoptoza	Kontroliran proces koji služi za uklanjanje opasnih stanica

Dioba stanica	Konrolirani proces važan za regeneraciju i rast organizama
Nezdrava prehrana	Grickalice, gazirana pića, slatkiši
Zdrava prehrana	Voće, povrće, integralne žitarice

Pričam ti priču

Zadatak: Napiši priču o tumorima na temelju onoga što si naučio/naučila na nastavnom satu.

U priči trebaju biti korišteni i sljedeći pojmovi: stanica, dioba, apoptoza, maligni, benigni, kancerogene tvari, zračenja, krv, tkivo

Provjeri svoje znanje:
Provjeri svoje znanje: Tumori
https://forms.office.com/e/p5wd3DCdrR?origin=lprLink

1. Tumori su nakupine stanica koje nemaju fiziološku ulogu u organizmu.

Točno Netočno

2. Kako se zovu tumori koji nastaju na jednom mjestu u organizmu i ne šire se u druge dijelove organizma?

3. Koje su tvrdnje o tumorima točne? (više točnih odgovora)

a) Stanice tumora imaju mogućnost programirane smrti.

b) Stanice tumora ne mogu se diferencirati.

c) Sve tumorske stanice nastale su iz jedne početne stanice.

d) Biljke ne mogu imati tumore.

e) Pogreške u genima tumorskih stanica mogu nastati pod utjecajem okolišnih faktora.

4. Emma Betts mlada je Australka koja je svojim djelovanjem nastojala skrenuti pažnju na povećanje oboljenja od karcinoma u Australiji. O kojem je karcinomu govorila? (jedan točan odgovor)

a) karcinom dojke

b) karcinom pluća

c) karcinom vrata maternice

d) karcinom kože

e) karcinom debelog crijeva

5. Na kojem su mjestu po učestalosti pojavljivanja maligne bolesti u Republici Hrvatskoj?

a) 1.

b) 2.

c) 3.

d) 4.

e) 5.

6. Leukemija je tumor krvnih stanica pri čemu nastaju netipični leukociti.

Točno Netočno

7. Kako se naziva maligni tumor kože koji nastaje iz stanica koje proizvode melanin?

8. Kako se zove Zaklada čijom aktivnošću se povećao velik broj dobrovoljnih davatelja koštane srži u Republici Hrvatskoj?

9. Što od navedenog predstavlja prevenciju oboljenja od malignih bolesti? (više točnih odgovora)

a) Korištenje solarija umjesto sunčanja na otvorenom.

b) Prehrana bogata crvenim mesom i sirovom ribom.

c) Nošenje sunčanih naočala i šešira.

d) Samopregled dojki i sjemenika.

e) Korištenje običnih lakova za nokte umjesto gel-lakova za UV-lampe

10. Azbest može uzrokovati promjene koje su dio nastanka malignog tumora kože.

Točno Netočno

Suočiti se s tumorom – sa strahom ili sa znanjem?

mr. sc. Zrinka Pongrac Štimac

V. gimanzija

e-pošta: zrinkaps@gmail.com

Odgojno-obrazovni ishodi:

BIO SŠ B.3.1. Analizira regulacijske mehanizme održavanja homeostaze na razini stanice i organizma.

BIO SŠ B.3.2. Analizira posljedice narušavanja homeostaze.

BIO SŠ B.3.3. Analizira životne cikluse stanica povezujući ih s tijekom života organizma.

Ishodi aktivnosti:
Razlikuje posljedice obolijevanja od benignih i malignih tumora.

Objašnjava uloge ključnih gena u nastanku tumora.

Povezuje životne navike i rizične faktore s razvojem tumorskih bolesti ukazujući na važnost prevencije u ranom otkrivanju i pravodobnom liječenju.

Razred: 3./4. SŠ

Ključni pojmovi:
tumor, onkogeni, tumor-supresorski geni, geni koji kontroliraju apoptozu, geni uključeni u popravak DNA

Opis aktivnosti

Uvodni dio

Na početku upitajte učenike znaju li što se obilježava 4. veljače? Dozvolite im da potraže na internetu.

Učenici bi vrlo brzo trebali pronaći podatak da se 4. veljače obilježava Svjetski dan borbe protiv raka. Cilj obilježavanja Svjetskog dana borbe protiv raka je podizanje globalne svijest o malignim bolestima. Datum je upisan u Parišku povelju protiv raka, dokumentu koji je nastao 2000. godine na prvom Svjetskom summitu

protiv malignih bolesti, održanom u Parizu. Potpisali su ga čelnici vladinih agencija i organizacija za borbu protiv raka iz cijeloga svijeta. U posljednjem, X. članku Povelje zapisan je datum 4. veljače kao Svjetski dan borbe protiv raka „kako bi svake godine Pariška povelja bila u srcima i mislima ljudi diljem svijeta".

Upitajte učenike jesu li im poznati razlozi zbog kojih je 4. veljače proglašen Svjetskim danom borbe protiv raka? Učenici bi na istim internetskim stranicama trebali pronaći informacije o Pariškoj povelji protiv raka kao dokumentu koji predstavlja zajedničku globalnu predanost poboljšanju kvalitete života oboljelih od raka. Osim toga povelja potiče kontinuirano ulaganje u istraživanja, u prevenciju i liječenje raka. Kratko raspravite ove informacije. U raspravi će se vjerojatno pojaviti pojam tumor pa upitajte učenike zbog čega 4. veljače nije proglašen Svjetskim danom borbe protiv tumora? Učenici će sigurno spomenuti da postoje benigni i maligni tumori te da su opasni i smrtonosni upravo maligni tumori koji se mogu proširiti tijelom te se takva oboljenja nazivaju rak.

Nakon toga upitajte učenike znaju li koje su tumorske bolesti najzastupljenije u našoj populaciji. Zapišite njihove odgovore na ploči. Upitajte ih obolijevaju li žene i muškarci od istih tumorskih bolesti, jesu li jednako zastupljene u oba spola i ovisi li obolijevanje o dobi?

Rasporedite učenike u četiri skupine te im podijelite radni list 1. Oboljeli od malignih tumora u Hrvatskoj. Dozvolite im da koriste mobitele. Također, napomenite im da za prikupljanje odgovora imaju 10 minuta.

Radni list 1. Oboljeli od malignih tumora u Hrvatskoj

Zadatak: Skenirajte QR kod i proučite podatke o incidenciji* malignih tumora u Hrvatskoj u 2022. godini. Nakon toga odgovorite na pitanja u nastavku.

*Napomena: pojam incidencija znači učestalost pojavljivanja nekog poremećaja, u ovom slučaju malignih tumora.

1. Osobe koje životne dobi su najčešće oboljele od malignog tumora tijekom 2022. godine?

2. Koja su četiri najčešća sijela malignih tumora u žena tijekom 2022. godine?

3. Koja su četiri najčešće sijela malignih tumora u muškaraca tijekom 2022. godine?

Kad učenici završe pretraživanje i odgovore na pitanja na radnom listu 1, usporedite njihove odgovore s popisima na ploči te kratko raspravite. Upitajte ih što znači riječ sijelo. Prema Hrvatskom jezičnom portalu (https://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=d19lWRc%3D&keyword=sijelo), riječ sijelo označava „seosko večernje okupljanje na kakvom zajedničkom poslu uz zabavljanje". Upitajte učenike zbog čega se ista riječ upotrebljava u kontekstu obolijevanja od malignog tumora?

Središnji dio

Istražite koliko učenici znaju o tumorima (što su, kako nastaju, što ih uzrokuje…), o prevenciji tumorskih oboljenja te o načinima liječenja.

Istim skupinama učenika podijelite radni list 2 oblikovan na način prikazan na slici 7. Pri ispunjavanju radnog lista 2 učenici **ne bi trebali koristiti mobitele**. Važno je da razgovaraju i zapišu odgovore do kojih su došli unutar svake skupine. Nakon 10 minuta prikupite radne listove. U ovom trenutku **ne raspravljajte s učenicima**.

Što znam o tumoru?

Kako nastaje tumor?	**Što može uzrokovati tumor?**
Možemo li i kako spriječiti nastanak tumora?	**Mogu li se tumori liječiti?**

Slika 7. Radni list 2. Što znam o tumoru?

U nastavku svaka skupina pretraživanjem relevantnih stranica pronalazi informacije koje im pomažu da odgovore na postavljena pitanja na posebnim radnim listovima: prva skupina popunjava radni list 3.1., druga skupina radni list 3.2, treća skupina radni list 3.3. i četvrta skupina radni list 3.4. Za traženje odgovora učenicima će trebati između 20 i 30 minuta.

Radni list 3.1. Što je tumor?

Zadatak: Skenirajte predložene QR kodove i proučite informacije o tumorima te odgovorite na pitanja u nastavku.

1. Što znači riječ tumor i kojeg je podrijetla?

2. Koja su obilježja tumora?

3. Kako se tumori dijele?

4. Pripada li karcinom u tumore? Objasnite svoj odgovor.

5. Što su metastaze?

Radni list 3.2. Iz jedne stanice?!

Zadatak 2. Znate li da tumori nastaju iz samo jedne stanice u kojoj je došlo do mutacije na jednom od ključnih gena: onkogenima (od eng. *oncogene*); tumor-supresorskim genima (od eng. tumor *suppressor gene*); genima koji kontroliraju apoptozu (od eng. *genes that control apoptosis*) ili genima uključenih u popravak DNA (od eng. *genes involved in DNA repair*).

Istražite uloge ovih gena i zapišite svoja objašnjenja. Istražite važnost

gena koji kontroliraju angiogenezu te gena koji potiču invaziju i metastaziranje u nastanku malignih oboljenja.

Kako biste dobili pouzdane odgovore u pretraživanju koristite i hrvatske i engleske nazive.

Uloga onkogena:

Uloga tumor-supresorskih gena:

Uloga gena koji kontroliraju apoptozu:

Uloga gena uključenih u popravak DNA:

Važnost gena koji kontroliraju angiogenezu i gena koji potiču invaziju i metastaziranje u nastanku malignih oboljenja:

Radni list 3.3. Što može uzrokovati tumor i može li se tumor liječiti?

Istražite uzroke koji mogu dovesti do pojave tumora te načine njegova liječenja.

Navedite najvažnije rizike (5) koji mogu dovesti do pojave tumora te uz svaki napišite primjere tumora koje najčešće izazivaju.

Navedite najčešće postupke koji se koriste u liječenju tumora. Istražite značenje nepoznatih pojmova i objasnite ih.

Radni list 3.4. „Mama, budi zdrava!"

Na stranicama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo HZJZ (https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-borbe-protiv-raka-4/), pronaći ćete sljedeći tekst: „Svjetski dan borbe protiv raka obilježava se svake godine 4. veljače s ciljem podizanja svjesnosti o raku i poticanja njegove prevencije.

Obilježavanje je 2000. godine osnovala Unija za međunarodnu kontrolu raka (UICC), koja svojim trogodišnjim kampanjama pokušava omogućiti dublje istraživanje određenih tema o malignim tumorima te potaknuti ljude diljem svijeta na suočavanje s globalnom epidemijom maligniteta.

Tema je kampanje nadolazećeg ciklusa 2025. – 2027. „Ujedinjeni u jedinstvenosti" (od eng. United by Unique) s namjerom stavljanja osoba i njihovih priča u središte skrbi. UICC naglašava kako iza svake dijagnoze stoji jedinstvena ljudska priča, zbog čega pristup skrbi o oboljelima od malignih bolesti koji je usmjeren na osobu i u potpunosti integrira jedinstvene potrebe svakog pojedinca, a temelji se na suosjećanju i empatiji, dovodi do najboljih zdravstvenih rezultata."

Zadatak: Prisjetite se kampanja vezanih uz tumore koje se provode u Hrvatskoj, poput npr. „Mama budi zdrava"; „Budi hrabar, budi zdrav", …

Istražite:

Kome su namijenjene?

Istražite zbog čega se provode?

Utječu li te kampanje na smanjivanje incidencije tumora?

Može li se i kako spriječiti nastanak tumora?

Što mislite zbog čega je u uvodnom tekstu naglašeno da *„pristup skrbi o oboljelima od raka koji je usmjeren na osobu i u potpunosti integrira jedinstvene potrebe svakog pojedinca, a temelji se na suosjećanju i empatiji, dovodi do najboljih zdravstvenih rezultata“*?

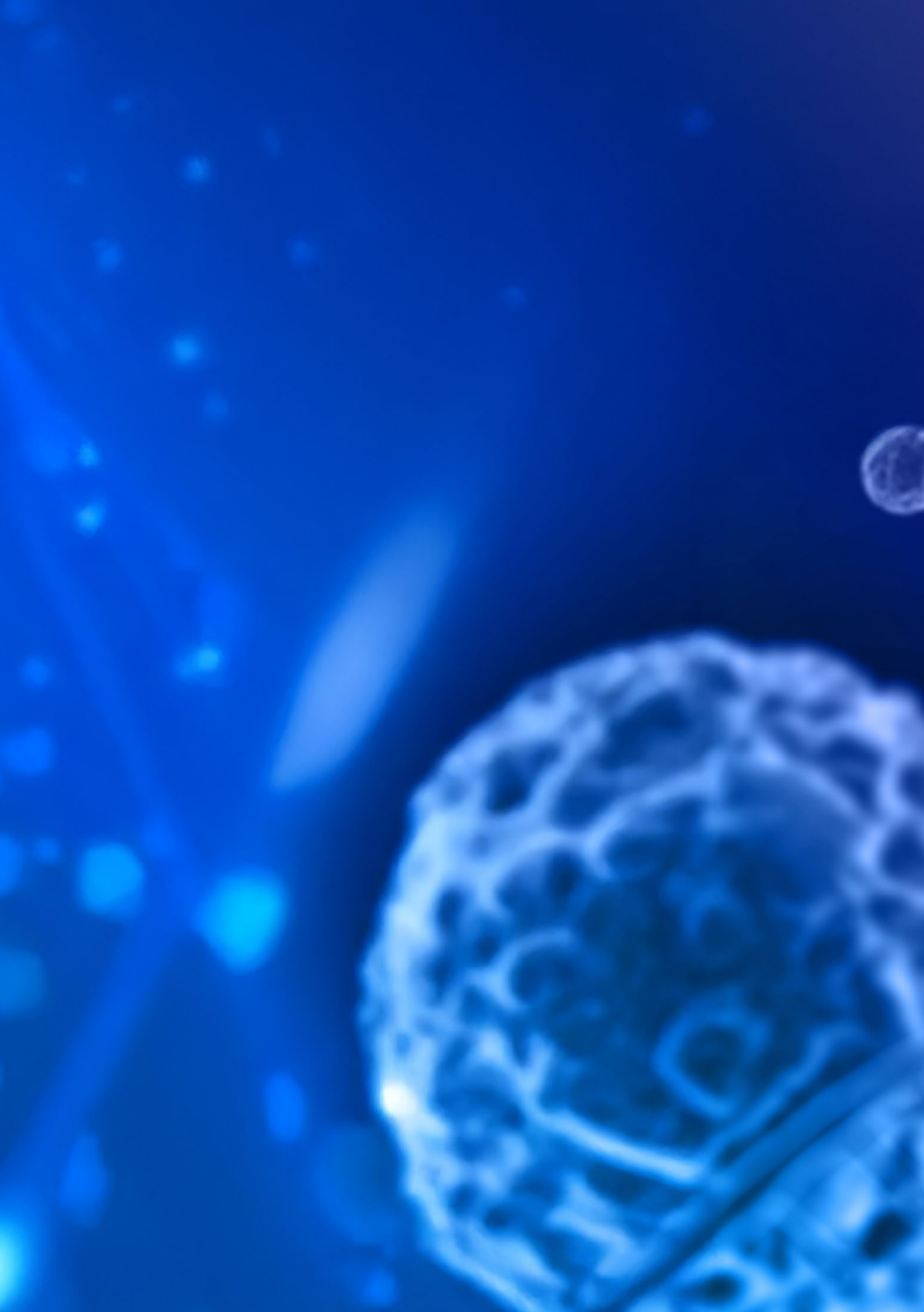
Završni dio

Kad učenici završe s odgovaranjem na pitanja na radnim listovima 3.1. do 3.4. formirajte nove četiri skupine. U svakoj neka budu učenici iz početnih skupina (barem jedan). Svakoj skupini sada dajte po jedan radni list 2 koji su ispunjavali u prvom dijelu sata. Učenici trebaju pročitati tekst koji je napisan, dopuniti ga i, po potrebi, ispraviti. Za to će im trebati oko 20 minuta. Nakon toga zajednički raspravite odgovore na sva četiri pitanja i zaključke, u obliku natuknica, ispišite na ploču.

Na kraju im podijelite izlazne kartice na kojima je naveden naslov aktivnosti: *Suočiti se s tumorom – sa strahom ili sa znanjem?*

I zadatkom: Što je tvoj odabir? Obrazloži svoj odgovor.

bilješke

bilješke

bilješke