

# RASOPATIJE- POREMEĆAJI RAS/MAP KINAZNOG SIGNALNOGA PUTA

---

Šarić, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:107896>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Lea Šarić

RASOPATIJE - POREMEĆAJI RAS/MAP KINAZNOG  
SIGNALNOGA PUTA

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 18.04.2024. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Saša Ostojić (predsjednik Povjerenstva)
2. doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić
3. prof. dr. sc. Smiljana Ristić

Rad sadrži 41 stranicu, 1 sliku, 2 tablice, 11 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Srdačno zahvaljujem mentorici, profesorici Pereza Nini na svom prenesenom znanju, a ponajviše na ljubavi prema svome pozivu kojom me naučila koja je istinska vrijednost življenja. Svatko bi trebao imati tu čast da upozna profesora kao što ste Vi.

Hvala mojim roditeljima koji su me svojim malim i velikim djelima ljubavi učinili marljivom, samosvjesnom, upornom studenticom, čvrstom osobom koja ne odustaje pred preprekama jer ju oni guraju naprijed i pružaju oslonac kada je potrebno stati. Ja sam vas željela učiniti samo jednim- ponosnima. Nadam se da sam u tome uspjela.

Hvala osobi koja je na ovaj ili onaj način bila satkana u svaki djelić mogeg ovozemaljskog putovanja, a koja vječno ostaje moj uzor - mom djedu Tončiju.

Hvala gospođi Tei Runjak, ženi velikoga Ž koja je uporno rušila utkana uvjerenja na kojima sam gradila svoje temelje i pomogla mi shvatiti neograničenost ljudskih potencijala.

Šećer na kraju, hvala mom dečku Denisu koji je sa mnom, rame uz rame, proživljavao sve dobre i lošije dane moga studija, koji nije odustajao od mene kad bih najradije odustala i sama.

Ovo je tek početak, hvala što smo zajedno došli do njega.

Hvala mom bratu, bakama, svoj rodbini, kumovima, prijateljima- iskreno sam zahvalna što s vama mogu podijeliti radost jer je to ono što mom uspjehu daje težinu.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SVRHA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. RAS- MAP KINAZNI PUT</b> .....	<b>3</b>
<b>4. RASOPATIJE</b> .....	<b>5</b>
<b>5. NEUROFIBROMATOZA I</b> .....	<b>8</b>
<b>5.1. GENETIČKA PODLOGA</b> .....	<b>9</b>
<b>5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE</b> .....	<b>9</b>
<b>5.3. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>9</b>
<b>5.4. LIJEČENJE</b> .....	<b>10</b>
<b>5.5. LEGIUS SINDROM (NFLS- NF1 LIKE SYNDROME)</b> .....	<b>10</b>
5.5.1. GENETIČKA PODLOGA.....	10
5.5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	10
<b>6. NOONAN SINDROMI</b> .....	<b>11</b>
<b>6.1. GENETIČKA PODLOGA</b> .....	<b>11</b>
6.1.1. PTPN11.....	12
6.1.2. SOS1 .....	12
6.1.3. RAF1.....	13
6.1.4. RAS superporodica .....	13
6.1.5. ERK2 .....	15
6.1.6. LZTR1 .....	16
6.1.7. SHOC2.....	16
6.1.8. CBL.....	16
<b>6.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE</b> .....	<b>17</b>
<b>6.3. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>17</b>
<b>6.4. LEOPARD SINDROM (Noonan syndrome with multiple lentigines</b> .....	<b>18</b>
<b>(NSML))</b> .....	<b>18</b>
6.4.1. GENETIČKA PODLOGA.....	18
6.4.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	18
<b>6.5. NSLH/ NSLAH (Noonan syndrome-like disorder with loose anagen</b> .....	<b>18</b>
<b>hair)</b> <b>18</b>	
6.5.1. GENETIČKA PODLOGA.....	18
6.5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	18
<b>6.6. CBL SINDROM, NSLL (Noonan syndrome-like disorder with or</b> .....	<b>19</b>
<b>without juvenile myelomonocytic leukemia)</b> .....	<b>19</b>
6.6.1. GENETIČKA PODLOGA.....	19
6.6.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	19
<b>7. KARDIOFACIOKUTANI SINDROM (CFC SINDROM)</b> .....	<b>19</b>
<b>7.1. GENETIČKA PODLOGA</b> .....	<b>19</b>
<b>7.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE</b> .....	<b>20</b>
<b>7.3. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>20</b>

<b>8. COSTELLO SINDROM (CS)</b> .....	<b>20</b>
8.1. GENETIČKA PODLOGA.....	20
8.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	21
8.3. KLINIČKA SLIKA.....	21
<b>9. CM- AVM (Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome)</b> .....	<b>22</b>
9.1. GENETIČKA PODLOGA.....	22
9.2. KLINIČKA SLIKA.....	22
<b>10. Autosomno dominantne intelektualne teškoće tip 5</b> .....	<b>23</b>
<b>(SYNGAP1-related intellectual disability)</b> .....	<b>23</b>
10.1. GENETIČKA PODLOGA.....	23
10.2. KLINIČKA SLIKA.....	23
<b>11. LIJEČENJE RASOPATIJA</b> .....	<b>23</b>
11.1. Inhibitori aktivacije RAS-a .....	24
11.2. Direktni RAS inhibitori.....	25
11.3. Inhibitori RAS/MAPK signalnog puta.....	26
<b>12. RASPRAVA</b> .....	<b>27</b>
<b>13. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>29</b>
<b>14. SAŽETAK</b> .....	<b>30</b>
<b>15. SUMMARY</b> .....	<b>31</b>
<b>16. LITERATURA</b> .....	<b>33</b>
<b>17. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>34</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

BMI	engl. Body Mass Indeks, Indeks tjelesne mase
CBL	engl. Casitas B-lineage lymphoma gene, Gen limfoma B stanične linije casitas
CFC	engl. Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome, Kardiofasciokutani sindrom
CM-AVM	engl. Capillary malformation- arteriovenous malformation syndrome, Kapilarna malformacija- arteriovenski malformacijski sindrom
CS	Costello sindrom
CUL3	engl. Ubiquitine ligase 3, ubikvitin ligaza 3
DD	engl. Developmental disability, poremećaj u razvoju
ERK	engl. Extracellular-signal-regulated kinase, kinaza regulirana ekstracelularnim signalom
FDA	engl. Food and Drug Administration, Agencija za hranu i lijekove
FTI	Inhibitori farnezil transferaze
GDP	engl. Guanosine diphosphate, gvanozin difosfat
GEF	engl. Guanine nucleotide exchange factors, gvanin nukleotidni faktori zamjene
GTP	engl. Guanosine thriphosphate, gvanozin trifosfat
ID	engl. Intellectual disorder, intelektualne teškoće
iPSC	engl. Pluripotent stem cells, pluripotentne matične stanice
JMML	Juvenilna mijelomonocitna leukemija
LRR SHOC-2	engl. Leucine-rich repeat protein SHOC-2, SHOC-2 leucinom bogat protein
LS	Legius sindrom
LZTR1	Transkripcijski regulator 1 nalik leucinskom zatvaraču
MEK	engl. Mitogen-activated protein kinase kinase, mitogenom aktivirana protein kinaza kinaza
NF1	Neurofibromatoza tip 1

NLS	Noonan-like sindromi
NS	Noonan sindrom
NSLH	engl. Noonan Syndrome with Loose Anagen Hair, Noonan sindrom s gubitkom anagene kose
NSML	engl. Noonan Syndrome with Multiple Lentigines, Noonan sindrom s multiplim kožnim pigmentacijskim promjenama
PTNPN11	engl. Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 1, protein tirozin nereceptorska fosfataza tip I
Raf	engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, brzo ubrzna fibrosarkom kinaza
RAS/MAPK	engl. Mitogen-activated protein kinase, mitogenom aktivirana protein kinaza
RTK	Receptor tirozin-kinaze
SHP2	Protein tirozin fosfatazni ne-receptor 11
SOS1	engl. Son of sevenless homolog 1
SPRED 1	engl. Sprouty Related EVH1 Domain Containing 1
SRE	engl. Serum response element, serumski elementi odgovora
SRF	engl. Serum response factor, serumski faktor odgovora



## 1. UVOD

RASopatije obuhvaćaju skup sindroma s različitim kliničkim slikama, a koji nastaju zbog poremećaja u određenim segmentima RAS/MAP kinaznog signalnoga puta. Iako su pojedinačno, svaka od ovih bolesti, rijetke, u općoj populaciji sve RASopatije zajedno obuhvaćaju veliki broj oboljelih pojavljujući se s učestalošću 1:1000 osoba. RAS MAP kinazni put je signalni put koji ima vodeću ulogu u razvoju i aktivaciji unutarstaničnog signaliziranja u svrhu sinteze različitih čimbenika rasta. Vezanjem liganda G- proteina na membranske receptore dolazi do pokretanja kaskadnih reakcija unutar stanice. Povezivanjem adaptora Grb-2 na male gvanozin nukleotidne receptore osigurava se vezno mjesto molekuli SOS koja je čimbenik izmjene GTP/GDP te mijenja neaktiviranu Ras-GDP molekulu u aktivni Ras-GTP oblik. Ras-GTP dovodi do aktivacije enzima nizvodno te u konačnici aktivira MAP-kinaze. Aktivirane MAP-kinaze transportiraju se u jezgru i fosforiliraju molekule kako bi se pokrenuo proces transkripcije proteina potičući na taj način gensku ekspresiju stanice. Ovisno o genetičkoj mutaciji, ovaj put može biti prekinuti u različitim dijelovima signaliziranja. Time nastaju mnogostruki sindromi među koje ubrajamo: neurofibromatozu tip I, Noonan sindrom, Legius sindrom, kardiofaciokutani (CFC) sindrom, kapilarne malformacije- arteriovenozni malformacijski sindrom (CM-AVM sindrom) i SYNGAP1 intelektualne teškoće. Svaki od njih veže se uz sličnu, ali ipak specifičnu kliničku sliku. Važnost poznavanja genetičke podloge RASopatija leži u pristupu bolesti i djelovanju na specifične dijelove signalnoga puta kako bi se terapijskim pristupom povećala sveukupna kvaliteta i produljio život oboljelima od sindroma okupljenih pod nazivom RASopatija.

## **2. SVRHA**

Cilj ovoga diplomskoga rada je prikazati genetičke uzroke, s njima povezane patogeneze i kliničke slike sindroma uzrokovanih varijantama sekvenci u genima koji kodiraju dijelove RAS/MAP signalnog puta. Diplomski rad temeljen je na pregledu moderne medicinske znanstvene literature, a sve u svrhu zaokruživanja slike pojedinačno rijetkih, ali cjelokupno gledano, učestalih genetičkih poremećaja na jednom mjestu uz prikaz trenutno dostupnih medicinskih metoda njihovog liječenja.

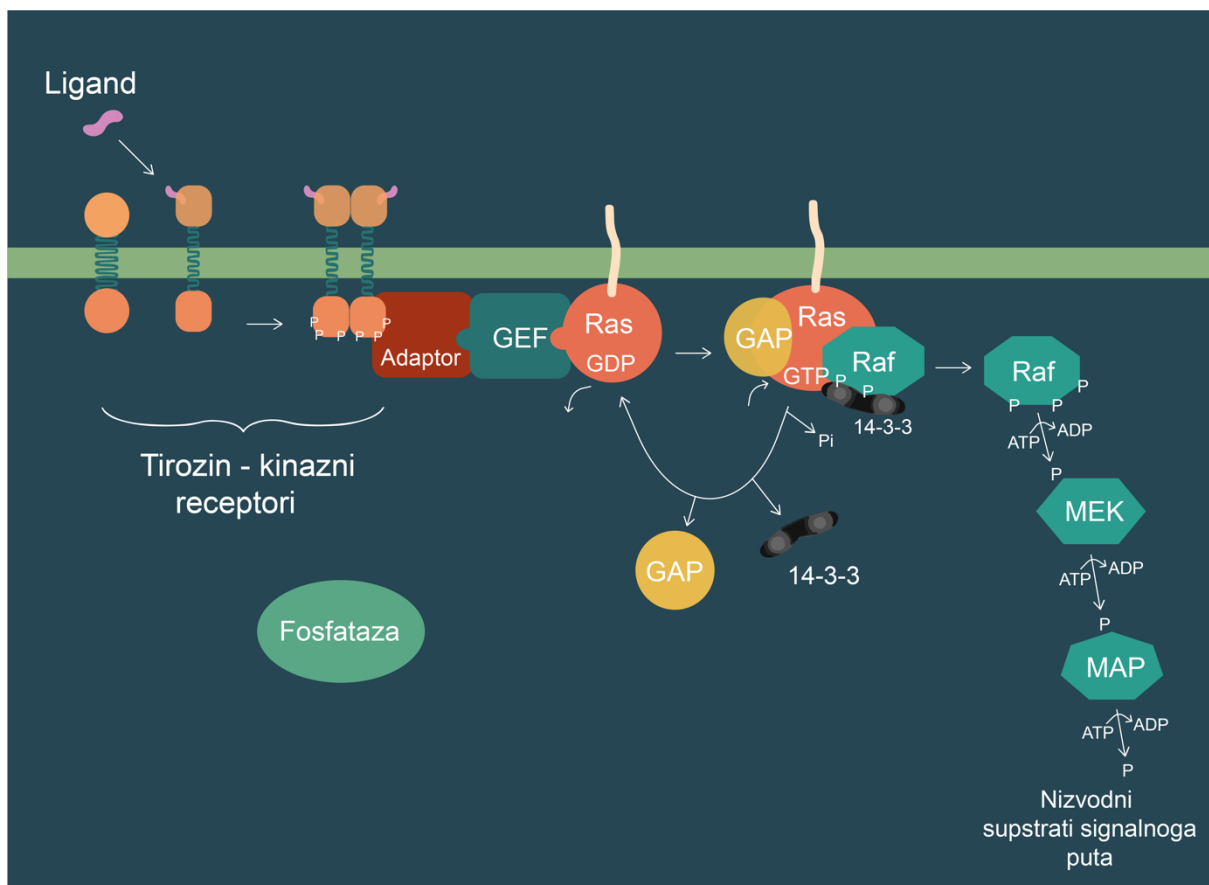
### 3. RAS- MAP KINAZNI PUT

MAPK ili RAS/mitogen- aktivirani protein kinazni put jedan je od ključnih signalnih kaskadnih puteva. Igra vodeću ulogu u razvoju i aktivaciji unutarstaničnog signaliziranja kako bi se sintetizirali različiti faktori rasta<sup>1</sup>. Jedan od osnivača moderne imunologije, Paul Erlich, u teoriji postraničnih lanaca (side chain theory) objavljenom 1897. godine, iznio je teoriju posredovanja unutarstaničnih mehanizama vezanjem molekula na receptore na površini stanice. Receptori na površini stanične membrane imaju dvije ključne uloge- unutarstanično signaliziranje i prijanjanje stanica međusobno ili uz izvanstanični matriks. Vezanjem liganda za specifični receptor dolazi do citoplazmatske faze signaliziranja s premještanjem aktiviranih transkripcijskih faktora prema jezgri gdje se u daljnjem nuklearnom tijeku potenciraju promjene u genskom izražaju stanice. Prijenos signala kao rezultat može imati različite ishode kao što su diferencijacija, usmjeravanje stanice prema specifičnoj staničnoj lozi, proliferacija, ali i zastoj staničnog ciklusa i apoptoza. Receptori su najčešće integralni membranski proteini smješteni na staničnoj membrani, no postoje jezgrini receptori (unutarstanični transkripcijski čimbenici) koji se aktiviraju ligandima topljivim u lipidima sa sposobnošću prolaska kroz staničnu i nuklearnu membranu. Uobičajeni rani događaj pri prijenosu signala nakon vezanja liganda za receptor je enzimska modifikacija receptorskih molekula. Ona se najčešće postiže dodavanjem fosfata na tirozinski, serinski ili treoninski stanični lanac u citosolnom dijelu receptora. Enzime koji dodaju fosfatnu skupinu nazivamo proteinskim kinazama koje su najčešće u obliku tirozinskih ili lipidnih kinaza- ovisno o supstratu kojega fosforiliraju. Neki transkripcijski čimbenici se modificiraju acetilacijom ili metilacijom N-terminalnih krajeva. Temeljem mehanizama signaliziranja i aktivacije unutarstaničnih biokemijskih puteva razlikujemo nerekceptorske tirozin kinaze, receptorske tirozin kinaze (RTK), jezgrine/nuklearne receptore, receptore spregnute s G-bjelančevinama (GPCR) i ostale skupine receptora kao što su Notch porodica i Wnt. Osim receptora, u signalnom putu se pojavljuju i modularne signalne

bjelančevine i adaptori koji imaju specifične funkcije vezanja ili katalize reakcija. Primjer signalnih puteva s kaskadnim reakcijama je i Ras/MAPK signalni put. On započinje aktivacijom receptora od strane malih proteina koji vežu nukleotid gvanin, takozvanim G-bjelančevinama. Pokretanjem unutarstaničnih mehanizama dolazi do vezanja adaptora Grb-2 koji osigurava vezno mjesto molekuli SOS koja pak je čimbenik izmjene GTP/GDP te mijenja neaktiviranu Ras-GDP molekulu u aktivni Ras-GTP oblik. Ras-GTP dovodi do aktivacije enzima nizvodno te u konačnici aktivira MAP-kinaze. Aktivirane MAP-kinaze transportiraju se u jezgru i fosforiliraju daljnje molekule sa svrhom transkripcije proteina potičući na taj način gensku ekspresiju stanice<sup>2</sup>.

RAS geni predstavljaju multigensku porodicu koja obuhvaća HRAS, NRAS i KRAS gene. Produkti RAS gena su proteini građeni od malih molekula povezanih putem gvanozinskih nukleotidnih veza GTP-a koji predstavlja ključnu molekulu u unutarstaničnom signaliziranju. RAS proteini kruže između aktivnog oblika povezanog s GTP-om i inaktivne forme s GDP-om. Aktivacija putem RTK tirozin kinaznih receptora započinje vezivanjem faktora rasta za receptor što uzrokuje autofosforilaciju i interakciju između proteina receptora za koji se molekula veže i GRB2 odnosno unutarstaničnog proteina receptora koji je povezan sa SOS molekulama koje se otpuštaju do stanične plazmatske membrane. U SOS proteine ubrajamo gvanozinske nukleotidne faktore promjena (engl. guanosine nucleotide exchange factors (GEFs)) koji potiču fosforilaciju GDP-a vezanog uz RAS nukleotide koji postaje GTP i pretvara RAS nukleotidne molekule u njihovu aktivnu formu. Aktivirani oblik RAS molekule nadalje aktivira Raf molekule (ARAF, BRAF ili CRAF). One fosforiliraju i samim time aktiviraju MEK1 i(li) MEK2 molekule koje pak kaskadnim reakcijama zatim aktiviraju ERK1 i ERK2. ERK1 i ERK2 su efektorske molekule koje imaju nebrojeni niz uloga u nuklearnom i citosolnom mediju. Neke od tih uloga su transkripcijske, genska ekspresija, stvaranje membranskih proteina, aktivacija protein kinaza koje kontroliraju vitalne stanične reakcije

uključujući staničnu diferencijaciju i sami rast stanice. RAS-MAPK put ekstenzivno je proučavan u aspektu onkogeneze jer somatske disregulacije ovoga puta predstavljaju jedan od primarnih razloga maligniteta. Varijanta sekvence za RAS uzrokuje malignitet u 20% slučajeva. S obzirom na tu činjenicu, RASopatije se razmatraju u kontekstu tumorskih sindroma s velikom povezanošću mutacija u signalnom putu i nastanka tumora kod pacijenata s disregulacijom signaliziranja u RAS-MAPK putu<sup>1</sup>.



Slika 1. Signalizacija RAS/MAPK putem. Vezanjem liganda za tirozin kinazni receptor dolazi do dimerizacije i vezanja adaptorskih proteina koji omogućuju daljnju nizvodnu signalizaciju kaskadnim putem uz utrošak energije dobivene iz  $GTP-\alpha^3$ .

#### 4. RASOPATIJE

RASopatije su skupina rijetkih genetičkih stanja uzrokovanih mutacijama Ras-MAPK signalnoga puta. Varijacije u ovom signalnom putu dovode do utjecaja na razvitak ploda i daljnji razvoj te mogu uzrokovati neki od skupine različitih sindroma povezanih pod nazivom RASopatija. U sindrome ubrajamo CFC-Cardio-Facio-Cutaneous ili hrvatskim nazivom

kardiofaciokutani sindrom, CS- Costello sindrom, LS- Legius sindrom, NF1- neurofibromatoza tip 1, NS- Noonan sindrom i NLS- Noonan-like sindromi (NSML- NS with Multiple Lentigines ili LEOPARD sindrom; NSLH- NS with Loose Anagen Hair<sup>4</sup>. Mozaičke RASopatije mogu se prezentirati kao lokalizirane kožne lezije poput epidermalnih nevusa i nevusa sebacea ili opsežnija stanja poput encefalokraniokutane lipomatoze<sup>5</sup>. Ovi sindromi imaju mnoga zajednička klinička obilježja kao što su kraniofacijalna dismorfija, neurološke tegobe, zaostajanje u razvoju, poremećaji gastrointestinalnog sustava i različita kardiološka patološka stanja. Iako su, gledano prema pojedinačnoj učestalosti svakog pojedinog sindroma, ovo rijetke bolesti, kao grupa RASopatije spadaju u najčešće malformacijske sindrome na svijetu s učestalosti 1 na 1000 individua<sup>4</sup>. Svaki od pojedinih sindroma u sklopu RASopatija karakterizira specifičan fenotip koji nastaje temeljem mutacija i disregulacije u, svim sindromima zajedničkom, mehanizmu Ras/MAPK signalnog puta. Sindromi se preklapaju u mnogim kliničkim stanjima i prethodno navedenim patologijama, a najčešće zahvaćeni sustavi, uz navedene, jesu: koža kao najveći organ ljudskoga tijela, muskuloskeletni sustav i s njime povezana hipotonija, okularne abnormalnosti i povećani rizik za maligne alteracije<sup>1</sup>.

*Tablica 1. Povezanost sindroma s mutacijom određenog gena, proteinom koji taj gen kodira te funkcijom proteina<sup>6</sup>*

SINDROM	GEN	LOKALIZACIJA	PROTEIN	FUNKCIJA PROTEINA
NEUROFIBROMATOZA TIP I	NF1	17q11.2	Neurofibromin	RasGAP
NOONAN SINDROM	PTPN11 SOS1 RAF1 KRAS NRAS SHOC2 CBL	12q24.1 2p22.1 3p25.1 12p12.1 1p13.2 10q25.2 11q23.3	SHP2 SOS1 CRAF KRAS NRAS SHOC2 CBL	fosfataza RasGEF kinaza GTPaza GTPaza vezni protein E3 ubikvitin ligaza
NSML	PTPN11 RAF1	12q24.1 3p25.1	SHP2 RAF1/ CRAF	fosfataza kinaza
CM-AVM	RASA1	5q14.3	p120-RasGAP	RasGAP

COSTELLO SINDROM	HRAS	11p15.5	HRAS	GTPaza
CFC	BRAF MAP2K1 MAP2K2 KRAS	7q34 15q22.31 19p13.3 12p12.1	BRAF MEK1 MEK2 KRAS	kinaza kinaza kinaza GTPaza
LEGIUS SINDROM	SPRED1	15q14	SPRED1	SPROUTY- povezana, EVH1 domena koja sadrži protein-1

Tablica 2. Fenotipske manifestacije određenog sindroma<sup>6</sup>

SINDROM	FENOTIP
NEUROFIBROMATOZA TIP I	Café-au-lait mrlje boje bijele kave na koži; intertriginozna pjegavost; (pleksiformni) neurofibromi, Lischevi čvorovi na irisu, koštana displazija, gliom optičkoga živca, normalna neurokognitivna funkcija ili blagi deficit, sklonost malignitetima
NOONAN SINDROM	Kraniofacijalne dismorfije (široko čelo, hipertelorizam, palpebralne fisure spuštene prema dolje, ptoza, visok svod nepca, nisko postavljene, posteriorno rotirane uške), urođene srčane mane, nizak rast, kriptorhizam, oftalmološke abnormalnosti, poremećaji koagulacije, normalna neurokognitivna funkcija ili blagi deficit, sklonost malignitetima
NSML	Isto kao Noonan sindrom, ali s mogućim razvojem višestrukih kožnih madeža, nejasna predispozicija za malignitet
CM-AVM	Multifokalne kapilarne malformacije- mogu biti povezane s arteriovenskim malformacijama i fistulama, nejasna predispozicija za malignitet
COSTELLO SINDROM	Kraniofacijalne značajke slične onima kod Noonan sindroma, ali uz grublje crte lica, urođene srčane mane, poteškoće u rastu i razvoju, nizak rast, oftalmološke abnormalnosti, višestruke kožne manifestacije uključujući papilome, normalna neurokognitivna funkcija ili blago oštećenje, hipotonija, sklonost malignitetu
CFC	Kraniofacijalne značajke slične onima kod Noonan sindroma, urođene srčane mane, poteškoće u rastu i razvoju, nizak rast, oftalmološke abnormalnosti, višestruke kožne manifestacije- progresivno stvaranje nevusa, normalna neurokognitivna

	funkcija ili blago oštećenje, hipotonija, nejasna predispozicija za malignitet
LEGIUS SINDROM	Café-au-lait mrlje boje bijele kave, intertriginozna pjegavost, makrocefalij, normalna neurokognitivna funkcija ili blago oštećenje, nema vidljive predispozicije za malignitet

## 5. NEUROFIBROMATOZA I

Neurofibromatoza je bolest koja podrazumijeva dva entiteta- tip I (von Recklinghausenova bolest) i tip II na koji otpada manji postotak od svega 10% slučajeva. To je autosomno dominantna bolest kod koje dolazi do formiranja tumora uzduž toka živaca. Tip I uzrokuje neurološke, kožne i ortopedske disfunkcije, dok se tip II manifestira obostranim neuromima vestibularnog živca. Takvi tumori ponekad uzrokuju značajne deformacije mekog tkiva ili kosti pod koje nadliježu. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike. Specifično liječenje za sada nije poznato, no kirurškim metodama moguće je ukloniti tumore. Stvoreni tumori građeni od Schwannovih stanica i fibroblasta nazivaju se neurofibromima, a razvijaju se na bilo kojem mjestu uzduž tijeka perifernih živaca ukoliko je riječ o perifernim neurofibromima koji se većinom pojavljuju u razdoblju adolescencije. Postoje 4 oblika neurofibroma. Kožni neurofibromi su konzistencijom meki i mesnati za razliku od potkožnih čija je karakteristika čvrstoća i čvorasti oblik. Nodularni pleksiformni neurofibromi mogu zahvatiti korjenove spinalnih živaca, rastu kroz intervertebralnu pukotinu te stvaraju intraspinalne i ekstraspinalne mase s mogućom kompresijom na kralježničnu moždinu. Difuzni pleksiformni neurofibromi mogu dovesti do nakaznosti i ispada distalno od formiranog neuroma, a za razliku od ostalih benignih varijanti, oni mogu podleći malignoj alteraciji. Također razlikujemo 2 oblika centralnih neurofibroma (moždanih živaca): optički gliomi s mogućnošću uzrokovanja progresivnog slijepila te akustički neuromi, zvani još i vestibularni švanomi, koji mogu izazvati omaglicu, ataksiju, gluhoću i tinitus. Pojava optičkih glioma karakteristična je za neurofibromatozu tipa I, a akustički neuromi češće se pojavljuju u neurofibromatozi tipa II<sup>7</sup>.



### 5.1. GENETIČKA PODLOGA

Neurofibromatoza tip I nastaje zbog patogene varijante sekvence u NF1 genu koji kodira strukturni protein za neurofibrin. Učestalost neurofibromatoze tip I iznosi 1:2000 do 1:5000<sup>4</sup>.

### 5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Ključna karakteristika neurofibromatoze tip I su multiple mrlje boje bijele kave (café au lait) vidljive inspekcijom na koži oboljele osobe. Najintenzivnije se naziru u aksilarnim i ingvinalnim brazdama. Uz hiperpigmentaciju, kožne manifestacije vidljive su i kao multipli kožni neurofibromi, a u području šarenice uočljivi su takozvani Lischovi noduli. Otprilike polovica osoba s dijagnozom neurofibromatoze tip I ima pleksiformne neurofibrome, ali oni su često sakriveni u unutrašnjosti organizma pa nisu uočljivi bazičnim kliničkim pregledom. 50% oboljelih također se manifestira sa smanjenom kognitivnom sposobnošću i teškoćama u učenju. Manje učestala, ali potencijalno teža i ozbiljnija manifestacija tiče se glioma optičkoga živca i središnjeg živčanog sustava koji mogu dovesti do sljepoće, kao i malignih tumora perifernog živčevlja, skolioze, tibijalne displazije i vaskulopatija<sup>4</sup>.

### 5.3. KLINIČKA SLIKA

Većina oboljelih je bez simptoma, a bolest se otkriva prilikom rutinskog pregleda, zbog kozmetskih nedostataka ili prilikom obrade na koju je potaknula pozitivna obiteljska anamneza. Kako bi zadovoljili kriterije za postavljanje dijagnoze neurofibromatoze tipa I, pacijenti se moraju prezentirati sa simptomima koji uključuju dva ili više mjerila od navedenih:  $\geq 6$  mrlja boje bijele kave koje su na najširem mjestu promjera  $> 5$  mm, a u bolesnika nakon puberteta  $> 15$  mm;  $\geq 2$  neurofibroma bilo kojeg tipa ili 1 pleksiformni neurofibrom; stvaranje mrlja u pazuhu ili preponama; optički gliom;  $\geq 2$  Lischova čvorića (hamartomi šarenica); jasna promjena na kostima (npr. sfenoidalna displazija ili stanjenje korteksa duge kosti), sa ili bez

pseudoartroze i roditelj, braća ili dijete s dijagnosticiranom neurofibromatozom tipa I u pregledu obiteljske anamneze<sup>7</sup>.

#### 5.4. LIJEČENJE

Liječenje se pretežito usmjerava prema uklanjanju simptoma koje uzrokuju neurofibromi. Ponekad je indicirano kirurško liječenje ili radioterapija, uz naglasak na moguće oštećenje funkcije živca prilikom takvoga zahvata<sup>7</sup>. Od terapijskih mogućnosti, FDA- Američka agencija za hranu i lijekove, odobrila je inhibitor MEK-a selumetinib za liječenje nekih pacijenata s NF1<sup>8</sup>. Preporučuje se također genetičko savjetovanje s obzirom da ako bilo koji od roditelja ima neurofibromatozu vezano uz autosomno dominantni način prenošenja, postoji mogućnost za pojavu neurofibromatoze u potomstva.. Ukoliko nijedan roditelj ne prenosi gen za neurofibromatozu, nije razjašnjena učestalost pojave bolesti u potomaka s obzirom da su de novo mutacije relativno česte<sup>7</sup>.

#### 5.5. LEGIUS SINDROM (NFLS- NF1 LIKE SYNDROME)

Legius sindrom je autosomno dominantni sindrom koji je, nalik neurofibromatozi tip I, karakteriziran kožnim mrljama boje bijele kave. Prvi puta je opisan 2007. godine, a zbog učestalih zamjena ovog sindroma s neurofibromatozom, temeljenih na sličnoj kliničnoj slici, nazvan je i NFLS neurofibromatosis type 1-like sindrom<sup>9</sup>.

##### 5.5.1. GENETIČKA PODLOGA

Legius sindrom uzrokovan je patogenom varijantom sekvence u SPRED1 genu. Sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno što predstavlja rizik za potomstvo roditelj ima potvrđenu dijagnozu ovoga sindroma. Zbog navedenog, preporučuje se genetičko savjetovanje pacijentima s dijagnozom Legius sindroma<sup>4</sup>.

##### 5.5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Legius sindrom karakteriziraju multiple mrlje boje bijele kave vidljive inspekcijom na koži oboljele osobe kao hiperpigmentacijska žarišta. Za razliku od neurofibromatoze, kod Legius sindroma se ne pojavljuju neurofibromi ili druge tumorske maligne alteracije. Dodatne kliničke manifestacije koje su vidljive uključuju intertriginozne pjege, lipome, makrocefaliju i poteškoće u učenju, ADHD ili zastoj u razvoju. Trenutno, temeljem kliničkih manifestacija i molekularno potvrđene dijagnoze, od Legiusovog sindroma boluje manje od 200 osoba. S obzirom na usavršavanje dijagnostičkih metoda i novih spoznaja o ovom zasebnom entitetu RASopatija, vjerojatno će u budućnosti biti identificirani veći broj osoba koje boluju od ovog poremećaja<sup>4</sup>.

## **6. NOONAN SINDROMI**

Noonan sindromi su skupina sindroma s relativno čestom pojavnosti<sup>8</sup>. U općoj populaciji pojavljuju se s prevalencijom 1:1000 do 1:2500 živorođene djece<sup>4</sup>.

### **6.1. GENETIČKA PODLOGA**

Najčešći oblici Noonan sindroma nasljeđuju se autosomno dominantno, međutim opisani su rijetki oblici s autosomno recesivnim nasljeđivanjem. 50% slučajeva NS-a uzrokovano je varijantom sekvence koja dovodi do povećanja funkcije u PTPN11, 10% patogenom varijantom sekvence u SOS1, 10% u RIT1 i 5% u RAF1, a dodatnih 5% slučajeva su uzrokovane varijantama sekvenci u KRAS genima. Preostalih 20% slučajeva uzrokovano je rjeđim varijantama sekvenci NRAS, RRAS, LZTR1 i drugih<sup>8</sup>. Sveukupno govoreći, riječ je o sindromu uzrokovanom varijantama sekvenci u više mogućih gena: CBL, BRAF, KRAS, LZTR1, MAP2K1 (MEK1), NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, SOS2<sup>4</sup>. NS je poremećaj uzrokovan promjenama u jednom od sve većeg popisa gena puta RAS/MAPK. Ozbiljnost simptoma i potencijalne opcije liječenja razlikuju se ovisno o genotipu, što sugerira da je

genetičko testiranje informativno za prognozu i za personalizirane strategije liječenja pacijenata s poremećajem iz spektra NS<sup>8</sup>.

#### 6.1.1. PTPN11

Protein tirozin fosfatazni ne-receptor 11 poznat je i pod nazivom SHP2. To je tirozin fosfataza čija je aktivnost nužna za potpunu aktivnost RAS/MAPK signalnoga puta. Aktivni protein PTPN11 defosforilira različite supstrate. Prilikom mutacije, najčešće dolazi do promjena između N-terminalne SH2 domene na mjestima D62, Y63 ili Q79, i u PTP domeni na mjestu N308 koja ublažavaju autoinhibitorne intramolekularne interakcije. Osobe koje imaju mutirani PTPN11 protein imaju povećanu fosfataznu aktivnost. Povezanost mutantnih transgena PTPN11 u stanice sisavaca in vitro povećala je signalizaciju putem RAS/MAPK puta. Pluripotentne matične stanice (iPSC) izolirane iz pacijenata oboljelih od Noonan sindroma s patogenim varijantama sekvenci u PTPN11N308D i PTPN11D61N pokazale su poremećen rani neuroektodermalni razvoj zbog pojačane gliogeneze i skraćenih neurita. Temeljem testiranja moguće je utvrditi genotipove NS-a koji su reverzibilni te one najpogodnije za ciljanu terapiju i koji se lijekovi najbolje podnose što je od iznimnog kliničkog značaja za pacijente<sup>8</sup>.

#### 6.1.2. SOS1

Son of sevenless homolog 1 (SOS1) spada u porodicu RAS GEF koja aktivira RAS proteine katalizirajući promjenu veze GDP-a u GTP. U bazalnom stanju RHO GEF i PH domena SOS1 vežu se na alosterično mjesto, sprječavajući njegovu punu aktivaciju. Daljnja razina autoinhibicije postiže se N-terminalnom domenom nalik histonu u interakciji između PH i REM domena popunjavajući RHO GEF/PH vezno mjesto. Patogene varijante sekvenci u SOS1 povezane s NS grupiraju se u one kod kojih je do varijacija došlo u regiji RHO GEF domene koja je u interakciji s alosteričkim mjestom ili u regiji alosteričkog mjesta koje je u interakciji s domenom sličnom histonu. Posljedica obiju varijanti sekvenca je slabljenje autoinhibitorne

interakcije čime se povećava aktivnost SOS1 GEF na RAS i samim time kaskadni niz reakcija putem MAPK. Kliničko sekvenciranje cijelokupnog egzoma (WES) pacijenata oboljelih od NS također je identificiralo patogene sekvence u SOS2. SOS2 dijeli 65% identičnosti sekvence sa SOS1. Ove SOS2 varijante grupiraju se u regiji RHO GEF domene koja je u interakciji s alosteričkim mjestom i dovodi do povećane signalizacije putem MAPK puta<sup>8</sup>.

### 6.1.3. RAF1

RAF1 (poznat i pod nazivom CRAF) spada u porodicu RAF proteina koji djeluju kao serin/treonin kinaze i efektorne molekule RAS sustava. U bazalnom stanju, N-terminalna autoinhibicijska regija RAF1 sastavljena je od domene koja veže RAS i domene bogate cisteinom. Na taj način ona zatvara domenu kinaze i kao takva, autoinhibicijska konformacija stabilizirana je vezanjem dimera te interakcijom posredovanom fosforilacijom RAF1. Aktivirani RAS regrutira RAF na plazmatsku membranu, prekida autoinhibitorno vezanje između N-terminalne regulatorne domene i C-terminalne domene kinaze i inducira dimerizaciju RAF-a, što sve aktivira njegovu kinaznu aktivnost. Aktivni RAF fosforilira i aktivira MEK1 (također poznat kao MAP2K1) i MEK2 (također poznat kao MAP2K2), koji zauzvrat fosforilira i aktivira ERK1 i ERK2. Varijante sekvence RAF1 povezane s malignitetom i NS-om povezane su s domenom koja je defosforilirana na inhibitornom fosfatnom mjestu što dovodi do opetovane aktivacije<sup>8</sup>.

### 6.1.4. RAS superporodica

HRAS, KRAS and NRAS su vodeći članovi velike skupine RAS gena koji okupljaju najmanje 35 humanih proteina, u koje uz navedene ubrajamo i MRAS, RRAS i RIT1. Funkcija RAS proteina je mnogostruka. Oni djeluju kao dvostruki prekidači s ulogom uključivanja i isključivanja funkcije, a regulirani su gvanin nukleotidima. U normalnim stanicama pri bazalnim uvjetima, RAS je pretežno citosolni protein, vezan za GDP i samim time neaktivan. Čimbenici rasta aktiviraju RAS GEF-ove za izmjene nukleotida i stvaranje aktivnog RAS-

GTP-a na plazmatskoj membrani. Za aktivaciju RAS proteina potrebno je lokalizirati protein na površini stanične membrane. U trenutku kada se nađe u aktivnoj GTP-vezanoj konformaciji, membranski vezan RAS može se vezati na različite efektore, uključujući RAF i PI3 kinaze, za prijenos nizvodnih signala. RAS proteini su prvi put identificirani u transformirajućim retrovirusima i mutirani su u 30% slučajeva maligniteta kod ljudi. Kod sporadičnog maligniteta, RAS proteini su obično mutirani na jednoj od tri glavne žarišne točke, G12, G13 ili Q61<sup>8</sup>.

#### 6.1.4.1. KRAS

KRAS je najčešće promijenjeni protein u Noonan sindromu. Patogene varijante sekvenci rezultiraju nakupljanjem KRAS-a vezanog za GTP putem poboljšane izmjene nukleotida ili oslabljene hidrolize GTP-a. Razvijeno je nekoliko mišjih modela NS-a povezanog s KRAS-om, a miševi su pokazali razne fenotipove slične NS-u, uključujući srčanu hipertrofiju i indolentne mijeloproliferativne neoplazme, s fenotipovima izmijenjenim genetičkom pozadinom modela. Važno je da je prenatalni tretman miševa KrasV14I inhibitorom MEK PD-0325901 (mirdametinib) spriječio perinatalni letalitet i srčane mane, ali postnatalni tretman nije se pokazao korisnim, što ukazuje da je na MAPK put važno djelovati u pravo vrijeme razvoja<sup>8</sup>.

#### 6.1.4.2. NRAS

Za Noonan sindrom tipičnije su promjene u KRAS proteinu, dok se promjene HRAS nalaze u sklopu Costello sindroma što je potaknulo istraživače na daljnje sekvenciranje genoma i otkrivanje treće, takozvane klasične, izoforme RAS-a- NRAS. Patogena varijanta sekvence NRAS dokazana je u pacijenata s klinički dijagnosticiranim Noonan sindromom bez prethodno poznatih mutacija. Identificirane su dvije rekurentne NRAS promjene, a obje utječu na sposobnost NRAS-a za interakciju s efektorima, GEF-ovima ili GAP-ovima. NRAS varijante sekvenci povezane s Noonan sindromom proučavane su u in vitro i in vivo studijama. Studije

prekomjerne ekspresije u stanicama sisavaca pokazale su da svaka od ovih promjena povećava signalizaciju kroz MAPK put<sup>8</sup>.

#### 6.1.4.3.RRAS

Ciljanim sekvenciranjem genoma bolesnika s NS-om bez prethodno poznatih mutacija identificirane su dvije varijante sekvence u RRAS, V55M i G39dup. Biokemijske studije in vitro pokazale su da su i RRASV55M i RRASG39dup pokazali povećanu izmjenu nukleotida stimuliranu GEF-om u usporedbi s proteinom divljeg tipa, a RRASQ87L i RRASG39dup pokazali su smanjenu unutarnju i GAP-stimuliranu GTP hidrolizu. Prekomjerno eksprimirani RRASV55M i RRASG39dup u stanicama sisavaca su povećali RAS/MAPK signalizaciju<sup>8</sup>.

#### 6.1.4.4.RIT1

U bolesnika s NS-om koji nisu imali dosada poznate genske mutacije povezane s NS-om, WES je otkrio rekurentne varijante sekvenci u genu za malu GTPazu Ras-sličnoj bez CAAX 1. RIT1 se sveprisutno izražava i igra ulogu u preživljavanju, proliferaciji i diferencijaciji neurona. Od kliničke je važnosti da je dvoje dojenčadi s NS-om povezanim s RIT1 i zatajenjem srca liječeno inhibitorom MEK trametinibom te je dokazano klinički značajno poboljšanje što sugerira da bi lijekovi kojima su ciljna meta djelovanja komponente RAS/MAPK puta signalizacije mogli biti opcije liječenja za te pacijente<sup>8</sup>.

#### 6.1.5. ERK2

ERK2 i njegov homolog ERK1 su fosforilirane molekule koje se u kaskadnoj reakciji nalaze nizvodno od MEK1/2 u RAS/MAPK putu. Nedavno su varijante ERK2 identificirane u bolesnika s kliničkim obilježjima NS-a, a ekspresija ovih varijanti u kulturama stanica sisavaca povećala je translokaciju ERK2 u jezgru i povećala fosforilaciju ERK ciljnih molekula. Kliničkim studijama dokazano je da bi inhibicija MEK-a mogla biti terapijska opcija za pacijente s NS-om povezanim s ERK2<sup>8</sup>.

#### 6.1.6. LZTR1

LZTR1 je transkripcijski regulator 1 nalik leucinskom zatvaraču koji je identificiran u bolesnika s NS-om bez patogenih varijanti sekvenci u poznatim genima povezanim s NS-om. On je adaptor za E3 ubikvitin ligazu CUL3, pojavljuje se u švanomatozi i identificiran je kao supresor tumora u multiformnom glioblastomu te se povezuje i s autosomno-dominantnim i autosomno-recesivnim oblicima NS-a. Prekomjerna ekspresija LZTR1 ili genetičko smanjenje endogenog LZTR1 u stanicama sisavaca pretjerano je aktiviralo MAPK. LZTR1 se veže na GTPaze obitelji RAS, uključujući HRAS, KRAS, NRAS, MRAS i RIT1, olakšavajući njihovu ubikvitinaciju putem CUL3 i kasniju proteasomalnu degradaciju. Smanjena ekspresija LZTR1 povećava stabilnost RAS-a, a time i trajnu MAPK signalizaciju<sup>8</sup>.

#### 6.1.7. SHOC2

Promjene u SHOC2 povezane su s razvojem poremećaja NS spektra- NS-LAH (Noonan sindrom s opadanjem anagene kose). NS-LAH je najčešće uzrokovan patogenom varijantom S2G germinalne linije u SHOC2. SHOC2 tvori kompleks s MRAS i PPP1CB fosfatazom koja defosforilira RAF kinaze kako bi se olakšala potpuna aktivacija puta RAS/MAPK. Patogena varijanta sekvence u S2G povezana s NS-LAH uzrokuje miristilaciju SHOC2 i njegovu pogrešnu lokalizaciju pri smještaju na plazmatsku membranu. Bolesnici s NS-LAH imaju kosu koja je sklona ispadanju, facijalnu dismorfiju sličnu fenotipu osoba s NS, primjećuje se zastoje u rastu, blago kognitivno oštećenje i srčane mane uključujući defekte mitralnog zaliska i septuma<sup>8</sup>.

#### 6.1.8. CBL

Promjene u E3 ubikvitin ligazi CBL povezane su s razvojem poremećaja NS spektra. Pacijenti s varijantama CBL patogene germinativne linije imaju suptilne kliničke značajke, poput kraniofacijalnih abnormalnosti, kožnih hiperpigmentacijskih mrlja boje bijele kave (café-au-lait), kriptorhizma i kašnjenja u rastu i razvoju. CBL varijante djeluju oslabljujući njegovu



funkciju ubikvitin ligaze i posljedično oštećuju sposobnost CBL-a da inducira degradaciju receptora stanične površine nakon stimulacije liganda, što u konačnici rezultira produljenom aktivnošću RAS/MAPK signalizacije<sup>8</sup>.

## 6.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Iako je porođajna duljina u pacijenata s NS-om u pravilu normalna, konačna visina u odrasle osobe je ispodprosječna zbog zastoja u razvoju. U 50-80% slučajeva pojavljuje se kongenitalna srčana anomalija, a najčešći defekt s pojavnošću u 20-50% slučajeva je stenoza pulmonarne valvule, često udružena s displazijom. U 20-30% individua dolazi do hipertrofične kardiomiopatije koja se može manifestirati već postporođajno ili kasnije tokom razvoja i djetinjstva. Također se pojavljuju strukturalni defekti atrijskog i ventrikularnog septuma, može se pojaviti stenoza pulmonarne arterije i tetralogija Fallot. Četvrtina oboljelih ima blaže intelektualne zaostake i govorne abnormalnosti<sup>4</sup>.

## 6.3. KLINIČKA SLIKA

Noonan sindrom karakteriziraju specifične crte lica (facijalna dismorfija), niži rast od prosjeka zdrave populacije, kongenitalni srčani defekti i zastoj u rastu i razvoju. Osim toga konstitucijski je vidljiv širok vrat, neobičan oblik prsa s naglašenim izbočenjem gornjeg dijela prsne kosti (*pectus carinatum*) i inferiornim udubljenjem (*pectus excavatum*). Prisutni su također različiti stupnjevi nedostaka faktora koagulacije, limfna displazija i okularne abnormalnosti<sup>4</sup>. Endokrini poremećaji uključuju nizak BMI (Body Mass Indeks), zakašnjeli pubertet, kriptorhizam ili disfunkciju Sertolijevih stanica. Pacijenti s dijagnozom NS imaju povećani rizik za razvoj maligniteta kao što su neuroblastom, JMML (Juvenilna mijelomonocitna leukemija), gliomi niskog gradusa i rabdomiosarkom. Klinička manifestacija u konačnosti ovisi o genotipu i vrsti mutacije komponente RAS/MAPK signalnoga puta<sup>8</sup>.

## 6.4. LEOPARD SINDROM (Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML))

### 6.4.1. GENETIČKA PODLOGA

NSML ili Leopard sindrom nastaje kao posljedica patogene varijante sekvence u nekom od gena RAS/MAPK signalnog puta, a najčešće su zahvaćene: PTPN11, RAF1, BRAF, MAP2K1 (MEK1)<sup>4</sup>.

### 6.4.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

NSML je sindrom koji se manifestira u vidu hipertrofične kardiomiopatije, niskog rasta, deformacije grudnog koša i dismorfnih crta lica, uključujući široko razmaknute oči i ptozu. Višestruke kožne promjene prisutne su u obliku raspršenih plosnatih, crno-smeđih makula, pretežito smještenih na licu, vratu i gornjem dijelu trupa. Općenito se ne pojavljuju do dobi od četiri do pet godina, ali se zatim povećavaju dosežući tisuće do puberteta. Otprilike 85% oboljelih ima određene srčane mane uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju (HCM) koja se obično pojavljuje tijekom dojenačke dobi i ponekad je progresivna. Osim hipertrofične kardiomiopatije pojavljuje se i stenoza plućnih zalistaka. Postnatalni zastoj u rastu koji rezultira niskim rastom javlja se u manje od 50% osoba, iako većina zahvaćenih pojedinaca ima visinu nižu od 25. percentila za dob. Sensorineuralni poremećaji sluha, prisutni u otprilike 20%, a intelektualna nesposobnost, tipično blaga, opažena je u otprilike 30% osoba s NSML-om<sup>4</sup>.

## 6.5. NSLH/ NSLAH (Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair)

### 6.5.1. GENETIČKA PODLOGA

NSLH/NSLAH je Noonan like sindrom s gubitkom dlaka u anagenoj fazi, a nastaje kao posljedica prisustva patogene varijante sekvence SHOC2 ukoliko se radi o NSLH1, odnosno PPP1CB u slučaju NSLH2<sup>4</sup>.

### 6.5.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

NSLH je karakteriziran kraniofacijalnom dismorfijom koja nalikuje klasičnom NS, a uključuje hipertelorizam, ptozu, bademaste oči s padajućim palpebralnim fisurama, nisko položene uške

koje su k tome i zašiljene na vršku ili se preklapaju na unutrašnjem dijelu. Pacijenti su tipično niskog rasta uz deficijenciju GH-hormona rasta i intelektualno zaostajanje uz relativnu makrocefaliju i Chiari I malformacije uz malu stražnju lubanjsku jamu. NSLH se manifestira i uz nazalni govor, ektodermalne abnormalnosti, srčane anomalije u obliku displazije mitralne valvule i septalnih defekata. Najtipičnija promjena, prema kojoj je sindrom i dobio naziv je karakteristično opadanje kose koja je tanka, slaba i spororastuća. Često je rijetka, kovrčava, vunasta ili lomljiva, a trepavice i obrve mogu biti odsutne ili rijetke. Nokti mogu biti distrofični ili brzo rastu<sup>4</sup>.

## 6.6. CBL SINDROM, NSLL (Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia)

### 6.6.1. GENETIČKA PODLOGA

NSLL ili Noonan like sindrom s ili bez juvenilne monocitne leukemije naziva se i CBL sindromom upravo zbog genetičke podloge bolesti koja leži u varijanti sekvence CBL-a<sup>4</sup>.

### 6.6.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

NSLL spada u razvojne poremećaje, a karakterizira ga širok spektar kardiovaskularnih bolesti, zastoj u rastu, kognitivno zaostajanje koje varira u svojoj težini, ektodermalne i muskularne abnormalnosti te specifična fenotipska obilježja u vidu facijalne dismorfije. Pacijenti koji su heterozigoti za CBL gensku mutaciju imaju povećani rizik od određenih maligniteta, osobito Juvenilne mijelomonocitne leukemije- JMML<sup>4</sup>.

## 7. KARDIOFACIOKUTANI SINDROM (CFC SINDROM)

### 7.1. GENETIČKA PODLOGA

CFC sindrom je kardiofaciokutani sindrom koji, već u svojem nazivu, govori o poremećajima organa i sustava koje zahvaća. Nastaje kao posljedica prisustva patogenih varijanti sekvenca u

nekom od gena: BRAF, KRAS, MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2). Pojavljuje se s učestalosti 1: 810 000 do 1:150 000<sup>4</sup>.

## 7.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kardiofaciokutani sindrom zahvaća kardiovaskularni sustav, vezivna tkiva i kožu te je karakteriziran facijalnom dismorfijom. Kardiološke abnormalnosti pojavljuju se u vidu stenozе pulmonalne arterije, valvularnih displazija, septalnog defekta, hipertrofične kardiomiopatije i poremećaja srčanoga ritma. Uz njih dolazi do specifičnog izgleda lica i kožnih promjena kao što su kseroza, hiperkeratoza, ihtioza, egzcem, pigmentni nevusi, hemangiomi i palmoplantarna hiperkeratoza<sup>4</sup>.

## 7.3. KLINIČKA SLIKA

Osim specifičnog izgleda lica koje uključuje visoko čelo, izdužen oblik lica, pune usne, kratak nos i nisko postavljene uši, hipertelorizam (široko razmaknute oči) i spuštene gornje vjeđe, vidljivi su i simptomi od strane živčanoga sustava. U pravilu se u pacijenata pojavljuje neki od oblika neurološkog i/ili kognitivnog kašnjenja (u rasponu od blagog do ozbiljnog neurološkog deficita). Također, u pojedinaca su prijavljene neoplastične promjene i to uglavnom akutna limfoblastična leukemija (ALL)<sup>4</sup>.

# 8. COSTELLO SINDROM (CS)

## 8.1. GENETIČKA PODLOGA

Costello sindrom nastaje kao posljedica varijanti sekvence HRAS. To je rijedak sindrom koji se u populaciji pojavljuje s učestalosti 1:1 290 000 do 1: 300 000. Sindrom podjednako zahvaća oba spola. Do sada je poznato nekoliko oblika Costello sindroma temeljem specifičnih patogenih varijanti sekvence u zahvaćenom genu. Kliničkim pokusima na iPSC pluripotentnim stem stanicama uočena je produljena progenitorska faza i smanjeni rast neurita, što može objasniti neurorazvojne poremećaje<sup>4</sup>.

## 8.2. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Costello sindrom očituje se promjenama na brojnim organskim sustavima. Tipična je prezentacija u obliku difuzne mišićne hipotonije koja dovodi do poremećaja hranjenja u dojenaštvu. Pacijenti imaju određeno zaostajanje u neurološkom razvoju i karakteristične crte lica uz nerijetko kovrčavu kosu, tanku kožu s naglašenim kožnim dermatoglifima na dlanovima i tabanima. U perianalnoj regiji i području lica često se pojavljuju papilomi, a uočena je hiperfleksibilnost zglobova uz ulnarnu devijaciju te kratke i napete Achilove tetive potkoljenica. Kardiološke manifestacije jesu hipertrofična kardiomiopatija, kongenitalne srčane anomalije i aritmija. Postnatalni razvoj cerebeluma može izazvati Chiari I malformacije povezane s hidrocefalusom i siringomijelom. Povećan je rizik od razvoja malignih promjena kao što su rabdomiosarkom i neuroblastom u mlađe djece te TCC mokraćnoga mjehura u adolescenata i mlađih odraslih osoba<sup>4</sup>.

## 8.3. KLINIČKA SLIKA

U Costello sindromu, kao i kod prethodno spomenutih RASopatija, pojavljuju se karakteristične crte lica koje su u ovom slučaju grublje od onih u pacijenata oboljelih od NS-a, kovrčava ili rijetka kosa, meka koža te patologije različitih organskih sustava. Novorođenčad s CS-om često su prematurusi, ali karakteristično veliki za svoju gestacijski dob te se tijekom trudnoće pojavljuje polihidramnija. Česta je makrocefalija te dominantno čelo, epikantalni nabori, kratak nos te nisko postavljene i posteriorno rotirane uške. Pacijenti ne napreduju u perinatalnom razdoblju zbog poteškoća s gutanjem i povećane potrošnje energije, a u gastrointestinalnom smislu javlja se gastrointestinalni refluks, oralna averzija i konstipacija. Bolesnici s CS-om imaju jedinstvene dermatološke abnormalnosti uključujući kožne papilome i razne mišićno-koštane abnormalnosti, kao što su hipotonija, kontraktura lakta i labilnost malih zglobova. CS uzrokuje urođene srčane mane, uključujući hipertrofičnu kardiomiopatiju, septalne defekte i aritmije. Često se javljaju teški kognitivni deficiti koji prate anatomske

abnormalnosti središnjeg živčanog sustava. Važno je napomenuti da ova skupina RASopatija ima najveći rizik od razvoja zloćudne bolesti, osobito rabdomiosarkoma, neuroblastoma i karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura. Iako je prosječna dob pri postavljanju dijagnoze karcinoma mokraćnog mjehura u općoj populaciji 73 godine, kod pacijenata oboljelih od CS-a dijagnosticiran je već u dobi od 20 godina. CS zbog toga ubrajamo u klasični sindrom s predispozicijom za rak<sup>4</sup>.

## **9. CM- AVM (Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome)**

### **9.1. GENETIČKA PODLOGA**

CM-AVM sindrom nastaje kao posljedica patogene varijante sekvence u RASA1. Kapilarne malformacije nastaju zbog poremećenog sazrijevanja endotelnih stanica kapilara koje dovode do nastajanja arterio-venskih spojeva<sup>4</sup>.

### **9.2. KLINIČKA SLIKA**

Sindrom karakterizira prisutnost multiplih malih kapilarnih malformacija koje u promjeru iznose 1-2 cm, a većinom su lokalizirane na području lica i udova. Oboljeli pojedinci često uz AV malformacije također imaju formirane arteriovenske fistule (AFV), vaskularne anomalije brzog protoka koje se obično javljaju u koži, mišićima, kostima, kralježnici i mozgu. Ove lezije mogu dovesti do vitalno ugrožavajućih komplikacija kao što su krvarenje, kongestivno zatajenje srca i neurološke posljedice. U nekih je pojedinaca zabilježena pojavnost Parkes Weberovog sindroma koji je karakteriziran s više mikro-AVF-ova povezanih s angiomima (kožnim mrljama kao posljedica proliferacije kožnih kapilara) i prekomjernim rastom mekog tkiva i skeleta zahvaćenog ekstremiteta<sup>4</sup>.

## **10. Autosomno dominantne intelektualne teškoće tip 5 (SYNGAP1-related intellectual disability)**

### **10.1. GENETIČKA PODLOGA**

Intelektualno oštećenje povezano sa SYNGAP1 pojavljuje se kao klinička manifestacija patogenih varijanti sekvenci u genu koji kodira istoimeni SYNGAP1 protein te se prenosi autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja<sup>4</sup>. Zbog promjena u SYNGAP1 dolazi do gubitka funkcije germinativne linije koji kodira RAS GAP, a on je dio porodice koja uz njega uključuje i DAB2IP, RASAL2 i RASAL3. Točna prevalencija poremećaja nije poznata, ali promjene SYNGAP1 germinativne linije nalaze se u 0,5-1% djece s neurorazvojnim poremećajima<sup>8</sup>.

### **10.2. KLINIČKA SLIKA**

Intelektualne poteškoće povezane sa SYNGAP1 (SYNGAP1-ID) manifestiraju se kao zaostajanje u razvoju (DD) ili intelektualne poteškoće (ID). One su najčešća manifestacija te se pojavljuju u 100% pogođenih pojedinaca. Osim toga, moguća je generalizirana epilepsija u 84% slučajeva te neki od poremećaja autističnog spektra (ASD) i drugi poremećaji ponašanja do 50%. Do danas je prijavljeno više od 50 osoba sa SYNGAP1-ID. U većini slučajeva DD/ID je bio umjeren do težak. Epilepsija je generalizirana, a podskupina pojedinaca s epilepsijom ima miokloničku astatičnu epilepsiju (Dooseov sindrom) ili epilepsiju s miokloničkim odsutnostima. Abnormalnosti u ponašanju mogu uključivati stereotipna ponašanja (npr. mlataranje rukama, opsjednutost određenim predmetima) kao i poteškoće u socijalnom razvoju. Također u nekih pojedinaca može doći do značajnih poteškoća s hranjenjem. Pojavljuje se hipotonija mišića, abnormalnosti skeletnog sustava, strabizam i konstipacija<sup>4</sup>.

## **11. LIJEČENJE RASOPATIJA**

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je inhibitor MEK-a selumetinib za liječenje nekih pacijenata s NF1, ali trenutno nema dostupnih lijekova za pacijente s ne-NF1 RASopatijama. U nekoliko opisanih studija na miševima inhibitor MEK-a korišten je kao prenatalna preventivna terapija ili postnatalni tretman, povećavajući mogućnost da inhibitori MEK-a mogu biti učinkoviti u liječenju ne-NF1 RASopatija<sup>8</sup>. Neurofibromatoza 1 (NF1) je prototip RASopatije u kojoj su klinička ispitivanja u ranoj fazi s MEKi bila uspješna u liječenju pleksiformnih neurofibroma (pNF) i glioma niskog stupnja (LGG)<sup>10</sup>. Osim toga, unatoč činjenici da je prenatalna primjena spriječila fenotipove RASopatije, postnatalna primjena nije poboljšala fenotipove u miševa tijekom studija, što ukazuje na to koliko bi vrijeme intervencije moglo biti važno u tretmanu liječenja. Pacijenti s NS povezanim s patogenim varijantama sekvenci u RIT1 imali su kliničko poboljšanje simptoma zatajenja srca kada su bili liječeni trametinibom. Druge klase lijekova također su učinkovite u modelima RASopatija, posebno NS-ML. Postnatalno liječenje NS-ML mišjih modela inhibitorima puta PI3K/mTOR/AKT ili inhibitorom tirozin kinaze dasatinibom preokrenulo je fenotipove kardiomiopatije, a liječenje bolesnika s NS-ML inhibitorom mTOR everolimusom pokazalo je klinički značaj. Liječenje mišjeg modela NS-a povezanog s PTPN11 dasatinibom također je poništilo kardiomiopatiju. Nedavni rad inicijative RAS Nacionalnog instituta za rak, industrije i akademskih laboratorija doveo je do velikog broja novih sredstava za liječenje karcinoma potaknutih promjenama puta RAS/MAPK. Ovi bi lijekovi mogli predstavljati mogućnosti liječenja za pacijente s RASopatijama i spadaju u tri klase: inhibitori aktivacije RAS-a, izravni inhibitori RAS-a i inhibitori MAPK puta<sup>8</sup>.

### 11.1. Inhibitori aktivacije RAS-a

Inhibitori aktivacije RAS uključuju spojeve koji inhibiraju prenilaciju RAS ili njegove interakcije s proteinima potrebnim za njegovu aktivaciju, kao što su SHP2 i SOS1. C-terminalna prenilacija je potrebna za lokalizaciju RAS na staničnu membranu i aktivaciju.



Statini, npr. atorvastatin i lovastatin, i N-bisfosfonati, npr. alendronat i pamidronat, su metabolički inhibitori koji sprječavaju sintezu prenilacijskih supstrata. Statini ili N-bisfosfonati mogu spriječiti prenilaciju RAS-a, a time i njegovu aktivaciju u bolesnika s RASopatijama. Ovi lijekovi su dobro proučeni i relativno se dobro podnose za liječenje kroničnih stanja kao što su hiperkolesterolemija i osteoporoza te stoga predstavljaju potencijalne dugoročne mogućnosti liječenja za odrasle i pedijatrijske pacijente s RASopatijama. Trenutno je u tijeku faza 3 kliničkog ispitivanja statina za liječenje abnormalnosti rasta i kostiju u djece s NS-om, ali statini nisu proučavani u drugim modelima RASopatije. Nasuprot tome, inhibitori farnezil transferaze (FTI), kao što je tipifarnib, izravno inhibiraju enzim odgovoran za farnezilaciju, vrstu prenilacije. NRAS i KRAS zaobilaze zahtjev za farnezilacijom podvrgavanjem geranil geranilaciji, alternativnoj post-translacijskoj modifikaciji koja također omogućuje lokalizaciju na membranu pa stoga FTI nisu terapijska metoda za te varijante sekvenci za razliku od HRAS izoforme koja se ne može alternativno modificirati i kod koje FTI imaju terapijskoga učinka. Nedavno su identificirani dodatni ciljani agensi koji sprječavaju aktivaciju RAS-a. BI 1701963, koji inhibira interakciju između RAS-a i SOS1 kako bi inhibirao aktivaciju RAS-a, u kliničkom je razvoju za solidne tumore koji sadrže patogenu varijantu sekvence KRAS-a, ali također predstavlja potencijalnu terapiju za RASopatije. Alosterični inhibitori divljeg tipa PTPN11 koji sadrže fosfatazu ograničavaju signalizaciju kroz RAS/MAPK put i trenutno su u kliničkim ispitivanjima za rak. Ovi lijekovi, koji uključuju RMC-4630, još nisu testirani na modelima RASopatija, ali su obećavajući potencijal za sve RASopatije s abnormalnom MAPK aktivnošću osim za NS povezan s PTPN1 jer ti inhibitori imaju smanjeni afinitet vezanja za varijantu PTPN11<sup>8</sup>.

## 11.2. Direktni RAS inhibitori

Izravna inhibicija RAS proteina smatrala se nemogućom sve do razvoja nekoliko izravnih kovalentnih inhibitora KRASG12C, uključujući sotorasib (AMG 510) koji je nedavno odobren

od strane FDA za rak pluća nemalih stanica koji nosi patogenu varijantu sekvenci u KRASG12C. Ovi lijekovi još nisu testirani na djeci i vjerojatno će imati ograničenu korist kod osoba s RASopatijama, uglavnom zato što je KRASG12C neuobičajen u RASopatijama. Suprotno tome, BI 2825, predklinički alat koji inhibira KRAS bez obzira na određenu varijantu sekvenci, predstavlja potencijalni terapeutik za pacijente s RASopatijom. Također su razvijene supstance koje modificiraju ekspresiju RAS-a. To uključuje stanično propusne antisense oligonukleotide koji smanjuju ekspresiju KRAS-a i oligonukleotide koji mijenjaju spojeve i induciraju preskakanje egzona 2 u sazrijevanju HRAS mRNA, stvarajući N-terminalno skraćeni protein koji ne može vezati gvanin nukleotid. Ovi oligonukleotidi još nisu testirani klinički niti u modelima RASopatije<sup>8</sup>.

### 11.3. Inhibitori RAS/MAPK signalnog puta

Inhibitor MEK-a selumetinib prvi je tretman koji je odobrila FDA za pacijente s RASopatijom, posebno za pedijatrijske pacijente s NF1 koji imaju simptomatske, neoperabilne pleksiformne neurofibrome. Klinička korist selumetiniba u NF1 inspirirala je pretkliničko testiranje inhibitora MEK u ne-NF1 RASopatijama, međutim, uz inhibitore MEK-a, postoje i drugi agensi inhibiraju signaliziranje kroz RAS/MAPK put. Trenutno je u razvoju nekoliko pan-RAF inhibitora, uključujući LXH254 i belvarafenib. Ovi lijekovi inhibiraju MAPK signalizaciju u odsutnosti BRAFV600E, dok inhibitori specifični za BRAFV600E, poput vemurafeniba, paradoksalno aktiviraju MAPK put ako se daju u odsutnosti varijante sekvence u ovom genu. Inhibitori ERK-a, poput ulixsertiniba, također su u kliničkom razvoju u pedijatriji i mogu biti od koristi osobama s RASopatijama. Ključni izazovi koje treba istražiti u sustavima modela RASopatija uključuju pažljivu karakterizaciju posebnih značajki pojedine RASopatije koje bi se mogle poništiti inhibicijom MEK-a. Temeljito pretkliničko testiranje novih RAS/MAPK ciljanih agenasa također bi moglo pružiti nadu u liječenju pacijenata oboljelih od RASopatija<sup>8</sup>.

## 12. RASPRAVA

RASopatije obuhvaćaju skupinu klinički preklapajućih poremećaja koji su posljedica genetičkih varijanti koje utječu na komponente signalne kaskade RAS-MAPK, što dovodi do disregulacije signalnoga puta. Neurofibromatoza tip I, Noonan sindrom i njegove podskupine, Costello sindrom, kardiofaciokutani sindrom, Legius sindrom, CM-AVM sindrom i SYNGAP1 intelektualne teškoće dijele prepoznatljivi obrazac zahvaćenosti više organskih sustava. U ovim se sindromima pojavljuje predispozicija za tumore, pigmentirane kožne lezije, neurorazvojni poremećaji i vaskularne anomalije. Unatoč zajedničkom općem fenotipu RASopatija, različiti obrasci disfunkcionalnosti omogućuju kliničku razliku između različitih entiteta bolesti. Važno je imati na umu da se gotovo sve značajke karakteristične za pojedinu bolest iz skupine RASopatija mogu pojaviti u blažoj varijanti u nekoj drugoj RASopatiji. Unatoč određenom preklapanju, entiteti koji su izvorno klinički definirani pokazali su da dobro odgovaraju različitim temeljnim genotipovima čime olakšavaju dijagnosticiranje<sup>11</sup>. Neurofibromatoza tip I je karakteristična po multiplim mrljama boje bijele kave (café au lait) osobito u aksilarnim i ingvinalnim brazdama. Na koži su vidljivi multipli neurofibromi, a u području šarenice uočljivi Lischovi noduli. 50% oboljelih ima smanjene intelektualne dosege, a teža i ozbiljnija neurološka slika su gliomi optičkoga živca i središnjeg živčanog sustava koji mogu dovesti do sljepoće, kao i malignih tumora perifernog živčevlja, skolioze, tibijalne displazije i vaskulopatija<sup>4</sup>. Noonan sindrom (NS) je karakteriziran hipertelorizmom s Turnerovim fenotipom i valvularnom plućnom stenozom kao glavnim značajkama, a pojavom molekularne dijagnostike pojavile su se značajne korelacije genotip-fenotip za različite gene koji uzrokuju NS. Geni koji su tipično povezani s Noonan sindromom uključuju PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, LZTR1, KRAS, SOS2, NRAS, RRAS, RRAS2 i MRAS. Sindrom CFC-a (CFCS) je sindrom s kardio-facio-kutanom zahvaćenošću koju karakteriziraju urođene srčane mane (pulmonalna stenoza i defekt atrijskog septuma), karakterističan izgled lica,

ektodermalne abnormalnosti, zastoj u rastu i zaostajanje u intelektualnom razvoju. CFCS-a je po svojim karakteristikama veoma sličan NS-u (facijalna dismorfija s bitemporalnim suženjem, hipoplazija supraorbitalnih grebena, grube crte lica i ektodermalne abnormalnosti u vidu keratosis pilaris, ulerythema ofryogenes, palmoplantarne hiperkeratoze u zonama pritiska, rijetka i/ili kovrčava kosa, rijetke obrve i distrofični nokti, česti hemangiomi i pigmentirani nevusi). Međutim, neurorazvojno i neurološko oštećenje općenito je ozbiljnije nego kod drugih poremećaja iz skupine RASopatija te dovodi do različite težine intelektualnog oštećenja. Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava također se odražava visokom prevalencijom psihosocijalnih poremećaja i poremećaja ponašanja uključujući poremećaj iz spektra autizma, kao i visokom prevalencijom epilepsije, hipoplazije/atrofije optičkog živca i abnormalnim nalazima na slikama mozga (vertrikulomegalija, kortikalna atrofija, abnormalnosti corpus callosum). Costellov sindrom (CS) je prepoznatljiv po crtama lica, niskom rastu, relativnoj makrocefaliji, suvišku kože, hiperekstenzibilnosti zglobova, kovrčavoj kosi, papilomima oko usta i nosnica i zaostajanju u intelektualnom razvoju<sup>11</sup>. Mrlje boje bijele kave koje su karakteristične za NF1 također se pojavljuju u Legius sindromu, međutim kod njega se ne pojavljuju neurofibromi ili druge tumorske maligne alteracije. Dodatne kliničke manifestacije koje su vidljive uključuju intertriginozne pjege, lipome, makrocefaliju i poteškoće u učenju, ADHD ili zastoj u razvoju. CM-AVM karakteriziran je multiplim kapilarnim malformacija promjerom 1-2 cm, lokalizirane na području lica i udova, a često su prisutne i arteriovenske fistule (AFV), vaskularne anomalije brzog protoka u koži, mišićima, kostima, kralježnici i mozgu. Ove lezije mogu biti životno ugrožavajuće uz komplikacije koje uključuju krvarenje, kongestivno zatajenje srca i neurološke sekvele. Intelektualne poteškoće povezane sa SYNGAP1 pojavljuju se u obliku zastoja u razvoju ili intelektualnih teškoća. Česta je i generalizirana epilepsija ili poremećaji iz spektra autizma ili drugi poremećaji ponašanja. U nekih individua dolazi do teškoća prilikom hranjenja, hipotonije mišića, abnormalnosti

skeletnog sustava, strabizma i konstipacije. Važnost poznavanja kliničke slike leži u dijagnosticiranju pojedine bolesti s obzirom na njene kliničke manifestacije te korelaciji između fenotipa i genotipa kako bi se prilagodili terapijski modaliteti<sup>4</sup>. Trenutno se liječenje i terapijski pristup RASopatijama još uvijek istražuje, a u uporabi jesu inhibitori aktivacije RAS-a, izravni inhibitori RAS-a i inhibitori MAPK puta. Osim biranja pojedinog tretmana koji je najadekvatniji za određenu bolest, važno je i vrijeme intervencije jer se određene kliničke prezentacije mogu u potpunosti prevenirati ukoliko se na vrijeme liječe. RASopatije predstavljaju dijagnostički, ali i terapijski izazov sa svjetlom budućnosti od otkrića moderne genetičke prakse. Farmakogenomika igra veliku ulogu u budućim terapijskim pristupima te bi novootkriveni lijekovi mogli biti od iznimnoga značaja za prevenciju težih kliničkih slika i liječenje ovih, pojedinačno rijetkih, ali sveukupno gledano učestalih genetičkih bolesti<sup>8</sup>.

### **13. ZAKLJUČAK**

Moderna medicinska saznanja, razvoj medicinske genetike i razumijevanje korelacija između genotipskih varijacija i fenotipskih manifestacija, omogućuju nam bolje dijagnosticiranje i prepoznavanje određenih bolesti. Upućenost u patofiziologiju i mehanizam nastanka bolesti, olakšava nam put prema otkrivanju terapijskih modaliteta istih. Suvremeni pristup liječenju temelji se na prepoznavanju target skupina na koje želimo djelovati u signalnim putevima, kako bismo spriječili posljedice poremećaja u unutarstaničnom signaliziranju i smanjili težinu kliničke slike. Potrebna su daljnja istraživanja terapijskih metoda i kliničke studije koje bi otkrile u koje vrijeme i na koje dijelove signalnoga puta trebamo djelovati kako bismo liječenjem poboljšali kvalitetu života oboljelih od RASopatija.

## 14. SAŽETAK

RASopatije u svom primarnom značenju jesu poremećaji RAS- MAP kinaznog signalnoga puta. To je put kojim se odvija unutarstanično signaliziranje koje započinje vezanjem liganda za specifični receptor, a nastavlja se nizom kaskadnih reakcija koje u konačnici dovode do promjena u genskom izražaju stanice. Prijenos signala može dovesti do nekog od brojnih ishoda kao što su diferencijacija stanice i usmjeravanje prema specifičnoj staničnoj lozi, proliferacija, izražaj proteina, zastoj staničnog ciklusa i posljedična apoptoza. Zbog genetičkih promjena u određenim segmentima RAS/MAP kinaznog signalnoga puta može doći do fenotipskih manifestacija različitih poremećaja. Klinički entiteti koje obuhvaća pojam RASopatija jesu neurofibromatoza tip I, Noonan sindrom, Legius sindrom, kardiofaciokutani (CFC) sindrom, kapilarne malformacije- arteriovenozni malformacijski sindrom (CM-AVM sindrom) i SYNGAP1 intelektualne teškoće. Sveukupno gledajući, s učestalosti 1:1000, ovo su česte bolesti iako se svaka rijetko pojavljuju u općoj populaciji. Svi ovi poremećaji dijele neke zajedničke, slične karakteristike kao što su: sklonost malignim alternacijama i povećani rizik od nastanka tumora uz koje se veže uz otprilike 30% poremećaja upravo ovog signalnoga puta. Nadalje, poremećaji su karakterizirani kraniofacijalnim dismorfijama koji se s većom ili manjom učestalosti pojavljuju kod svakog pojedinog sindroma. Česti su neurološki deficiti- bilo da se radi o zastoju u neurološkom razvoju ili pak intelektualnim teškoćama koje variraju u težini. Ključno je poznavati genetičku podlogu svake pojedine RASopatije zbog terapijskog pristupa bolesti i djelovanju na specifične komponente signalnoga puta. Danas se u svrhu liječenja RASopatija koriste tri klase lijekova- inhibitori aktivacije RAS-a, izravni inhibitori RAS-a i inhibitori MAPK puta. Efikasnost ovih lijekova još uvijek se ispituje s obzirom na svaku pojedinu bolest koja se ubraja pod entitet RASopatija, a osim specifičnog modaliteta liječenja, istraživanjem je dokazano da je važno i vrijeme primjene lijeka tj. započinjanja

terapije kako bi se spriječile ili ublažile pojedine manifestacije kliničke slike nastale zbog poremećaja u signalizaciji.

## **15. SUMMARY**

RASopathies in their primary meaning are disorders of the RAS-MAP kinase signaling pathway. It is the path through which intracellular signaling takes place, which begins with the binding of ligands to specific receptors, and continues with a series of cascade reactions that ultimately lead to changes in the cell's gene expression. Signal transduction can lead to any of a number of outcomes such as cell differentiation and targeting to a specific cell lineage, proliferation, protein expression, cell cycle arrest and consequent apoptosis. Due to genetic changes in certain segments of the RAS/MAP kinase signaling pathway, phenotypic manifestations of various disorders can occur. Clinical entities that encompass the term RASopathy are neurofibromatosis type I, Noonan syndrome, Legius syndrome, cardiofasciocutaneous (CFC) syndrome, capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM syndrome) and SYNGAP1 intellectual disability. Overall, with a frequency of 1:1000, these are common diseases, although each one rarely appears in the general population. All these disorders share some common, similar characteristics, such as: a tendency to malignant transformations and an increased risk of tumor formation, which is associated with approximately 30% of disorders of this particular signaling pathway. Furthermore, the disorders are characterized by craniofacial deformities that occur with greater or lesser frequency in each individual syndrome. Neurological deficits are common - whether it is a delay in neurological development or intellectual difficulties that vary in severity. What is crucial is to know the genetic basis of each individual RASopathy because of the therapeutic approach to the disease and the action on specific parts of the signaling pathway. Today, three classes of drugs are used for the treatment of RASopathy - RAS activation inhibitors, direct RAS inhibitors and MAPK pathway inhibitors. The effectiveness of these drugs is still being

tested with regard to each individual disease that is included under the RASopathy entity, and in addition to the specific method of treatment, research has proven that the time of drug administration, i.e. starting therapy, is also important in order to prevent or alleviate certain sequelae caused by signaling disturbances.



## 16. LITERATURA

1. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14:355-69..
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Stanična i molekularna imunologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2018.
3. Jack D. Thatcher. The Ras-MAPK Signal Transduction Pathway *Science Signaling* 2010; 3(119): tr1-tr1.
4. RASopathy Syndromes, [Internet] [pristupljeno 20.11.2023.]; dostupno na: <https://rasopathiesnet.org/rasopathies/syndromes>
5. Jafry M, Sidbury R. RASopathies. *Clin Dermatol.* 2020; 38(4):455-461.
6. Genetic syndromes of the Ras/MAPK pathways *Genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway*, [Internet] [pristupljeno 20.11.2023.]; dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115674/table/T1/?report=objectonly>
7. Neurofibromatoza, [Internet] [pristupljeno 20.11.2023.]; dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/neuroloske-bolesti-u-djece/neurofibromatoza>
8. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech.* 2022; 15(2):dmm049107.
9. Legius syndrome, [Internet] [pristupljeno 20.11.2023.]; dostupno na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/legius-syndrome/>
10. Bergqvist C, Wolkenstein P. MEK inhibitors in RASopathies. *Curr Opin Oncol.* 2021; 33(2):110-119.
11. Zenker M. Clinical overview on RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022; 190(4):414-424.

## 17. ŽIVOTOPIS

Lea Šarić rođena je 21.04.1999. godine u Čakovcu. Od rođenja živi i sudjeluje u društvenom aktivizmu Međimurja u malom mjestu Vratišincu. U Vratišincu je završila osnovnoškolsko obrazovanje u OŠ Dr. Vinka Žganca Vratišinec nakon čega upisuje Gimnaziju Josip Slavenski-prirodoslovno matematički smjer u Čakovcu. Redovito je sudjelovala u projektima i srednjoškolskim aktivnostima od kojih su neke: Laboratorij slave u organizaciji British Council-a, Ljepota kristalnih ploha Plive, ERASMUS+ projekt, DSD i brojne neznanstvene fakultativne aktivnosti- članstvo u pjevačkoj skupini Boemikon, sudjelovanju u projektu Mirno more, članstvo u Savjetu mladih. Nakon srednje škole upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci gdje je članica pjevačkoga zbora Axis, predstavnica u studentskoj sekciji Medicine Fluminensis, demonstratorica na Katedri za patologiju, a aktivno se počinje baviti trčanjem te je, nakon niza trki, 2023. godine otrčala i svoj prvi maraton. Fluidno govori njemački, engleski i slovenski jezik, a u slobodno vrijeme uključena je u dobrotvorni rad putem članstva u brojnim udrugama.