

## GENETSKI ČIMBENICI I INFEKTIVNI AGENSI U ETIOLOGIJI ZLOĆUDNIH TUMORA

KREŠIMIR PAVELIĆ

*Institut Ruđer Bošković, Zagreb*

Primljeno studeni 1999

Prema aktualnim spoznajama u nastanku raka ključnu ulogu imaju dvije skupine gena, koji inače čine samo mali dio cjelokupnoga genetičkog ustrojstva. To su onkogeni i tumor-supresorski geni. Ti geni upravljaju staničnim ciklusom. Mutacijom protoonkogeni postaju onkogeni uzrokujući intenzivnu i nezaustavljivu proliferaciju stanica. Za razliku od onkogenata, zloćudni potencijal tumor-supresorskih gena posljedica je njihove inaktivacije. Posljedica je prestanak funkcioniranja nužnih kočnica u stanici koje sprečavaju diobu. Rak nastaje kad se u stanici nagomila stanoviti broj mutacija djelovanjem različitih čimbenika, obično tijekom mnogo godina. Čini se da su geni nasljednog raka odgovorni za manje od 5% svih zloćudnih tumora.

Sve je više informacija o uzročno-posljedičnoj povezanosti mikroba i raka. Pritom su najčešći etiološki čimbenici virusi koji u svojem genomu sadržavaju gene čiji proteinski produkti mogu imortalizirati stanicu domaćina i poticati njezinu proliferaciju. Virusima se pripisuje nastanak čak 20% zloćudnih tumora. Pravodobna vakcinacija ili razvoj lijekova koji će inhibirati virusne onkoproteine način je da se smanji učestalost tumora viralnog podrijetla.

*Ključne riječi:*  
onkogeni, tumor-supresorski geni, virusi, zloćudni tumor

U posljednjih 20 godina znanstvenici su objasnili neke od osnovnih načela nastanka raka. Tako je npr. nedvojbeno da stanice tumora potječu od svojih normalnih predaka u kojih se u jednom razdoblju – a to je znatno prije nego što tumor postaje opipljiv – poremeti genetski program proliferacije. Zloćudna preobrazba rezultat je višestrukog nakupljanja mutacija specifičnih gena. Ti su geni ključ razumijevanja osnova nastanka i razvoja raka (1, 2).

Dvije skupine gena, koje čine samo mali dio ukupnog genoma čovjeka, imaju ključnu ulogu u nastanku raka. Oni nadziru diobu i diferencijaciju stanica – jedni je

potiču (protoonkogeni), dok je drugi inhibiraju (supresorski geni). Produkti ovih gena djeluju skladno održavajući finu ravnotežu između diobe i mirovanja stanica. Poremećaj funkcija ovih gena rezultira poremećajem diobe i diferencijacije stanica (3).

Protoonkogene čija mutacija dovodi do nekontrolirane diobe stanica nazivamo onkogenima. Slično se zbiva i s mutacijom supresorskih gena. S obzirom na to da ovi potonji inhibiraju diobu stanica, njihova će mutacija (inaktivacija) rezultirati poremećenom, nekontroliranom proliferacijom. Važnost supresorskih gena očituje se i u činjenici da oni nadziru izuzetno važan proces popravka oštećenja DNK. Jedan od ključnih gena u tom procesu – gen p53 naziva se stoga čuvarom genoma. Čitav je niz gena čiji proteinski produkti – enzimi pomažu popravak krivo sparenih baza DNK nakon oštećenja. Mutacije gena uključenih u popravak DNK rezultiraju nemogućnošću popravka DNK, što ima za posljedicu nakupljanje stanica s oštećenim DNK (4, 5).

Čini se da rak nastaje kao posljedica djelovanja dviju različitih skupina kancerogena. Jednu čine agensi koji mogu oštetiti gene uključene u nadzor stanične proliferacije i diferencijacije. Rak se razvija kada se u stanicama, tijekom niza godina, nakupi veći broj mutacija. Rezultat je nekontrolirana dioba. Mutacije ostaju prisutne i u stanicama potomcima koje formiraju tumor.

Drugu skupinu kancerogena čine agensi koji doduše ne oštećuju gene, ali selektivno potiču rast stanica tumora ili njihovih preteča.

Važni kancerogeni čimbenici su i mikrobi. Neki od njih vrlo su česti; npr. više od 20% svih zloćudnih tumora viralnog je podrijetla. Tako se npr. karcinom jetre povezuje s virusom hepatitisa B (HBV), leukemije T-stanica s virusom HTLV-1, karcinom vrata maternice s virusima papiloma (HPV), a Burkittov limfom ili nazofaringalni karcinom s Epstein-Barrovim virusom (EBV) (6).

Dva su moguća mehanizma kancerogenog djelovanja virusa. U nekim slučajevima ekspresija pojedinih viralnih gena premoštava jedan ili više nužnih koraka normalno uključenih u razvoj raka. Drugi se mehanizam sastoji u stabiliziranju ili poticanju rasta stanične populacije u kojoj se potom mogu pojaviti genetske promjene karakteristične za rak.

Iako se o mikrobnom podrijetlu raka raspravlja posljednjih stotinjak godina, tek su u zadnjih 20 godina istraživači prikupili materijalne dokaze o tome da virusi, bakterije pa i paraziti mogu biti povezani s nastankom i razvojem raka. Pretpostavlja se da čak 15% svih smrtnosti uzrokovanih rakom može biti povezano s mikrobima. Velika većina tih slučajeva otpada na nerazvijene zemlje ili zemlje u razvoju gdje su infektivne bolesti znatno češće. Čak i u razvijenim zemljama 5% smrtnosti uzrokovanih rakom otpada na mikrobe.

Najčešći uzročnici raka su DNK-virusi. Za vlastito umnožavanje rabe sustav za sintezu DNK i proteina stanica domaćina. Najčešći virusi, uzročnici raka, jesu HPV tipa 16 i 18 kojima se pripisuje čak 70-80% slučajeva raka spolnih organa i anusa. U stanovitim regijama svijeta određeni virusi čine veće teškoće nego drugdje. Tako npr. stanovnici Japana imaju problem s virusom hepatitisa C i rakom jetre, dok u centralnoj Africi Epstein-Barrov virus uzrokuje probleme vezane uz Burkittov limfom i nazofaringalni karcinom (6).

Papiloma virusi čovjeka čine veliku skupinu epiteliotropnih virusa koji inficiraju raznovrsne epitelne stanice kože i sluznice. Većina tipova HPV-a odgovorna je za nastanak dobroćudnih tumora s ograničenim kapacitetom proliferacije koji obično spontano nestaju (7). No, neki tipovi, tzv. visokorizični virusi, uzrokuju nastanak karcinoma vrata maternice.

Gotovo 90% karcinoma grla maternice i premalignih lezija visokog stupnja sadržava HPV. Nisu samo virusi odgovorni za pojavu ovog tipa tumora – složeni genetski i epigenetski čimbenici (npr. imunosni ili hormonski status, genetsko ustrojstvo inficiranih žena) također imaju važnu ulogu u nastanku raka. Stoga je infekcija HPV-om jedan od višestrukih događaja nužnih za zloćudnu preobrazbu normalnih stanica (8).

Mehanizam zloćudne preobrazbe uzrokovan HPV-om, za razliku od ostalih onkogenih virusa, dobro je poznat. Gotovo svi tipovi HPV-a imaju slično ustrojen genom – cirkularna dvolančana DNK dužine oko 7,9 Kb. Strukturne proteine virusa kodiraju L1 i L2 regije. Regije E1–E7 kodiraju proteine uključene u održavanje virusa: regija E1 kodira proteine replikacije, regija E2 kodira proteine transkripcije. Geni *E5*, *E6* i *E7* kodiraju proteine s transformirajućim svojstvima pa nije isključeno da oni imaju ulogu u zloćudnoj progresiji inficiranih stanica.

Gen *E5* kodira mali protein pretežno smješten na staničnim membranama. Protein ima mitogena svojstva jer potiče aktivnost nekih receptora za čimbenike rasta kao npr. EGF. Djelovanjem viralnog proteina *E6* inficirane stanice postaju podložnije endogenim čimbenicima rasta te neprimjereno proliferiraju.

Glavni transformirajući proteini HPV-a su *E6* i *E7*. Njihova ekspresija u epitelnim stanicama spolnih organa žena rezultira stvaranjem besmrtnih staničnih linija koje pokazuju neke abnormalnosti s obzirom na diferencijaciju i vrlo su slične lezijama, koje nastale *in vivo*, nazivamo cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN). Inhibicija regije *E6/E7* može povratiti transformirani fenotip stanica karcinoma zaraženih HPV-om u normalni fenotip (9).

Kako *E6/E7* pridonose zloćudnoj preobrazbi? Vjerojatno tako što stvaraju komplekse s normalnim staničnim proteinima i inaktiviraju ih. Tako npr. *E7* stvara kompleks s produktom gena *Rb*, negativnim regulatorom staničnog rasta. Gubitak aktivnosti gena *Rb* rezultira zloćudnom preobrazbom (10).

Protein *E6* stvara kompleks s drugim tumor-supresorskim proteinom – *p53*. Stanice koje nose aktivan viralni protein *E6* imaju znatno manje količine *p53* što prethodi zloćudnoj preobrazbi. Inaktivacija gena *p53* jedan je od najčešćih događaja u zloćudnim tumorima (11).

Virus hepatitisa B glavni je čimbenik rizika za nastanak karcinoma jetre. Za razumijevanje mehanizma onkogenog djelovanja potrebno je poznavati genom virusa koji čine četiri glavna strukturalna gena – *S*, *C*, *X* i *P*. Gen *P* kodira za enzim reverznu transkriptazu te je nuždan za viralnu replikaciju. Gen *C* kodira protein jezgre virusa te HBeAg koji se može otkinuti i izraziti na površini inficiranih stanica jetre. Tako postaje glavna meta imunosnog sustava (12, 13). Produkt *X*-regije funkcionira kao regulator transkripcije (13).

Virus hepatitisa B može se nasumce ugraditi u genom domaćina, što može imati za posljedicu deregulaciju ekspresije gena kao što su *myc*, *ciklin A* ili receptora  $\beta$ -retinoične kiseline.

Kako HBV uzrokuje zloćudnu preobrazbu? Iako decideranog odgovora nema, smatra se da u tom procesu sudjeluju i upravo spomenuti viralni proteini. Najvažniji je gen *X* čiji produkt, izgrađen od 154 aminokiseline, ima transkripcijske funkcije. Transgenični miševi koji u svojem genomu imaju *X*-gen obolijevaju od specifičnih tumora jetre (14–16). Nedavne studije pokazuju da *X*-protein djeluje kao transkripcijski čimbenik posredno, aktiviranjem protein kinaze *C* i Raf-1 kinaze, dvaju ključnih sudionika u procesu prijenosa signala (17). Ekspresija *X*-proteina rezultira kaskadom prijenosa signala ovisnom o čimbenicima rasta. Vrlo je važno zapažanje da *X*-protein formira transkripcijski kom-

pleks izravno, što sugerira zaključak da oponaša funkciju tumorskih promotora kao što su forbol esteri. Nepodobna aktivacija prijenosa signala u stanicama jetre uzrokuje njihovu intenzivnu proliferaciju. Ako se u tim stanicama nalaze i neke druge genetske promjene ili oštećenja, proces kancerogeneze se može znatno ubrzati.

Zloćudna preobrazba stanica jetre zbog HBV-a često je udružena i s djelovanjem ko-kancerogena. Jedan od takvih je i prirodni okolišni kancerogen, aflatoxin B1, povezan s nastankom karcinoma jetre u inficiranih osoba. Izgleda da aflatoxin B1 dovodi do specifične mutacije i inaktivacije tumor-supresorskog gena *p53*. Ova zapažanja uklapaju se u cjelovitu sliku međudjelovanja proteinskih produkata virusa, supresorskih gena i transkripcijskih čimbenika u nastanku karcinoma jetre.

I virus T-leukemije čovjeka (HTLV-1) povezuje se s nastankom leukemije odraslih. HTLV-1 je retrovirus koji pored standardnih gena *gag*, *pol* i *env* sadržava i dodatne gene X-regije koji kodiraju *p40<sup>tax</sup>*, *p27<sup>rex</sup>*, *p21<sup>X-III</sup>* te nedavno otkrivene proteine ref, tof, i orf 2 (18).

Dok većina retrovirusa inficira samo stanice koje se dijele, HTLV-1 može inficirati i imortalizirati i T-limfocite u mirovanju. Za zloćudnu preobrazbu važni su prije svega geni *tax* i *rex* (19). Gen *tax* potiče promotore IL-2 i njegova receptora. Gen *rex*, koji je potreban za nakupljanje mRNA viralnih strukturalnih proteina, također stabilizira mRNA receptora za IL-2. To sugerira autokrino poticanje u kojem endogeno proizvedeni IL-2 može poticati rast stanica u kulturi. Stoga inficirani T-limfociti mogu proliferirati neovisno o IL-2 dodanom izvana (20, 21). Nedvojbeno je da su geni *rex* i *tax* (tzv. *X-geni*) nužni za imortalizaciju T-limfocita iako je precizni mehanizam ove pojave nepoznat.

Epstein-Barrov virus također se povezuje s nastankom raka. Meta infekcije najčešće su B-limfociti i određene epitelne stanice. Virus napada limfocite preko receptora CD21, a posljedice su imortalizacija limfocita te njihova dediferencijacija. Poput ostalih onkogenih virusa i EBV u svojem genomu posjeduje gene odgovorne za zloćudnu preobrazbu. Od ukupno 85 viralnih gena njih 11 sudjeluje u imortalizaciji stanica domaćina; to su prije svega geni *EBNA-1*, *2*, *3A*, *3C LP*, *LMP1*, *TPI* itd. (22, 23).

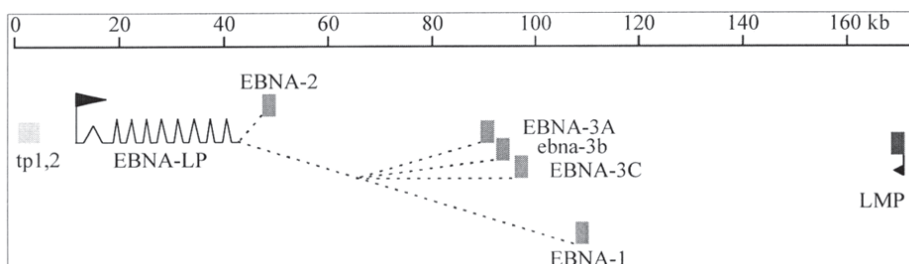
U svih latentnih infekcija uzrokovanih EBV-om ekspimiran je protein EBNA-1. Radi se o specifičnom proteinu koji se veže za DNK te igra ključnu ulogu u održavanju replikacije episoma EBV (24). Protein EBNA-2 igra ulogu regulacijskog gena, nadzirući ekspresiju i EBV-a i staničnih gena. Gen *EBNA-LP* ima ulogu u imortalizaciji stanica domaćina jer delecija dijela tog gena bitno remeti proces imortalizacije. Njegov se protein veže za tumor-supresorske gene *Rb* i *p53 in vitro*, što bi moglo rezultirati inaktivacijom supresorskih proteina (25). Gen *LMP1* jedini je iz skupine EBV-gena koji može izravno transformirati stanice u kulturi. Tako npr. uložen u normalne fibroblaste miša Balb/3T3 ili Raf 1 izaziva nastanak transformiranog fenotipa i priječi diferencijaciju keratinocita u kulturi (26).

Iako se uz EBV vežu već spomenuti Burkittov limfom i nazofaringalni karcinom, i neki drugi slučajevi zloćudnih bolesti pripisuju se ovom virusu: imunoblastični B-limfomi u imunosuprimiranih osoba (uključujući i oboljele od AIDS-a), neki rijetki oblici T-staničnih limfoma i Reed-Sternbergove stanice u brojnim slučajevima Hodgkinova limfoma.

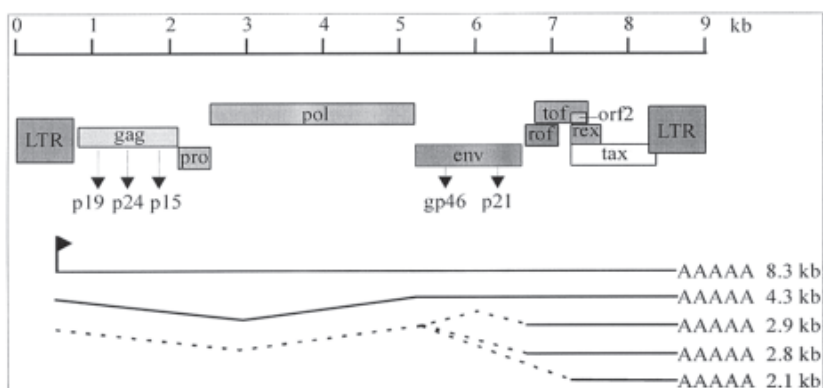
Nije naodmet spomenuti vrlo čest slučaj translokacija onkogeno *c-myc* u blizini imunoglobulinskog lokusa u oboljelih s Burkittovim limfomom. Teško je povezati translokaciju gena *c-myc* i EBV-a. Može se spekulirati da su u ranom razdoblju razvoja Burkittova limfoma imortalizirajući geni već ekspimirani, kao npr. *LMP1* koji prevenira apoptotičku smrt stanica s aberantnim genom *c-myc* zbog translokacije.

Kako iskoristiti ove spoznaje u sprečavanju i liječenju zloćudnih tumora uzrokovanih infektivnim agensima? Glavni je cilj prepoznati viruse uzročnike raka te eventualno iskorijeniti bolest. Ovakav je cilj vrlo teško ostvariti, s izuzetkom infekcija virusom hepatitisa B. Imunizacija djece na HBV polučila je izuzetno dobre rezultate u sprečavanju nastanka bolesti te brojne zemlje s visokom učestalošću infekcije HBV-om rutinski vakciniraju malu djecu.

Alternativni pristup je razvoj lijekova specifično usmjerenih na aktivnost viralnih onkoproteina. Agensi koji mogu reaktivirati ekspresiju EBV-a ili HTLV-1 mogu učiniti stanice tumora osjetljivim na imunostni nadzor i osigurati novu strategiju liječenja. U slučajevima raka čije stanice sadržavaju onkogeni virus, sam je virus izvanredni tumorski biljeg te tako može biti upotrijebljen za različite oblike imunostnog ili genskog liječenja.



Slika 1. Shematski prikaz gena EBV-a koji immortalizira B-limfocite. Prikazani su ključni viralni proteini koji nastaju u immortaliziranim B-limfocitima. Proteini gena EBNA nastaju alternativnim izrezivanjem velike transkripcijske jedinice (modificirano prema referenciji 8).



Slika 2. Shematski prikaz genoma HTLV-1. Otvoreni okviri čitanja, koji kodiraju proteine virusa, prikazani su na skali u kilobazama. Za nastanak konačnog oblika nekih od proteina potrebno je i proteolitičko cijepanje. Alternativno izrezivanje mRNA (dno slike) prikazano je isprekidanim linijama. Najčešće su mRNA veličine 8,3, 4,3, 2,1 te 2,8 i 2,9 kb (modificirano prema referenciji 8).

## LITERATURA

1. Ikić D, Pavelić K, Spaventi R. Onkogeni i faktori rasta. Zagreb: Globus/JAZU; 1989.
2. Pavelić K, Spaventi R. Molekularna onkologija. Zagreb: Globus/HAZU; 1992.
3. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993;9:138–41.
4. Hunter T. Onkoprotein networks. *Cell* 1997;88:333–46.
5. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88:323–31.
6. Vousden KH, Farrell PJ. Viruses and human cancer. *Br Med Bull* 1994;50:560–81.
7. Spalholz BA, Howley PM. Papillomavirus-host cell interactions. U: Klein G, ur. *Advances in viral oncology 8: tumorigenic DNK viruses*. New York (NY): Raven Press; 1989. str. 27–53.
8. Vousden KH. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Cancer Cells* 1989;1:43–9.
9. Chellappan S, Kraus V, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC i sur. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E21 and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4549–53.
10. Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow I. The human papilloma virus-16E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934–7.
11. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129–36.
12. Genem D. Assembly of hepadnaviral virions and subviral particles. *Microbiology* 1991;168:61–83.
13. Tur-Kasta R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNK contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1627–31.
14. Chen DS. From hepatitis to hepatoma: Lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993;262:369–70.
15. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985;317:489–95.
16. Nagaya T, Nakamura T, Tokino T, Tsurimoto T. The mode of hepatitis B virus DNK integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. *Genes* 1987;1:773–82.
17. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, Lubber B, Hofschneider. Hepatitis B virus transactivator Hbx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993;361:742–5.
18. Ciminale V, Pavlakis GN, Derse D, Cunningham CP, Felber BK. Complex splicing in the human T cell leukemia virus (HTLV) family of retroviruses: novel mRNAs and proteins produced by HTLV type I. *J Virol* 1992;66:1737–45.
19. Ahmed YF, Gilmartin GM, Hanly SM, Nevins JR, Greene WC. The HTLV-1 rex response element mediates a novel form of mRNA polyadenylation. *Cell* 1991;64:727–37.
20. Kinoshita T, Shimoyama M, Tobibai K. Detection of mRNA for tax/rex 1 gene of human T cell leukemia virus type I in fresh peripheral blood mononuclear cells of adult T cell leukemia patients and viral carriers by using the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5620–4.
21. Franchini GF, Wong-Staal F, Gallo R. Human T cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:6207–11.
22. Keiff I, Liebowitz D. Epstein-Barr virus. U: Fields B, Knipe D, ur. *Fundamental virology*. 2. izdanje. New York (NY): Raven Press; 1990. str. 1889–920.
23. Farrell PJ, Sinclair AJ. Burkitt's lymphoma. *SGM Symposia* 1994;51:101–21.
24. Sinclair AJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus transcription factors. *Cell Growth Differ* 1992;3: 557–63.
25. Szekely L, Selivanova G, Hagnusson KP, Klein G, Wiman KG. EBNA-5, and EBV encoded nuclear antigen, binds to the RB and p53 proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:5455–9.
26. Baichwal VR, Sugden B. The multiple membrane-spanning segments of the BNLF-1 oncogene from Epstein-Barr virus are required for transformation. *Oncogene* 1989;4:67–74.

### Summary

## GENETICAL FACTORS AND INFECTIOUS AGENTS IN THE AETIOLOGY OF CANCER

Although many of the specific physiological and genetic mechanisms by which environmental carcinogens cause cancer remain elusive, scientists now have a good sense of the extent to which various categories of agents contribute to lethal cancer. Two gene classes, which together constitute only a small proportion of the full genetic set, play major roles in triggering cancer. In their normal configuration, they choreograph the life cycle of the cell – the intricate sequence of events by which a cell enlarges and divides. Protooncogenes encourage such growth, whereas tumour suppressor genes inhibit it. When mutated, protooncogenes can become carcinogenic oncogenes that drive excessive cell multiplication. Tumour suppressor genes, in contrast, contribute to cancer when they are inactivated by mutations. The resulting loss of functional suppressor proteins deprives the cell of crucial brakes that prevent inappropriate growth. Cancer arises when a single cell accumulates a number of these mutations, usually over many years, and finally escapes from most restraints on proliferation. The mutations allow the cell and its descendants to develop additional alterations and to accumulate in increasingly large numbers, forming a tumour that consists mostly of abnormal cells. Many cancer types exhibit familial clustering, suggestive of a significant inherited component. However, to date only a few of the responsible genes have been identified and the inherited component underlying the most common cancers has not been well defined. Among the important known susceptibility genes are those dominant genes conferring a high risk of breast and ovarian cancer, colon cancer, and melanoma. All these genes confer a high lifetime risk of disease, but are rare and account for a small minority (less than 5%) of cases.

Important factors in molecular carcinogenesis are viruses, bacteria, and parasites. Perhaps as many as 15% of the world's cancer deaths can be traced to them. The most common cancer-causing pathogens are the DNA viruses which propagate by invading the living cells of a host and using the cell's DNA-synthesizing and protein making machinery to generate copies of themselves. Of these carcinogenic agents the most important is human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 and hepatitis B virus. Other viruses have also been found to cause various kinds of cancer such as Epstein Barr which produces mononucleosis and HIV producing Kaposi's sarcoma and lymphoma. *Helicobacter pylori*, the only bacterium linked to cancer is strongly associated with the occurrence of stomach cancer. It still remains to be determined why these pathogens give rise to cancer in some infected people but not in others. Although the epidemiological evidence linking infection with some infective agents to malignancies is generally convincing, experimental systems indicated a clear role only for some of the HPV encoded genes in the tumour cell growth. A detailed understanding of the molecular mechanism of oncogenesis will be required to design drugs for the treatment of these cancers. Prophylactic vaccination resulting in prevention of infection may be an effective approach to reduce the incidence of some cancers.

Key words:  
malignant tumours, oncogenes, tumour suppressor genes, viruses

### Requests for reprints:

dr. sc. Krešimir Pavelić, dr. med.  
Institut Ruđer Bošković  
Zavod za molekularnu medicinu  
Bijenička 54, 10000 Zagreb  
E-mail: [pavelic@rudjer.irb.hr](mailto:pavelic@rudjer.irb.hr)