

# Osnove primene analize DNK u medicini

Jovana Kuveljić, Tamara Đurić, Ivan Jovanović, Maja Živković, Aleksandra Stanković

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke Vinča, Univerzitet u Beogradu, Beograd

## Sažetak

Genetika je do pre trideset godina bila nauka koja je definisala modele nasleđivanja osobina i vezu između genotipa i fenotipa, a danas ona zadire u mnoge grane medicine i farmacije i postaje sastavni deo naših života. Analize DNK nisu više samo naučno-istraživačke metode, već imaju bitnu primenu u prevenciji i dijagnostici mnogih bolesti.

Nauka koja predstavlja sponu između genetike i medicine je genetska epidemiologija koja izučava ulogu genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine u etiologiji, progresiji i terapiji bolesti u familijama i populacijama. Genetički markeri mogu biti asocirani sa pretkliničkim, kliničkim i uznapredovalim stadijumom bolesti. Pretklinički genetički markeri mogli bi poslužiti u prevenciji bolesti ili njenom ranom otkrivanju, a klinički i markeri progresije bolesti mogli bi da se iskoriste za pronalaznje i primenjivanje adekvatne terapije.

## Ključne reči

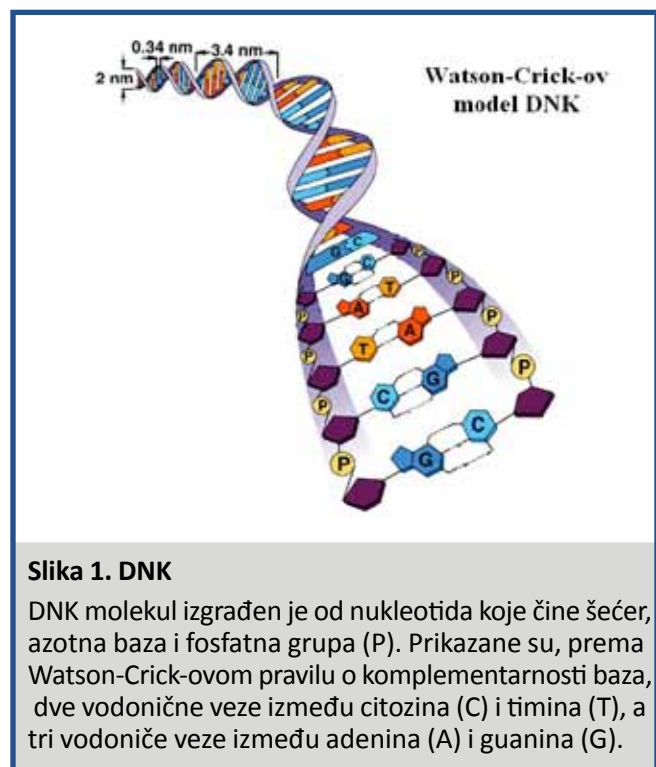
polimorfizam, genetska epidemiologija, ateroskleroza, farmakogenetika

## Uvod

Genetika je do pre dvadeset godina bila nauka koja se trudila da otkrije puteve nasleđivanja osobina i vezu između genotipa i fenotipa, a danas ona zadire u mnoge grane medicine i farmacije i postaje sastavni deo života običnih ljudi, a ne samo znatiželjnih naučnika. DNK analize nisu više samo naučno-istraživačke metode, već imaju bitnu primenu u prevenciji i dijagnostici mnogih bolesti. Na primer, kod naslednih bolesti, u prenatalnoj dijagnostici, u planiranju porodice, koriste se metode molekularne biologije. Postoje različiti tipovi i namene DNK analiza i sve se, naravno, baziraju na osnovama molekularne genetike, čiji kratak pregled sledi.

## Struktura i organizacija DNK molekula

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) je biomakromolekul koji nosi nasledne informacije i nalazi se u jedru eukariotskih ćelija. Izgrađen je od nukleotida koje čine šećer, azotna baza i fosfatna grupa. Šećer u DNK molekulu je deoksiriboza, pentozni šećer koji gradi fosfodiestarske veze i tako formira kičmu DNK molekula. Azotne baze se kovalentno vezuju za prvi ugljenik u šećeru, čime nastaje nukleozid. Postoje dve klase azotnih baza, purini koji imaju dva povezana heterociklična prstena i pirimidini sa jednim heterocikličnim prstenom. Baze adenin (A) i guanin (G) su purini, a timin (T) i citozin (C) su pirimidini. Kada se na 3' ili 5' ugljenik nukleozida doda fosfatna grupa nastaje nukleotid, osnovna građivna jedinica DNK molekula. Struktura RNK molekula razlikuje se od strukture DNK molekula po tome što umesto šećera



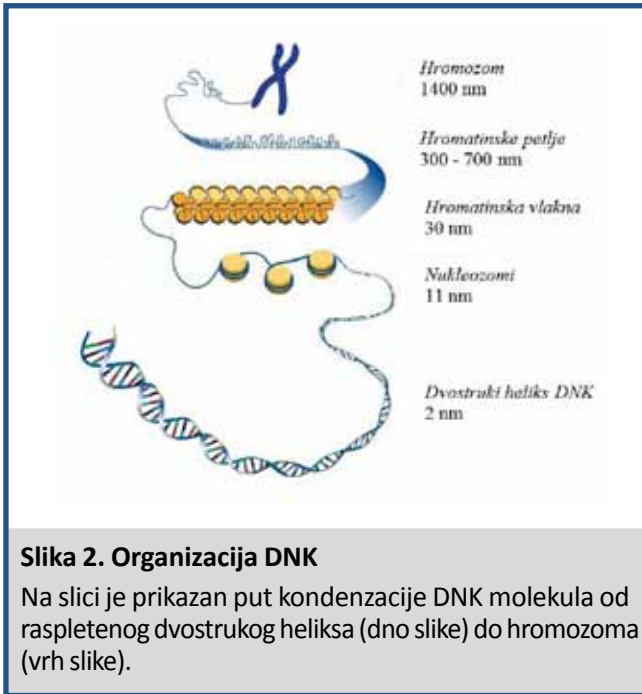
Slika 1. DNK

DNK molekul izgrađen je od nukleotida koje čine šećer, azotna baza i fosfatna grupa (P). Prikazane su, prema Watson-Crick-ovom pravilu o komplementarnosti baza, dve vodonične veze između citozina (C) i timina (T), a tri vodonične veze između adenina (A) i guanina (G).

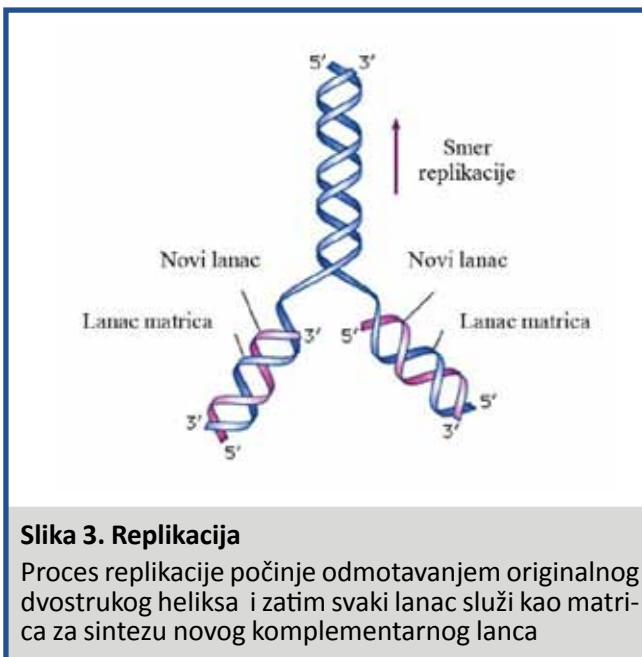
deoksiriboze sadrži ribozu, a umesto azotne baze timin nalazi se uracil (U)<sup>1</sup> (Slika 1.).

DNK molekul je antiparalelni dvostruki heliks što znači da se 5' kraj jednog lanca nalazi naspram 3' kraja drugog lanca. Dva lanca povezana su preko azotnih baza vodoničnim vezama i to, prema Watson-Crickovom pravilu o komplementarnosti baza, dve vodonične veze između citozina i timina, a tri vodonične veze između adenina i guanina.

DNK može da se nađe u tri konformaciona oblika. A-DNK i B-DNK heliksi su zavijeni u smeru kretanja kazaljke na satu pri čemu se formiraju mali i veliki žljeb. Mali sadrži 10, a veliki 11 baznih parova po obrtu. Z-DNK heliks je zavijen u smeru obrnutom od smera kretanja kazaljke na satu i sadrži 12 baznih parova po obrtu. U fiziološkim uslovima DNK se nalazi u formi B-DNK heliksa u kojoj mali i veliki žljeb imaju dužinu 3,4 nm.

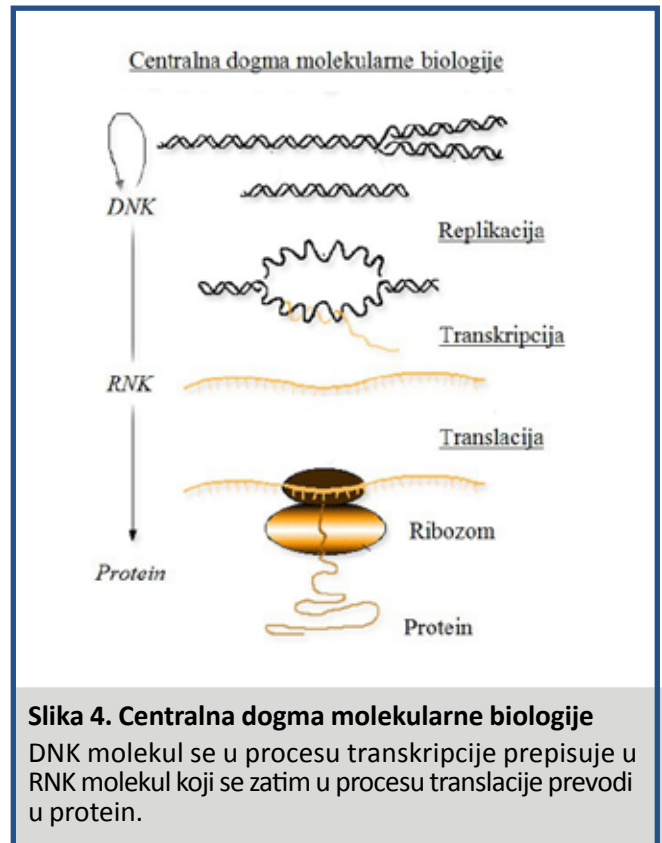


U jedru koje je prečnika 5–10  $\mu\text{m}$  specifičnim načinom organizacije spakovana je DNK molekula dužine oko 2 m. Raspleteni dvostruki heliks prečnika je 2 nm, a uz pomoć proteina histona, oko kojih se obmotava, formira nukleozome koji su prečnika 10 nm. Daljim pakovanjem nukleozomi obrazuju hromatinska vlakna (30 nm), pa zatim dolazi do savijanja u hromatinske petlje (700 nm) i potom do poslednjeg stadijuma kondenzacije DNK molekula, hromozoma (1400 nm) (Slika 2.).



## DNK replikacija

Proces DNK replikacije, odnosno sinteze DNK molekula, neophodan je za održavanje života na Zemlji i odvija se pri svakoj deobi ćelije. Tokom procesa replikacije od jednog DNK molekula nastaje dva molekula DNK. Proces počinje odmotavanjem i svaki lanac služi kao matrica za sintezu novog komplementarnog lanca. Svaki novi molekul DNK, čiju sintezu vrši enzim DNK polimeraza, sastoji se od jednog originalnog i jednog novosintetisanog lanca zbog čega se kaže da je proces replikacije semikonzervativan (Slika 3.)



## Centralna dogma molekularne biologije

DNK molekul se u procesu transkripcije prepisuje u RNK molekul koji se zatim u procesu translacije prevodi u protein (Slika 4.).

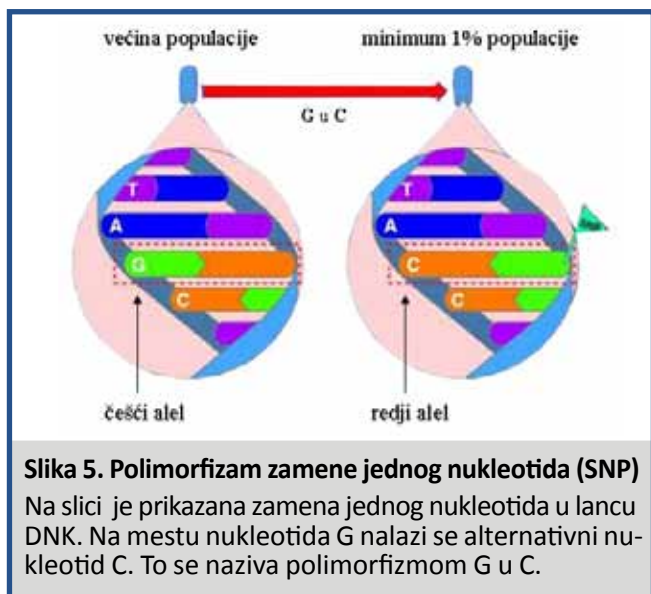
Transkripcija je proces koji vrši RNK polimeraza tako što sintetizuje RNK lanac naspram DNK lanca. RNK polimeraza II sintetizuje informacionu RNK (iRNK) čija je bitna karakteristika poli A rep na 3' kraju molekula.

Translacija je proces kojim se sintetizuju proteini sa iRNK kao matrice. Niz od 3 nukleotida čini kodon koji je šifra za jednu aminokiselinu u proteinu. Nukleotida ima 4, a aminokiselina 20, tako da genetički kod ima veći broj šifara nego što ima aminokiselina. Zato se kaže da je genetički kod izrođen, što znači da postoji više kodona za jednu aminokiselinu, a to omogućava da ne dođe uvek do promene aminokiseline u proteinu ukoliko se promeni nukleotid<sup>2</sup>.

## DNK polimorfizmi

Svaka jedinka nasleđuje polovinu naslednih faktora od oca, a polovinu od majke, odnosno po jedan od hromozoma od oba roditelja, tako da svaka jedinka u svakoj svojoj somatskoj ćeliji treba da ima 46 hromozoma, po 22 autozomna hromozoma od oca i majke, X hromozom od majke i X hromozom od oca ako je jedinka ženskog pola, a Y hromozom od oca ako je jedinka muškog pola.

U populaciji mogu postojati različiti oblici jednog gena, odnosno aleli. Ukoliko se neki alelni oblik gena pojavljuje u populaciji sa učestalošću većom od 1% smatra se genskim polimorfizmom, odnosno alelskom varijantom gena, a ne mutacijom. Pojam polimorfizam vremenom je stekao loš prizvuk, jer se smatralo da ako je neki gen polimorfan, na primer, ima dve varijante, jedna je normalna, a druga mutirana. Međutim, to nije tako, obe varijante su normalne samo je jedna češća, a druga ređa u populaciji i zbog toga se sada uvodi tačnija terminologija, a to je alelska varijanta. Ako jedinka ima dve iste alelske varijante nekog gena na autozomima, njen genotip je homozigot za tu alelsku varijantu, a ukoliko su različite, kaže se da je genotip heterozigot. Ako se polimorfizam nalazi u nekom genu koji je na polnom hromozomu X, koji je kod muškaraca prisutan u jednoj kopiji, njegova alelska varijanta se zove hemizigot. Ako posmatramo više gena i više polimorfizama, kombinacija njihovih alela na jednom hromozomu naziva se haplotip<sup>3</sup>.



## Tipovi DNK polimorfizama

### Polimorfizam zamene jednog nukleotida (SNP)

Zamena jednog nukleotida u molekulu DNK, SNP (en. single nucleotide polymorphism) označava polimorfizam na nivou samo jednog nukleotida u DNK, koji biva zamenjen drugim. Prisustvo jednog od ta dva nukleotida se označava kao jedna, a prisustvo drugog na istom mestu kao druga alelna varijanta (Slika 5.).

Ove zamene mogu biti sinonimne, nesinonimne i besmislene. Sinonimne ne dovode do promene aminokiseline na proteinskom nivou, što znači da najverovatnije

ne dovode ni do promene funkcije proteina, a samim tim ni do fenotipske promene, dok nesinonimna promena menja aminokiselinu u proteinu, a to može dovesti do promene funkcije proteina. Besmislena promena u jednom nukletidu uvodi stop kodon, što znači da dovodi do prekida sinteze proteina i njen efekat zavisice od pozicije SNPa u genu.

### Polimorfizam tipa delecija/insercija

Polimorfizam ovog tipa podrazumeva da jedna alelna varijanta sadrži određeni segment DNK (insercija) dok ga druga alelna varijanta ne sadrži (delecija).

### Polimorfizam tipa prisustva različitog broja tandemskih ponovaka (VNTRs)

Tandemski ponovljene sekvence u molekulu DNK su minisateliti i mikrosateliti. Minisateliti mogu biti dužine i do nekoliko hiljada nukleotida i najčešće se nalaze u regionu telomera. Mikrosateliti su tandemski ponovljeni segmenti DNK dužine do 10 nukleotida koji mogu biti ponovljeni i nekoliko stotina puta. Najčešće se ponavljaju sekvence od dva, tri ili četiri nukleotida. Polimorfizmi ovog tipa imaju veliku primenu u procesima identifikacije jedinki.

### Prisustvo alelne varijante može biti genetički marker za određenu bolest

Bolesti se, vrlo grubo, mogu podeliti na monogenske i poligenske (multifaktorijalne) bolesti. Uzrok monogenih bolesti, kao što i sama reč kaže, promena je u jednom genu, što znači da ih je moguće identifikovati na genskom nivou. To što je njihov uzrok poznat, nažalost, ne znači da se mogu izlečiti, ipak za neke je moguća prevencija i efikasnije lečenje, a najpoznatiji primer za to je fenilketonurija. Ranom dijagnostikom, koja se od 1984. godine radi i u Srbiji kod svakog novorođenčeta, sprečava se razvoj fenotipa bolesti upražnjavanjem stroge dijeta od samog početka, koja isključuje unosenje fenilalanina.

Poligenske (multifaktorijalne) bolesti su one na čiji nastanak i razvoj utiču i geni i sredinski faktori. Takvih bolesti je mnogo, a među njima su i kardiovaskularne bolesti, jedan od vodećih uzroka smrtnosti u Srbiji, a i u svetu. Tako se, kao mogući uzroci nastanka ateroskleroze, mogu navesti povišeni i modifikovani lipoproteini male gustine (LDL), slobodni radikali iz dima cigarete, hipertenzija, dijabetes melitus, infektivni mikroorganizmi i genetičke promene, koje mogu biti u osnovi navedenih faktora rizika ili nezavisne od njih. Interakcija i određene kombinacije ovih i drugih faktora rizika dovode do ispoljavanja bolesti.

## Genetska epidemiologija

Nauka koja predstavlja sponu između genetike i medicine je genetska epidemiologija, koja izučava ulogu genetskih faktora u nastanku i progresiji bolesti u familijama i populacijama, kao i njihove interakcije sa faktorima spoljašnje sredine.

Studije na familijama značajne su pri utvrđivanju prisustva genetičke komponente u etiologiji bolesti.

Ukoliko postoji familijarna agregacija, znači da se bolest češće pojavljuje kod rođaka i potomaka, međutim to nije dovoljan dokaz da postoji genetska predispozicija za bolest, jer je u familijama takođe značajan zajednički kulturološki uticaj i uticaj faktora sredine.

Studije asocijacije bave se proučavanjem alelnih varijanti i njihovim povezivanjem sa bolesnim ili zdravim fenotipom kod ljudi. One se mogu raditi na nivou čitave populacije, koju predstavlja slučajan uzorak ispitanika, ili između dve grupe, gde jednu čine oboleli od neke bolesti, a drugu čine zdravi ljudi, kontrolna grupa, ili čak između dve grupe pacijenata. Studije asocijacije zahtevaju prethodno određivanje gena kandidata koji se bira ju na osnovu funkcije njihovih proteinskih produkata u nastanku i razvoju ispitivane bolesti. Ako bi kao primer uzeli kardiovaskularne bolesti, u čijoj osnovi je patološki proces ateroskleroza koga odlikuju inflamacija, remodelovanje tkiva i nakupljanje lipida, geni kandidati bi bili oni čiji proteinski produkti učestvuju u ovim procesima, ili ih kontrolišu. Kada su u pitanju studije sa pacijentima i zdravim ljudima (engl. case – control studies), postoji grupa pacijenata i grupa zdravih kontrola koji su istog etničkog porekla, treba utvrditi frekvenciju ređe alelske varijante u grupi zdravih, pa zatim u grupi obolelih i izračunati da li postoji statistički značajna razlika, a samim tim i asocijacija sa predispozicijom za bolest. Izračunavanje se vrši hi-kvadrat testom i univarijantnom ili multivarijantnom regresionom analizom, a asocijacija sa bolešću se matematički izražava relativnim odnosom šansi (engl. odds ratio, OR) koja je mera veličine efekta i opisuje snagu asocijacije ili nezavisnost između dve binarne varijable. Distribucija frekvencija genotipova u kontrolnoj grupi, tj. grupi zdravih, mora biti u Hardy – Vajnbergovoj ravnoteži da bi se pokazalo da je ona reprezentativni uzorak populacije u kojoj je obezbeđeno slobodno ukrštanje i nema selektivnog pritiska.

Često studije asocijacije ne mogu da okupe dovoljno veliki broj ispitanika, bilo pacijenata ili kontrola, pa se kao sledeći korak preciznijeg ispitivanja asocijacije na većem broju uzoraka rade meta-analize. Meta-analize udružuju veći broj studija asocijacije prema određenim kriterijumima i tako omogućavaju pregled rezultata na uzorku koji može obuhvatati i do sto hiljada kandidata.

Studije asocijacije celokupnog genoma, GWAS (engl. Genome Wide Association Studies), bave se pretraživanjem celokupnog genoma pomoću analize velikog broja SNPova, radi pronalaženja onih genetičkih markera koji su povezani sa nekom bolešću. Osnovna prednost ovih studija je ta što prevazilaze koncept istraživanja gena kandidata, već pretražuju genom u cilju pronalaženja novih gena kandidata za buduća temeljnija istraživanja<sup>3</sup>.

## Studije asocijacije gena kandidata sa aterosklerozom i faktorima rizika za aterosklerozu

Ateroskleroza je sistemsko, hronično i progresivno oboljenje zida arterijskog krvnog suda, koje je u novije vreme okarakterisano i kao inflamatorna bolest. Svaka karakteristična aterosklerotska lezija predstavlja različiti stupanj hroničnog inflamatornog procesa u arteriji. Uko-

liko je inflamacija konstantna i obimna, rezultovaće nastankom uznapredovale, komplikovane lezije – aterosklerotskim plakom.

Konvencionalni faktori rizika za vaskularna oboljenja su dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost i stres. Genetički faktori takođe doprinose nastanku i razvoju ateroskleroze. Oni mogu biti u osnovi nabrojanih faktora rizika za nastanak ateroskleroze, a takođe mogu biti povezani i sa različitim stadijumima bolesti.

Tako postoje geni asocirani sa predkliničkim, kliničkim i uznapredovalim stadijumom bolesti. Pretklinički genetički markeri povezani su sa početnim stadijumima bolesti (ateroskleroze), kao što je, na primer, zadebljanje intima - medije u zidu arterija. Genetski markeri koji leže u osnovi faktora rizika za bolest su, na primer, geni asocirani sa povišenim krvnim pritiskom. Ovi markeri mogli bi poslužiti u prevenciji bolesti ili njenom ranom otkrivanju. Klinički i markeri progresije bolesti mogli bi da se iskoriste za pronalaženje i primenjivanje adekvatne terapije, jer se mogu povezati sa rizikom za nastanak nestabilnog aterosklerotskog plaka, kao i sa predviđanjem daljeg toka bolesti i rizikom za nastanak infarkta miokarda i mozga.

Značaj genetičkih markera i određivanja faktora rizika možemo predstaviti na primeru inserciono/delecionog (I/D) polimorfizma u genu za angiotenzin konvertujućim enzim (ACE). Osnovna funkcija ACE je da konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, što ga čini jednom od važnih komponenti renin-angiotenzin sistema. Angiotenzin II preko svog receptora tipa 1 (ATR1) dovodi do vazokonstrikcije, zadržavanja vode i soli, oslobađanja aldosterona i vazopresina, stimulacije simpatičkog nervnog sistema, inflamacije i stimulacije ćelijskog rasta. Polimorfizam I/D povezan je sa nivoom ACE u plazmi kod zdravih osoba. Osobe sa alelom D imaju viši nivo ACE u plazmi, a najviši je kod osoba sa genotipom DD<sup>4</sup>. U Srbiji je genotip DD u genu za ACE asociran sa hipertenzijom kod muškaraca mlađih od 40 godina<sup>5</sup>, zatim sa prisustvom aterosklerotskih plakova kod pacijenata koji nisu imali povišen krvni pritisak, a alel D je bio češći kod simptomatskih pacijenata sa karotidnom aterosklerozom u odnosu na asimptomatske<sup>6</sup>. Ovi podaci, dobijeni u studijama asocijacije u našoj populaciji, govore o predispoziciji osoba sa genotipom DD da razviju pomenute fenotipove. Zbog toga su jedni od glavnih lekova koji se koriste za antihipertenzivnu terapiju inhibitori ACE koji sprečavaju nastajanje angiotenzina II, a samim tim i njegovu delovanje preko ATR1 receptora<sup>7</sup>. Uvođenjem standardne DNK analize i određivanjem genotipa za ACE, mogao bi se, praćenjem osoba sa DD genotipa, sprečiti rani razvoj hipertenzije.

Ipak, genetski faktori rizika za poligene i multifaktorijske bolesti, kao što je ateroskleroza, nisu pojedinačni geni, već kombinacije više gena. Ti geni mogu različito uticati jedni na druge ili preko različitih mehanizama dovesti do razvitka bolesti. Tako je u studiji na hipertenzivnim osobama iz Srbije pokazano da najveći rizik za nastanak hipertenzije imaju osobe sa kombinacijom genotipova DD u genu za ACE i 6A6A u genu za metaloproteinazu matriksa-3 (MMP-3) koji je ključan za proces remodelovanja zida krvnog suda<sup>8</sup>. Takođe, neki od gena

moгу biti asocirani direktno sa razvojem bolesti, dok drugi, geni modifikatori, mogu uticati na dalji tok razvoja bolesti kada je bolest već prisutna. Tako je pokazano da genotip Asp298Asp polimorfizma Glu298Asp u genu za endotelnu azot oksid sintaza (eNOS), koja u endotelskim ćelijama proizvodi NO, moćni vazodilatator, nije povezan sa razvojem aterosklerotskog plaka kod obolelih od karotidne ateroskleroze<sup>9</sup>, ali je značajan i nezavisan faktor rizika za prisustvo komplikovanih plakova kod pacijenata sa uznapredovalom karotidnom aterosklerozom koji su bili podvrgnuti endarterektomiji u Srbiji<sup>10</sup>.

## Budućnost DNK analiza u medicini

DNK analize imaju veliku primenu u dijagnostici bolesti i logičan sledeći korak bio je da dobiju značajnu ulogu u lečenju bolesti. Studije asocijacije doprinele su identifikovanju gena koji su potencijalni faktori rizika za nastanak i razvoj neke bolesti. Sada se radi na razvoju metoda koje bi mogle direktno da deluju na gene i njihovu funkciju – to je genska terapija. Formirana je i nova grana nauke koja ispituje genetsku osnovu različitog reagovanja ljudi na iste supstance, odnosno medikamente koje je uslovljeno razlikama u njihovim genima, odnosno alelnim varijantama - farmakogenomika.

### Farmakogenomika i personalna medicina

Osnovni cilj farmakogenomike kao nauke je da odredi uticaj genetičke varijacije na personalni odgovor na lek, u cilju odabira najbolje terapije za svaku individuu. To se radi korelacijom ekspresije gena ili alelne varijante polimorfizma sa efikasnošću ili toksičnošću leka. Jasno je da ne reaguju svi ljudi isto na terapiju za određenu bolest, neki ljudi su rezistenti na određene lekove. To je posledica slabije funkcionalnosti nekog od enzima u metabolizmu tog leka ili izmenjene mete na koju lek treba da deluje. Postoje mnogi razlozi zbog kojih lek može da ne deluje kod neke osobe, i zbog toga je važno da se pored dijagnoze bolesti urade i dodatne analize koje bi pokazale genetsku osnovu delovanja terapije na određenog pacijenta. Kao primer možemo uzeti upotrebu leka klopidogrel koji inhibira nakupljanje krvnih pločica i samim tim sprečava nastanak tromba, a to radi preko inhibicije P2Y receptora. Studije asocijacije su na zdravim dobrovoljcima pokazale da postoji asocijacija između polimorfizma CYP2C19, koji dovodi do gubitka funkcije proteina i smanjenog delovanja klopidogrela, a takođe i smanjene inhibicije nakupljanja krvnih pločica. GWAS studije su navele polimorfizam CYP2C19 kao jedini polimorfizam značajno povezan sa varijacijama u odgovoru na terapiju klopidogrelom. DNK analiza bi u ovom slučaju omogućila izbor adekvatne terapije za pojedinca i uštedu vremena i novca potrošenog na lečenje mogućom neodgovarajućom terapijom (11).

## Genska terapija

Lečenje bolesti unošenjem genetičkog materijala u organizam domaćina genska je terapija. Njenom

primenom može se povećati broj kopija ciljnog gena, inhibirati genska ekspresija, mogu se eliminisati određene ćelije ili ukloniti mutacije (12). Ipak testiranja na animalnim modelima i klinička ispitivanja traju veoma dugo jer su rizici korišćenja genske terapije takođe vrlo veliki, zbog korišćenja viralnih vektora i nemogućnosti kontrolisanja mesta intergaracije vektora u genom (13).

## Zaključak

Danas već govorimo o uvođenju DNK testova za utvrđivanje određenih alelnih varijanti u standardne terapijske protokole, a konačni cilj i stvarna personalizovana medicina podrazumevaće pravovremeni izbor i primenu adekvatne terapije na osnovu sekvenciranog i analiziranog celog genoma pojedinca. Ova analiza treba da uključi saradnju lekara i molekularnih biologa – genetičara.

## Zahvalnost

Rad je finansiran sredstvima projekta osnovnih istraživanja OI175085 Ministarstva za prosvetu i nauku Republike Srbije.

## Reference

1. Watson J D, Baker T A. Nucleic Acid Convey Genetic Information. U knjizi: Molekular Biology of the Gene. Urednik: Cummings B; 2008: 19-41.
2. Strachan T, Read A P. DNA Structure and Gene Expression. Chromosomes in Cells. U knjizi: Human molecular genetics two. Urednik: Kingston F; Oxford, 1999: 1-49.
3. Dincic E, Zivkovic M. Genetska epidemiologija - opšte postavke. U knjizi: Geni i multipla skleroza. Urednik: Stankovic A; Beograd, 2012: 109-128.
4. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86 (4): 1343-6.
5. Stankovic A, Ilic N, Zunic Z et al. Association of the Insertion/Deletion Polymorphism at the Angiotensin I-Converting Enzyme Locus With Arterial Blood Pressure: Population-Based Study. Jugoslav. Med. Biochem 1999; 18 (4): 141-147.
6. Kolakovic A, Zivkovic M, Radak D, et al. The association of ACE I/D gene polymorphism with severe carotid atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2012; 13 (1): 141-7.
7. Bonanni L, Dalla Vestra M. Oral renin inhibitors in clinical practice: a perspective review. Ther Adv Chronic Dis 2012; 3 (4): 173-81.
8. Zivkovic M, Djuric T, Alavantic D et al. Association of ACE I/D and MMP-3 5A/6A Gene Polymorphisms with Hypertension in Men from Serbia. Arch. Biol. Sci. 2006; 58 (4): 205-210.
9. Djuric T, Umicevic M, Koncar I et al. Lack of association between eNOS Glu298Asp gene polymorphism and carotid atherosclerosis in a Serbian population. Clin Chem Lab Med 2009; 47 (12): 1573-5.
10. Djuric T, Djordjevic A, Lukic N, Andjelevski M, Zivkovic M, Stankovic A. eNOS Glu298Asp polymorphism is associated with development of complicated plaques in patients with advanced carotid atherosclerosis from Serbia. Arch. Biol. Sci. 2013; 65 (1): 143-149.
11. Tantry U S, Budaj A, Gurbel P A. Antiplatelet therapy beyond 2012: role of personalized medicine. Pol Arch Med Wewn 2012; 122 (6): 298-305.
12. Radak D, Zivkovic M. Gene therapy for atherosclerosis. Vojnosanit. Pregl. 2005; 62 (4): 307-10. Review.
13. High K A. The gene therapy journey for hemophilia: are we there yet? Blood 2012; 120 (23): 4482-7.

## Abstract

### **Basic use of DNA analyses in medicine**

*Jovana Kuveljić, Tamara Đurić, Ivan Jovanović, Maja Živković, Aleksandra Stanković*

*Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory for Radiobiology and Molecular Genetics*

**Background:** *Until thirty years ago genetics was a science which strived to discover ways of inheritance and relationship between genotype and phenotype, but today it is an integral part of medicine and pharmacy and, in that way a part of common people lives. Analyses of DNA are not only scientific methods anymore, nowadays they have important role in prevention and diagnostic of many disease as well as in prenatal diagnostic.*

*Genetic epidemiology is a link between genetics and medicine, it focuses on a contribution of potential genetic and environmental risk factors to the etiology, distribution and prevention of the diseases within families and across populations. Genetic markers could be associated with different stages of a disease. Preclinical markers could be of use in disease prevention, while clinical markers and markers of disease progression may be used in finding and applying an adequate therapy.*

**Keywords:** *polymorphism, genetic epidemiology, atherosclerosis, pharmacogenetics*