Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

TIBOR ŠALAMON

GENETIČKI ELEMENTI U ETIOPATOGENEZI TUMORA, S OSVRTOM NA TUMOR KOŽE

APSTRAKT. Genetički elementi se u etiopatogenezi neoplazme ispoljavaju na molekularnom, celularnom i individualnom nivou. Uloge ovih složeno su isprepletene, a elementi se ne smeju shvatiti izolovani jedan od drugog, pošto se procesi na nivou individue odigravaju na celularnom, a ovi na molekularnom nivou.

Iznose se 4 grupe podataka iz kojih je vidljiva uloga deficijencije imunoloških faktora u etiopatogenezi neoplazme.

1) U 94 bolesnika sa raznim neoplazmama kože i nekih drugih organa ispitano je stanje imunokompetencije kasnog tipa. Za evaluaciju ove upotrebljeni su sledeći testovi: DNCB, te intrakutani testovi sa PPD, i trihofitinom. — 56 bolesnika su se senzibilisali na DNCB (59,6%); dva su od njih imali metastaze. 38 bolesnika (40,4%) nisu se mogli senzibilisati; šestorica od njih imali su metastaze. Četiri pacijenta druge grupe nisu reagirali na PPD i trihofitin, dok pet bolesnika prve grupe nisu reagirali na PPD i trihofitin. Dve bolesnice sa bazocelularnim nevus sindromom mogle su biti senzibilisane na DNCB.

Starost bolesnika koji su mogli biti senzibilisani na DNCB iznosila je 57,6 ± 3,1 god., a lica koja nisu mogla biti senzibilisana bila je 71,4 ± 3,1 god. Razlika je statistički signifikantna ($p = 0,01$).

2) Između mogućnosti senzibilizacije na DNCB i intenziteta upalne reakcije oko tumora u histološkoj slici nije postojala pozitivna korelacija.

3) Dva bolesnika sa autosomalno recesivnom Xeroderma pigmentosum (brat i sestra) nisu mogli biti senzibilisani na DNCB. Intradermalno dat trihofitin i stafilovakcina dali su također negativan rezultat. Verovatno je stoga, da se rana pojava raznih tumora kože može pored defekta reparacije oštećene DNK, pripisati genetički uslovljenom defektu imunih reakcija kasnog tipa.

4) Defekat imunološkog nadzora postojao je i u slučaju jednog bolesnika sa Wernerovim sindromom, koji je isto autosomalno recesivno nasledan: test transformacije limfocita i broj T-limfocita bio je snižen, dok je broj B-limfocita bio normalan. PPD i trihofitin dali su negativan rezultat. Poznato je da i ovaj sindrom ide u 10% slučajeva sa solidnim tumorima raznih organa.

Po Levenu, svako svojstvo i svaka bolest proizvod je efekata nasledne osnove i sredine. Stoga se u strogom smislu reči ne može govoriti o čisto naslednim i čisto nenaslednim svojstvima. »Mi ćemo«, veli Leven, »iz praktičnih razloga pravilno postupiti ako kao osnovu

svojih razmatranja o genezi oboljenja uzmemo odnos snaga nasledne osnove i faktora sredine.«

Sa druge strane, E d w a r d s je mišljenja da pokušaj da se odredi relativan udeo naslednosti i sredine u genezi svojstava ne može uspeti pošto su to potpuno međuzavisni procesi. To je i mišljenje H u g a, po kojem jedno svojstvo ne određuju nasledni faktori ili sredina već nasledni faktori i sredina u najužem uzajamnom dejstvu. Pod pojmom »svojstva« po S t e r n u se podrazumeva svaka pojava koja se opaža kod jedinke u razvoju ili potpuno razvijene jedinke. To je, npr., jedno biohemijsko svojstvo, oblik ćelije ili proces u njoj, anatomska građa, organska funkcija ili mentalno obeležje.

Nema sumnje da se udeo naslednosti i udeo sredine u genezi jednog svojstva ne može odrediti sa matematskom tačnošću. To, međutim, ne znači da je u određenom slučaju nemoguća spoznaja izvesnih elemenata gore pomenutih odnosa snaga. Jer, nema sumnje da su simptomi hemofilije, totalnog albinizma ili deuteranopije prisutni već kod rođenja u osoba koje poseduju patološki gen ili gene, dok je za manifestaciju Xeroderma pigmentosum ili eritropoetične porfirije, pored prisustva odgovarajućeg gena, neophodan i uticaj UV-zraka. Isto se tako simptomi mljetske bolesti javljaju već prvih dana ili nedelja života, bez uticaja mehaničkih faktora na kožu dlanova i stopala, dok se simptomi Keratodermia palmo-plantaris varians Wachters javljaju tek u trećoj ili petoj godini života ili kasnije, pošto su vanjski faktori u znatnoj meri delovali na kožu dlanova i stopala. To isto važi i za druga brojna oboljenja, kao što su mladalački diabetes mellitus, neki oblici hiperlipoproteinemije itd.

U pogledu nastanka oboljenja, s obzirom na ulogu naslednih faktora i onih sredine u nastanku oboljenja, Siemens razlikuje idiotipska, idiodispozicionalna i paratipska oboljenja.

Kod idiotipskih oboljenja u nastanku oboljenja odlučujuća je uloga naslednih faktora npr., kod albinizma, Lesch-Nyhanovog sindroma, nekih oblika bulozne epidermolize i sl. U etiopatogenezi idiodispozicionalnih oboljenja nasledni i nenasledni faktori igraju bitnu ulogu (npr., kod Xeroderma pigmentosum). U etiopatogenezi paratipskih oboljenja najvažnija je ali ne isključiva uloga faktora sredine (npr. kod nekih zaraznih oboljenja, kao što je lepra).

Uvodni deo ćemo zaključiti citatom iz jedne anonimne publikacije Svetske zdravstvene organizacije iz 1982. godine, po kojoj su »sva oboljenja, svakodnevna i druga, nasledno determinirana. Ima brojnih argumenata za to da su kardiovaskularna oboljenja, diabetes mellitus, neoplazme, artritis i duševna oboljenja tako česta zbog toga što je genetička dispozicija za njih česta, te pošto su veoma prošireni uticaji faktora sredine sposobni da zamaskiraju pomenute prirođene osetljivosti.«

Iz svega sledi da ne postoji nepremostiv jaz između naslednih i nenaslednih (stečenih) oboljenja.

*
* *

Genetički se elementi u etiopatogenezi neoplazme očituju na tri nivoa: molekularnom, celularnom i individualnom.

Mora se odmah naglasiti da se pomenuti procesi ne mogu, niti smeju, shvatiti kao tri samostalna i nezavisna puta fenogeneze neoplazme. Pomenuta distinkcija je postavljena iz pragmatičnih razloga: ona ima isključivo didaktični i heuristični karakter. Posve je jasno da se procesi na nivou individue odigravaju na celularnom, a celularni na molekularnom nivou, ovise dakle o procesima na molekularnom nivou. Tu se radi o jednom sistemu čiji su elementi izvanredno složeno isprepleteni.

a) Molekularni nivo

Smatra se da je karcinogeneza vezana za promenu makromolekularne DNK, koja je nosilac informacija ćelija. U stvari je ta promena mutacija. Ona može biti izazvana fizičkim, hemijskim i biološkim agensima, no može nastati i »spontano«. Mnoge činjenice govore u prilog teze da se inicijalna lezija nalazi u molekuli DNK. Pod normalnim okolnostima ova lezija može biti popravljena (reparirana), pošto ćelije raspolažu mehanizmima koji su osposobljeni za reparaciju nastalog oštećenja. Ako do toga iz bilo kojeg razloga ne dođe, nastaje ireverzibilna promena ćelije, koja se prenosi na ćelije-potomke: promena se nasleđuje. Tako nastaje somatski mutirana ćelija. Iz ove bi se mogao razviti tumor. Taj se proces često događa kod tzv. bolesti reparacije. Bolesti reparacije su: sindrom Ataxia-Teleangiektasia, sindrom Blooma, sindrom Cockaynea, Fanconijeva anemija i Xeroderma pigmentosum.

Treba imati u vidu da opisani proces inicijacije neoplastične ćelije — transformacija normalne u neoplastičnu — predstavlja samo prvi korak u karcinogenezi. Da bi došlo do tumora, neophodni su dalji, delom još u detaljima nepoznati koraci. Pre svega, pomenuto je već, može doći do reparacije oštećenja. Ako do nje ne dođe, transformirana ćelija bi mogla biti eliminisana alogenom inhibicijom susednih ćelija ili uništena imunološkom odbranom. U toku malignih tumora može — iako retko — doći do destrukcije inicijalnog tumora citotoksičnim dejstvom limfocita. Ovi su limfociti izazvani antigenima na ćelijskoj membrani neoplastičnih ćelija.

U čemu je promena na molekularnom nivou, još nije dovoljno ispitano. Pokazalo se da su neki geni čoveka po strukturi slični virusima, i to onim koji kod životinja dovode do razvoja karcinoma. Neki RNK-virusi dovode u životinja brzo do karcinoma (tzv. »rapidly transforming« virusi). Drugi RNK-virusi dovode u životinja do karcinoma tek posle nekoliko godina ili meseci (»slow transforming« virusi). Brzo transformirajući virusi mogu i ćelije u kulturi pretvoriti u neoplastične, a to je ujedno i dokaz da virus sadrži jedan onkogen. »Slow transforming« virusi ne transformišu ćelije u kulturi. Obe vrste virusa sadrže jedan gen koji kodira encim »reverse transscriptase« (»obrnutu transkriptazu«). Ovaj encim omogućuje sintezu DNK, koja je komplemen-

tarna RNK-virusu. Tako nastala DNK biće integrisana u hromosom životinje ili čoveka: tako postaje deo genoma i kao takva nasledna. Virusi mogu ostati u ćeliji latentni, no mogu biti aktivirani, npr. UV- ili rendgenskim zracima, te drugim karcinogenima.

Metodom transfera, otkriveni su geni sposobni da u kulturi normalnih ćelija miša — u prisustvu DNK ćelija karcinoma čoveka ili životinje — izazovu neoplastičnu transformaciju normalnih ćelija miša. Svojstva transformirajućih gena — sekvenca nukleinskih kiselina u njima — veoma su slična svojstvima onc gena RNK-virusa sposobnih da izazovu tumore životinja. Oba su tipa snažni onkogeni. Verovatno je da onc geni virusa potiču iz normalnih gena ćelija, koji su prekurzori onc gena, te da na još nepoznat način stiču svojstvo da transformišu normalnu u karcinomatoznu ćeliju. (Vidi kod Macek; Bentvelzen; Weiss i Marschall.) To su tzv. protoonkogeni. Na koji se način protoonkogeni normalne ćelije pretvaraju u aktivirane onkogene neoplastičnih ćelija, nije poznato u svim pojedinostima. U suštini, to je Teminova protovirusna teorija.

Transformirajući geni — onkogeni virusa — od svojih homologa — ćelijskih gena — razlikuju se po tome što ovi poslednji sadrže introne — široke segmente DNK uključene u kodirajuća područja gena, no bez informacionog sadržaja. Pored toga, celularni onc geni nisu vezani za virogene.

b) Celularni nivo

Na membrani neoplastičnih ćelija ima brojnih antigena. Neki od njih veoma su slični embrionalnim antigenima. Ovi se fiziološki stvaraju u nekim ćelijama fetusa. Pri kraju prenatalnog perioda, oni se više ne stvaraju. Njihova ponovna pojava na membranama neoplastičnih ćelija, posledica je demaskiranja tih »nemih gena«. Tako se, npr., na ćelijama hepatoma odraslog može naći alfa I fetoprotein, a na ćelijama karcinoma debelog creva CEA (karcino-embrionalni antigen).

Pored embrionalnih antigena, nalaze se na neoplastičnim ćelijama i pravi neoantigeni. Oni su posledice ili mutacije gena ili nastaju »dodavanjem« novih informacija, npr., kod tumora životinja koji su izazvani virusima. Tako se, npr., Epstein-Barr virus (EBV) dovodi u vezu sa Burkitt limfomom čoveka, te nazofaringealnim karcinomom. Na membranama ćelija tih tumora nalaze se antigeni inducirani EBV.

U svakom slučaju, pomenuti su antigeni genetički determinirani. Antigeni su većinom proteini ili nukleinske kiseline, i oni stimulišu imuni odgovor organizma. Organizam čoveka ili životinje odgovara na antigene tumora imunom reakcijom. U ovoj reakciji glavnu ulogu igraju T-limfociti, slično kao i kod odbacivanja homo- i heterotransplantata. Ipak, kod malignih tumora retko dolazi do destrukcije ćelija tumora citotoksičnim dejstvom limfocita.

Pored T-limfocita, i humoralna antitela — produkti B-limfocita — mogu učestvovati u imunoj reakciji. I najzad, i makrofagi sudeluju u destrukciji ćelija tumora.

Bila bi, međutim, zabluda misltiti da će antigeni tumora često izazvati reakciju koja će dovesti do uništenja neoplazme. Dok je tumor mali, a antigeni slabog intenziteta, on će stimulisati tek slabe reakcije, te neće doći do uništenja neoplazme. Kad je tumor veliki, antigena je više, a reakcija intenzivnija. Ali tada ova reakcija ne može da dovede do uništenja svih ćelija tumora, pošto se one prebrzo razmnožavaju.

c) Individualni nivo

Pokušavajući da razmatramo ulogu genetičkih faktora na nivou jedinke, ne mislimo da raspravljamo o formalnoj genetici poznatih naslednih tumora kože, kao što su bazocelularni nevus sindrom Gorlina i Goltza, ili epithelioma adenoides cysticum Spiegler-Brooke, ili Neurofibromatosis Recklinghausen, ili o Cancer family sindromu Lyncha ili o multiplim tumorima kože i kostiju kod Gardnerova sindroma. Sve su to autosomalno dominantni sindromi, dok se to za sindrom familijarnog malignog melanoma (FAMM sindrom) još ne može tvrditi, iako ga Mc Kusick svrstava među autosomalno dominantno nasledne entitete. Happle i sar. ga smatraju poligeno naslednim, a i mi delimo to mišljenje, na osnovu naše 4 porodice (1963).

Na ovom mestu želimo da se osvrnemo na ulogu imunih faktora u genezi neoplazmi. Najubedljiviji dokaz da postoji veza između onkogeneze i imunih faktora leži u činjenici da je učestalost malignih tumora kod pacijenata sa primarnim imunološkim defektom oko 1000—10000 puta veća nego kod osoba iste starosne dobi sa imunološki normalnim reakcijama u opštoj poulaciji (Hitzig). Gotovo se kod svake imunološke anomalije nalaze maligni tumori u organizmu. Tako se, npr., kod autosomalno recesivno naslednog sindroma Ataxia Telangiectasia često nalaze maligni limfomi, Hodgkinova bolest, limfosarkom itd. Kod pacijenata s ovim sindromom postoje anomalije celularnog i humoralnog imuniteta, a pojava malignih neoplazmi verovatno je posledica nasledno uslovljenog defekta određenih subpopulacija T odnosno B-ćelija. I kod tzv. sindroma varijabilne imunodeficijencije postoje teški poremećaji celularnog i humoralnog imuniteta, dok je kod pacijenata frekvencija limfoma, limfosarkoma, ali i solidnih tumora (karcinoma) želuca, debelog creva, dojke i mokraćnog mehura neobično velika. Kod x-hromosomalno naslednog Wiskott-Aldrich sindroma, sindroma Blooma, aplastične anemije Fanconija i Chediak-Higashi sindroma, nastaju zbog imunoloških defekata neoplazme mahom limforetikularnog sistema. I kod Downovog sindroma (Mongolizma) postoje oštećenja imunog sistema (defekat T-ćelija), po Ugaziju. Usled toga su kod ovog sindroma česte razne infektivne bolesti, neoplazme i autoimuna oboljenja. Slučajevi leukemije i drugi tumori češći su 20 puta nego kod osoba iste starosti u opštoj populaciji (Tolksdorf i Wiedemann). Poremećaj funkcije T-ćelija odgovoran je bar delom za ove fenomene.

1978. god. smo ispitali stanje imunokompetencije kasnog tipa u 94 pacijenata s raznim malignim tumorima kože. Upotrebili smo testove sa DNCB, PPD i trihofitinom. Pokazalo se da se 56 bolesnika moglo senzibilisati na DNCB (59,6%). Dvojica od ovih su imala metastaze.

38 bolesnika se nije moglo senzibilisati (40,4%). Šest bolesnika iz ove grupe su imala metastaze. Četiri pacijenta iz ove grupe nisu reagirala na PPD i trihofitin. Ostali iz ove grupe, njih 34, dali su sa PPD ili trihofitinom, ili sa oba ova antigena, pozitivnu intradermalnu reakciju. Pet pacijenata koji su mogli biti senzibilisani na DNCB, na intradermalno dat PPD i trihofitin dalo je negativne reakcije. Dve bolesnice sa bazocelularnim nevus sindromom mogle su biti senzibilisane na DNCB. (Vidi tabele I, II i III)

Tabela 1.
DIJAGNOZA ISPITANIH BOLESNIKA

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	34
Epithelioma basocellulare recidivans	6
Epithelioma basocellulare multiplex	7
Epithelioma spinocellulare	28 (8)
Epithelioma spinocellulare recidivans	2
Epithelioma spinocellulare et basocellulare mult.	1
Epithelioma baso-spinocellulare	1
Epithelioma spinocellulare mult. et Leukemia chron.	1
Keratoacanthoma	2
Sindrom bazocelularnog nevusa	2
Carcinoma mammae	2
Carcinoma uteri c. metastasibus	1
Morbus Hodgkin	1
Fibrosarcoma cutis	1
Morbus Kaposi	1
Melanoma malignum	1
Mycosis fungoides	2
S v e g a	94 (8)

Napomena: U zagradi broj slučajeva s metastazama.

Tabela 2.
DIJAGNOZA SLUČAJEVA KOJI SU SE MOGLI SENZIBILISATI NA DNCB

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	24
Epithelioma basocellulare recidivans	1
Epithelioma basocellulare multiplex	3
Epithelioma spinocellulare	18 (2)
Epithelioma spinocellulare recidivans	2
Sindrom bazocelularnog nevusa	2
Carcinoma mammae	2
Morbus Hodgkin	1
Fibrosarcoma cutis	1
Morbus Kaposi	1
Melanoma malignum	1
S v e g a	56 (2)

Napomena: U zagradi broj slučajeva s metastazama.

Tabela 3.

DIJAGNOZA SLUČAJEVA KOJI SE NISU MOGLI SENZIBILISATI NA DNCB

Dijagnoza	Broj slučajeva
Epithelioma basocellulare	10
Epithelioma basocellulare recidivans	5
Epithelioma basocellulare multiplex	4
Epithelioma spinocellulare	10 (6)
Epithelioma spinocell. et basocellulare multiplex	2
Epithelioma baso-spinocellulare	1
Epithelioma spinocellulare multiplex et Leukemia chronica	1
Keratoakanthoma	2
Carcinoma uteri cum metastasibus	1
Mycosis fungoides	2
Svega	38 (6)

Napomena: U zagradi broj slučajeva sa metastazama.

Starost pacijenata koji su mogli biti senzibilisani na DNCB iznosila je u našem materijalu 57,6 ± 3,1 godina, a onih koji se nisu mogli senzibilisati 71,4 ± 3,1 godina. Ova je razlika statistički signifikantna ($p = 0,01$). Ova činjenica pokazuje da imunokompetencija opada sa starošću pacijenata, što je poznato iz literature.

Histološka ispitivanja upalnog infiltrata oko tumora kože pokazala su da između mogućnosti senzibilizacije na DNCB nosioca tumora, s jedne, i intenziteta upalne reakcije, s druge strane, nije postojala pozitivna korelacija. Zaključili smo da prisustvo intenzivne reakcije oko tumorskog tkiva ne znači bezuslovno uspešnu imunološku odbranu.

1975. godine smo kod dva bolesnika sa Xeroderma pigmentosum (radilo se o sedmogodišnjem dečaku i njegovoj troipogodišnjoj sestri), pokazali nemogućnost senzibilizacije na DNCB. Reakcija je izostala i posle pete aplikacije ovog haptena. Intradermalno dat trihofitin i stafilovakcina dali su negativan rezultat, dok je reakcija na PPD bila pozitivna samo u dečaka. Poznato je da je suština ove autosomalno recesivno nasledne anomalije intenzivna osetljivost kože na UV-zrake talasne dužine 320—290 nm. Pored dispigmentacije i atrofije kože, kod ovih bolesnika dolazi do rane pojave prekanceroza i malignih tumora kože. Pomenuto je već da je Xeroderma pigmentosum bolest reparacije DNK. No, iz naših ispitivanja sledi da je verovatno da je rana pojava malignih tumora kod ove nasledne anomalije bar delom uslovljena genetički determiniranim defektom imunoloških reakcija kasnog tipa. Oštećenja celularnog imuniteta kod Xeroderma pigmentosum našli su Dupuy i sar. (1976) te drugi.

Kod jednog 39 godina starog bolesnika sa Wernerovim sindromom (Progeria adultorum) našli smo (1978) defekat ćelijskog imuniteta. Poznato je da se u 10% bolesnika s ovim sindromom razvijaju solidni tumori jetre, štitnjače, dojke, materice i meningiomi. U našeg pacijenta je odgovor limfocita na PHA bio snižen, a isto tako i broj T-limfocita,

dok je broj B-limfocita bio normalan. PPD i trihofitin bili su negativni. Djawari i sar. (1980) potvrdili su naše nalaze. S druge strane, Nakao i sar. (1980), ispitujući tri pacijenta s ovim sindromom, nisu našli imunološki poremećaj kasnog tipa.

Iz gore izloženog sledi da je vrlo verovatno da u etiopatogenezi malignih tumora imunološki faktori igraju ne bezznačajnu ulogu.

Da zaključimo: jedna od vrlo značajnih akvizicija moderne biološke nauke jeste saznanje da žive jedinke ne reaguju uvek na podražaje vanjskog sveta istog kvaliteta i istog intenziteta na identičan način. Ta diferencirana reakcija zavisi samo od različitih svojstava organizma, a svojstva su organizama genetički određena.

SUMMARY

GENETIC ELEMENTS IN TUMOR ETIOPATHOGENESIS WITH REGARD TO SKIN TUMORS

Genetic elements in the neoplasma etiopathogenesis are reflected on the molecular, cellular and individual level. Their roles are intricately interwoven and they should not be taken isolately from each other, since individual processes occur on the cellular level and cellular processes, in turn, on the molecular level.

Four groups of data are being presented, indicating the role of deficiency of immunological factors in the neoplasma etiopathogenesis.

1. In 94 patients with various skin and other neoplasmas, the state of delayed immune reaction has been examined. The following tests have been used for the evaluation of this type of immune reaction: DNCB, intradermal tests with PPD and trichophytin. 56 patients were sensibilized to DNCB (59,6%); two of them had metastases. 38 patients (40,4%) could not be sensibilized; 6 of them had metastases. 4 patients from the latter and 5 from the former group did not react to PPD and trichophytin. Two females with basocellular naevus syndrome were sensibilized to DNCB.

The age of patients sensible to DNCB was about 57,6 ± 3,1 and the age of patients insensible to DNCB was 71,4 ± 3,1. The difference is statistically significant ($p = 0,01$).

2. There was no positive correlation in the histological picture between the possibility of sensibilization to DNCB and the intensity of inflamatory reaction around the tumor.

3. Two patients with autosomal recessively inherited Xeroderma pigmentosum (a brother and a sister) could not be sensibilized to DNCB. Intradermal treatment with trichophytin and staphylovaccine gave negative results. It is therefore probable that the early occurence of skin tumor can be attributed, in addition to the reparation defect of damaged DNA, to the genetically determined immune reaction defect of the delayed type.

4. The defect of immunological control also existed in the case of a patient suffering from the autosomal recessively inherited Werner syndrome: the lymphocyte transformation test and the number of T-lymphocytes were reduced, the number of B-lymphocytes remaining normal. PPD and trichophytin gave negative results. It is known that in 10% of cases of Werner syndrome there are solid neoplasmas of different organs.

LITERATURA

Bentvelzen, P. (1980): *RNA tumour viruses: interesting interactions with the host genome,* in Cleton and Simons: Genetic origins of tumor cells. 53—71. M. Nijhoff Publ. The Hague /Boston/ London.

Dupuy, J. M. (1976): *Xeroderma pigmentosum.* Bull. soc. fr. Derm. Syphil. (Paris). 83, 311—314.

Djawari, D., Lukaschek, E., Hecht, E. (1980): *Altered cellular immunity in Werner's syndrome.* Dermatologica (Basel). 161. 233—237.

Edwards, J. H. (1978): *Human genetics.* Chapman a. Hall. The Hague.

Hug, E. (1966): *Kann man mit Zwillingen Erbforschung am Menschen treiben.* Bull. Schweiz. Geselsch. Anthropologie und Ethnologie. 42. 44—58.

Happle, R. u. Traupe, H. (1982): *Polygene Vererbung der malignen Melanome.* Hautarzt. 33, 106—111.

Hitzig, W. H. (1975): *Konnatale Defektzustände des lymphatischen Systems,* in: Theml und Begemann: Lymphozyt und klinische Immunologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Leven, L. (1934): *Vererbung und Hautkrankheiten,* in: Arzt-Zieler: Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Bd. I. 382—418. Urban u. Schwarzenberg. Berlin, Wien.

Macek, C. (1982): *Oncogenes: new evidence on link to cancer.* JAMA. 247, 1098—1103.

Mc Kusick, V. A. (1975): *Mendelian inheritance in man.* IV. Ed. J. Hopkins University Press. Baltimore, London.

Nakao, J., Kishihara, M. Yoshimi, H. et al. (1980): *Werner's syndrome in vivo and in vitro characteristics as a model of aging.* Exc. med. XIII. 34, 133—134.

Šalamon, T., Schnyder, U. W., Storck, H. (1963): *A contribution to the question of heredity in malignant melanomas.* Dermatologica (Basel). 126, 65—75.

Šalamon, T., Stojaković, M., Bogdanović, B. (1975): *Delayed hypersensitivity in Herderma pigmentosum.* Arch. Derm. Forsch. 251, 277—280.

Šalamon, T., Stojaković, M., O. Lazović-Tepavac (1978): *Einige nicht tumorspezifische Untersuchungen bei malignen Melanom.* Dermat. Monatsschr. 164, 720—726.

Šalamon, T., Bogdanović, B., Lazović-Tepavac et al. (1978): *Werner's syndrome and the cellular immune reactions.* Acta derm. vener. (Stockh.) 58, 543—546.

Siemens, H. W. (1929): *Die Vererbung in der Ätiologie der Hautkrankheiten,* m: J. Jadassohn's Handbuch der Haut-u. Geschlechtskr. Bd. III, 1—165. J. Springer. Berlin.

Stern, C. (1960): *Principles of human genetics.* Freeman a. Co. San Francisco, London. II. Ed.

Tolksdorf, M., Wiedemann, H. R. (1981): *Clinical aspects of Down's syndrome from infancy to adult life.* Internat. Symposion Convento delle Clarisse. Rappalo. 3—11. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Weiss, R. A., Marshall, C. J. (1984): *Oncogenes.* Lancet. II, 1138—1142.

WHO Chronicle (1982): 36 (5). 186.