

ASPECTE CLINICO-GENEALOGICE A CANCERULUI PULMONAR.

**Șutkin Vladimir, Stratan Valentina, Imianitov Evghenii* N, Brenișter Sergiu, Martalog
Valentin, Bîlba Valeriu, Eftodii Victor, Prepelița Cornel, Doruc Sergiu, Prisacari Tamara.
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
ICS în Oncologie „N.N.Petrov”, Sankt-Petersburg, Federația Rusă*.**

Rezumat:

Natura ereditară a cancerului este studiată mai mult în cazurile unor neoformațiuni maligne, cum ar fi tumorile embrionare la copii (retino -și nefroblastoamele), cancerul colorectal, cancerul sistemului reproductiv feminin (cancerul glandelor mamare, cancerul ovarian); cancerul tiroidian medular. Din aceste poziții problemele cancerului pulmonar rămân a fi încă necercetate. Este important de a stabili acei factori noi, care ar permite înțelegerea structurii predispoziției genetice față de această boală și elaborarea de recomandări fundamentate științific pentru consultarea medico-genetică a familiilor tipice, ca o modalitate de profilaxie primară a cancerului pulmonar. În mare măsură, studiul efectuat contribuie la înlăturarea acestei discrepante.

Cuvinte cheie: cancerul pulmonar, aspecte clinice, aspecte genealogice

Summary: Clinical and genealogical aspects of lung cancer.

Hereditary nature of cancer is most studied in such malignant neoplasms as embryonic tumors in children (retino- and nephroblastoma); colorectal cancer; cancer of the organs of the female reproductive system (breast, ovarian cancer), medullary thyroid cancer. Lung cancer problems from this perspective is not developed. It is important to establish new factors that would make it possible to understand the structure of genetic predisposition to this disease and develop scientifically based recommendations for medical genetic counseling of specific families as one of the methods of primary prevention of lung cancer.

Key words: lung cancer, clinical aspects, genealogical aspects

Резюме: Клинико-генеалогические аспекты рака легкого.

Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных новообразованиях как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластомы); колоректальный рак; рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников), медулярный рак щитовидной железы. Проблема рака легкого с этих позиций остается не разработанной. Представляется важным установить новые факторы, которые позволили бы понять структуру генетического предрасположения к данному заболеванию и разработать научно-обоснованные рекомендации для медико-генетического консультирования конкретных семей, как одного из способов первичной профилактики рака легкого.

Ключевые слова: рак легких, клинические аспекты, генеалогические аспекты

Introducere. Pornind de la conceptele actuale privind originea apariției neoformațiunilor maligne se poate spune că o transformare malignă a celulelor are cu certitudine o origine genetică. Deși cauzele concrete ce au provocat un tip sau altul de îmbolnăvire, precum și mecanismele prin care se dezvoltă boala pot fi diferite. La bază stă dereglarea funcționării normale a aparatului genetic al celulei, ceea ce duce la perturbarea procesului de proliferare a celulelor, intensitatea sintezei anumitor albumine, structurii

receptorilor membranei celulare, precum și la alte schimbări.

Posibilitatea moștenirii bolilor de acest tip, precum și existența unei predispoziții genetice spre acestea face ca cercetările în studierea cazurilor concrete de îmbolnăvire din considerente genetice să devină extrem de actuală. Cu atât mai mult, că în ultimul timp frecvența proceselor tumorale în lume este în continuă creștere.

De aceea, prezintă un interes cert analiza genea-

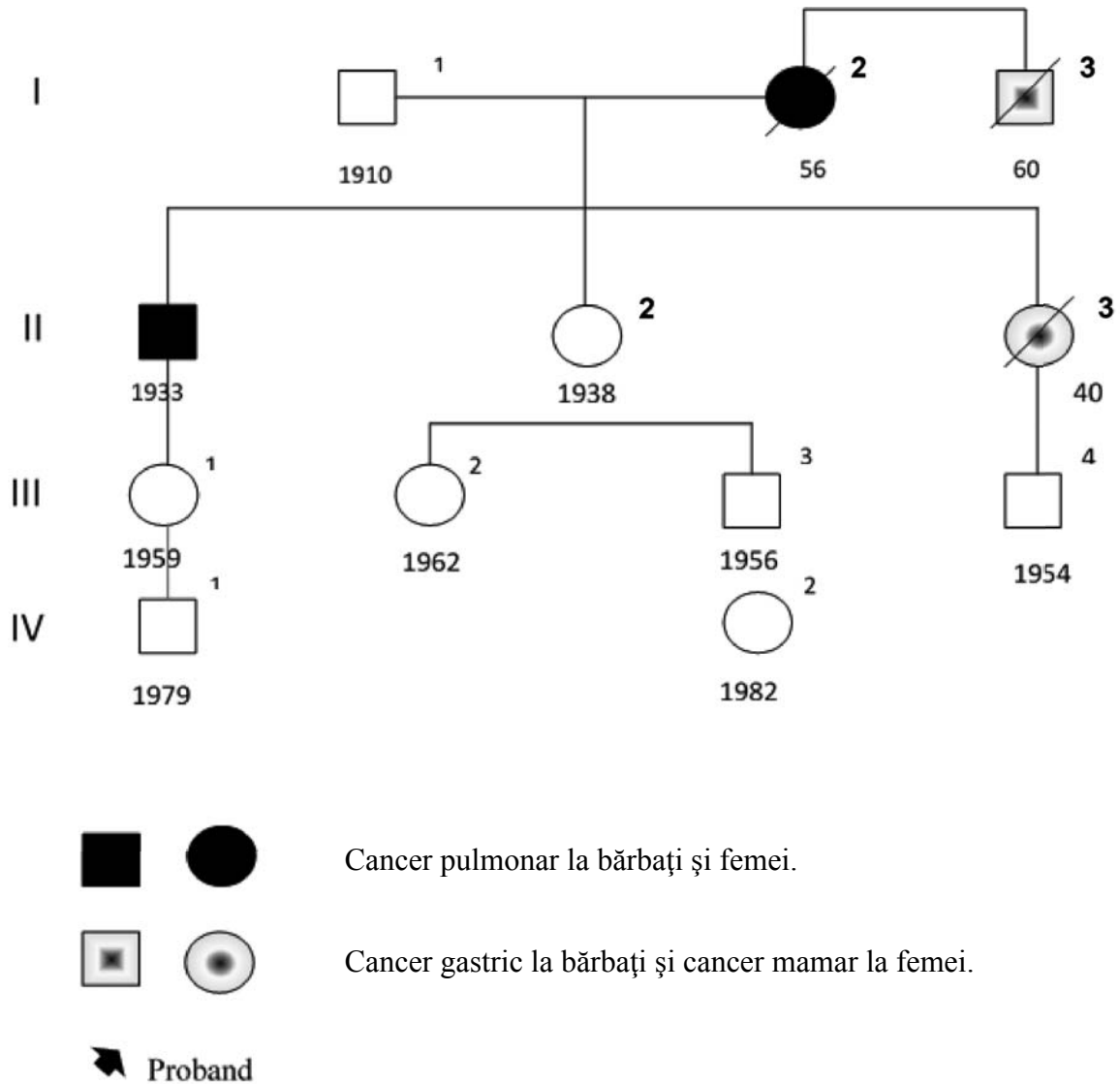


Fig. 1 Arborele genealogic al probandului afectat de cancer pulmonar.

II (1) Pacientul Ia., în vârstă de 54 de ani, la 21/01/87 a fost operat de cancer periferic al lobului superior al plămânului stâng la Institutul de Cercetări Științifice în Oncologie „N.N. Petrov”. Histologie nr. 130669 - adenocarcinom.
 I (2) Mama probandului a murit la vârsta de 56 de ani de cancer pulmonar verificat histologic - Adenocarcinom.
 I (3) Unchiul probandului a murit la vârsta de 60 de ani de cancer gastric.
 II(3) Sora probandului a murit la vârsta de 40 de ani de cancer mamar.
 1,2 Numerele de cod ale registrului genealogic
 1933 Anul nașterii
 56 Vârsta

logică în familiile de probanzi cu anumite tipuri histologice de tumori maligne.

Material și metode. Drept material pentru prezentul studiu au servit datele cercetărilor clinice și genealogice ale bolnavilor de cancer pulmonar („probanzi”), care s-au aflat la investigare și tratament staționar în Institutul Oncologic din R. Moldova cât și în Institutul de Cercetări Științifice în Oncologie „N.N. Petrov”. Analiza a inclus date referitoare la 127 de probanzi, bolnavi de cancer pulmonar, rudele lor de sânge care au avut în anamneză cancer pulmonar. Diagnosticul a fost verificat morfologic la toți probanzii,

iar la rudele acestora – la circa 52,3%. Rezultatele cercetărilor clinico-genealogice complexe au fost înregistrate pe un card special elaborat pentru pacienți și membrii familiilor acestora (fig. 1). Din cei 127 de probanzi, la 70 dintre ei a fost depistat cancer pavimentos, la 33 – cancer glandular, la 24 probanzi – cancer pulmonar nediferențiat.

E necesar de menționat faptul că materialele genealogice au fost colectate în general prin metoda anamnetică (adică în baza informațiilor oferite personal de către probanzi, precum și a celor disponibile în discuții cu rudele apropiate ale acestora). Materi-

alul genealogic pentru cercetare a inclus toate datele despre rudele de gradul I ale probanzilor (953 – părinți, frați, surori și copii, percepuți de obicei ca „familii nucleu”) și a rudelor de gradul II (572 – bunici, bunei, mătușe, unchi, nepoate, nepoți), numărul total al cărora a constituit 1525 de oameni. Însă, luând în considerare scăderea esențială a gradului de informare în acumularea datelor de la probanzi despre rudele de gradul II, ultimii au fost excluși din analiza efectuată în continuare.

Astfel, după cum rezultă din literatura de specialitate, practic pînă în prezent analiza moștenirii de cancer pulmonar – ca unică formă nosologică, cu atât mai mult analiza unor structuri histologice ale sale nu a fost efectuată. Raționalitatea efectuării unor asemenea cercetări a fost dictată din următoarele considerente:

1. Lipsa de date concludente privind tipul de moștenire al cancerului pulmonar și a structurilor lui histologice.

2. Acumularea în familii a diverselor structuri histologice de cancer pulmonar, care dictează necesitatea de interpretare genetică - cu alte cuvinte, soluționarea problemei privind prezența sau absența de heterogenitate genetică a structurilor de îmbolnăviri indicate.

Pentru testarea conformității moștenirii cancerului pulmonar și structurilor lui histologice cu ipotezele simple (Mendel) au fost examinate doua grupuri de familii de probanzi în funcție de tipul de căsătorie a părinților acestora după criteriul „afectat de cancer pulmonar” – A (affected) sau „neafectat” – N (normal).

La efectuarea analizei segregării se ia în calcul mai întâi așa-numita „frecvență de segregare” a simptomului (îmbolnăvirii) în familii, așa cum este folosită, de obicei, frecvența de „infecțări” (adică, suferă de aceeași boală) între frații probanzi. Totodată, tipul înregistrării familiei, determină metoda de calcul a parametrului de segregare. În cazul nostru, caracterul colectării materialului de familie practic se apropie de „înregistrare completă” a celor afectați, (ceea ce corespunde „undercrop” trunchierii incomplete a selectării familiilor presupuse segregării), în legătură cu aceasta, datele au fost analizate prin criteriul neparametric.

Au fost obținute estimările frecvențelor de segregare (SF - segregation frequency) a cancerului pulmonar și formelor sale histologice pentru cele trei tipuri de căsătorie a probanzilor: ambii părinți sunt sănătoși (N x N), unul dintre părinți este bolnav (Nx A), ambii părinți sunt bolnavi (Ax A).

După cum s-a menționat mai sus, prin analiza segregării se verifică ipoteza despre moștenirea men-

deliană simplă a bolii studiate. În acest scop, importanța empirică studiată în materialul disponibil despre familie se compară cu importanța teoretică a acestei variabile așteptat în cazul unui sau altui model concret de moștenire monogenică cu penetranța completă a genotipului „mutant”. De exemplu, în cazul unei moșteniri autosomal recesive în căsătoria a doi părinți sănătoși se așteaptă 25% de probanzi afectați între frați, iar în familiile cu un singur părinte afectat suferă de aceeași boală 50% dintre frați. În familiile cu părinții afectați dimensiunea parametrului segregării variază între 50-100%, în funcție de frecvența genei mutante la populație.

Având în vedere existența diferitelor devieri care au loc din cauza metodei de colectare a informațiilor despre probanzi, precum și din cauza lipsei de date suficiente pentru determinarea tipului de clasificare a simptomului analizat, datele au fost analizate conform criteriului neparametric χ^2 . (Fogel F., Motulsky A., 1990). A fost efectuată testarea relațiilor segregătioniste în familiile cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar în funcție de structura histologică a tumorii. Metodele statistice aplicate se bazează ori pe parametrii de distribuție normală (criterii parametrici) ori pe evaluarea veridicității raționamentelor probabilistice ale criteriilor neparametrice. În efectuarea analizei genetice cel mai potrivit criteriu este cel al acceptabilității χ^2 , care ne permite să comparăm frecvența observațiilor în două (sau mai multe) clase discrete cu valorile lor teoretice așteptate (Fogel, F., A. Motulski, 1990). Formula cea mai frecvent utilizată este următoarea:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k \frac{(a_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$
, unde: E – numărul scontat; O – numărul supravegheat.

În studiul de față a fost efectuată prelucrarea computerizată a datelor, folosind programul CONTAB software NWA STATPACK, ver. 3.1, Northwest Analytical Inc., Portland, Oregon, 1984) prin metoda multipoli

$$\chi^2 \text{ după formula: } \chi^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k \frac{(a_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

cu corectarea de continuitate. Diferențele au fost considerate veridice la $p < 0,05$.

Analiza genético-matematică a fost efectuată la catedra de genetică a Universității din Sankt-Petersburg.

Rezultate. Au fost analizate 127 de familii de probanzi cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar în funcție de structura histologică a tumorii.

Cancer pavimentos. Au fost examinate 70 de familii genealogice ale probanzilor cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar pavimentos. Dintre aces-

Tabelul 1.

Raporturile de segregare în familii de probanzi cu cazuri de cancer pulmonar.

Tipul căsătoriei, histologia	Sănătos x sănătos			Bolnav x sănătos			Bolnav x bolnav		
	N	n copii		N	n copii		N	n copii	
		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)
Cancer pavimentos	17	27:9	1:16	48	51:40	9:45	5	4:3	0:4
Cancer glandular	6	6:6	2:3	24	21:10	12:19	3	2:2	1:3
Cancer anaplazic	4	5:2	2:1	19	28:16	5:17	1	1:1	0:0
În total:	27	38:17 43:37	5:20	91	100:66 126:147	26:81	9	7:6 8:13	1:7

Notă: b – bolnavi; s - sănătoși.

tea au corespuns cerințelor pentru efectuarea analizei 70 de familii (tabelul 1).

Pentru cinci familii de tipul „*părinte bolnav*×*părinte bolnav*” nu a fost posibilă prelucrarea statistică din cauza numărului insuficient de materiale, deși acestea au fost luate în considerare la formularea posibilelor ipoteze despre moștenirea acestui tip de îmbolnăvire.

Pentru 17 familii de tipul „*părinte sănătos*×*părinte sănătos*” este posibilă efectuarea analizei, ținându-se cont de segregarea în rude bolnave și sănătoase ale descendenților probandului.

În total au fost înregistrați 53 de descendenți, dintre care 36 de bărbați și 17 femei. Deși, un așa raport dintre genuri față de acest număr de selecții la sigur nu diferă de cel teoretic așteptat $1:1$ ($\chi^2 = 3,5$ sau $2,8$ cu corectarea de continuitate $p > 0,05$) o asemenea preponderență a bărbaților în selecție poate vorbi despre o schimbare din cauza modalității de înregistrare a datelor.

Trezește interes repartizarea bolii în grupurile de bărbați și femei. Astfel, la bărbați s-a constatat un raport de 27 de bolnavi și 9 sănătoși, ceea ce diferă statistic de raportul teoretic de „ $1:1$ ” ($\chi^2 = 6,02$ sau $4,88$, cu corectarea de continuitate, $p < 0,05$) și în același timp, nu diferă de raportul de „ $2:1$ ” și aproape coincide în mod ideal cu raportul teoretic de „ $3:1$ ”. Concomitent, în grupul de femei este doar o bolnavă și 16 sănătoase. Pentru efectuarea unei analize statistice competente nu există material suficient. Cu toate acestea, putem presupune diferența între raportul studiat de „ $1:1$ ” și o posibilă analogie cu raportul o bolnavă/2 sănătoase sau o bolnavă/3 sănătoase.

Apariția copiilor bolnavi în căsătoriile de tipul „*părinte sănătos* × *părinte sănătos*” permite renunțarea imediată la ipoteza privind trăsătura autosomal dominantă de moștenire a bolii în favoarea ipotezei de moștenire autosomal recesivă. În acest caz, pot fi

descrise genotipurile presupuse ale părinților și descendenților, după cum urmează:

PP: Aa x Aa

1: 1AA:2Aa:1aa, sau

PP: Aa x AA

1: 1AA:1Aa, unde

„A” – alela dominantă, care determină fenotipul sănătos, iar „a” – alela recesivă, ce determină existența bolii.

Segregarea teoretică în descendenți bolnavi și sănătoși va oscila în limitele de la „*4 sănătoși/0 bolnavi*” (în cazul în care căsătoria este de tipul „Aa×AA”) până la „*3 sănătoși/1 bolnav*” (în cazul în care căsătoria este de tipul „Aa×Aa”). Aceasta nu coincide cu segregările cercetate de noi, ceea ce impune respingerea presupunerii despre interacțiunea alelei după tipul dominantă – recesivitate, gândindu-ne la un caracter mai complicat al moștenirii.

Analiza a 48 de familii genealogice de tipul „*părinte sănătos*×*părinte bolnav*”, a arătat că printre cele 48 de perechi de părinți prezența sau absența bolii se distribuie aleatoriu, indiferent de sex (32 de bolnavi: 16 sănătoși la bărbați și corespunzător un coraport invers la femei ce nu diferă de coraportul echiprobabil $1:1$, $\chi^2 = 2,1$, $p > 0,05$). Este necesar de a sublinia importanța acestui rezultat pentru un număr concret de selecții.

În căsătoriile de acest tip au fost analizați 145 descendenți și de probanzi, raportul între sexe a constituit 91 de bărbați și 54 de femei. Pentru acest eșantion nu a fost depistată nici o deviere semnificativă a segregării studiate după sexe de la echiprobabilitate ($1:1$).

La descendenții-bărbați, raportul dintre cei bolnavi și cei sănătoși a constituit 51:40. Din punct de vedere statistic diferă semnificativ de la $3:1$ ($\chi^2 = 6,4$, $p < 0,05$) și nu se deosebește de raportul teoretic de $2:1$ sau $1:1$.

În acelaşi timp, la descendenţii femeii, raportul dintre cei bolnavi şi cei sănătoşi a constituit 9:45, ceea ce diferă semnificativ de la 1:1 ($\chi^2=12,1$, $p<0,01$) şi nu se deosebeşte atât de cea de 1:2 cât şi de cea de 1:3 ($\chi^2=3,16$ и $\chi^2=0,68$ respectiv).

Totalitatea datelor examinate pentru cazurile de îmbolnăvire de cancer pulmonar pavimentos poate înainta următoarea ipoteză privind moştenirea acestei boli. Se poate presupune prezenţa alelei autosomal recesive a genei care controlează apariţia acestei boli. Cu toate acestea, frecvenţa diferită a îmbolnăvirii la bărbaţi şi femei ne face să presupunem dependenţa manifestării acestei alele în stare heterozigotă de sexul probandului.

Se poate presupune prezenţa genelor modificatoare, limitate de sexul probandului, care, în mod diferit, pot suprima acţiunea alelei dominante „A”, care determină rezistenţa la boli. La bărbaţi, efectul unui astfel de modificador poate duce la un grad ridicat de suprimare a alelei „A” în stare heterozigotă. În acelaşi timp la femei, gradul de suprimare este exprimat mult mai slab. Anume aceasta determină ridicarea aproape de trei ori (de 2,6 ori) a frecvenţei bărbaţilor bolnavi în eşantionul supus analizei. Astfel, în cazurile de heterozigotă a acestei alele la bărbaţi aproape sigur că se vor îmbolnăvi când aceştia vor ajunge la o anumită vârstă. În schimb, femeile heterozigote la această alelă sunt aproape întotdeauna sănătoase.

Exemplu: RR: Aa (femeie sănătoasă) \times Aa (bărbat sănătos).

FI: bărbaţi 1AA: 2Aa: 1aa
 S
 femei 1AA: 2Aa: 1aa

De asemenea, ne putem imagina, că alela „a” în stare heterozigotă determină predispoziţia individului purtător la îmbolnăvire, a cărei apariţie este provocată de acţiunea unor factori externi. Mai mult decât atât, presupunând că un şir de factori pot acţiona specific, crescând probabilitatea apariţiei îmbolnăvirii la aproape 100%, cu uşurinţă pot fi explicate datele prezentate aici prin influenţa, spre exemplu, a fumatului. Heterozigoţii fumători se vor îmbolnăvi, dar întrucât, în linii generale, femeile fumează mai rar, acestea vor intra, în cea mai mare parte, în clasa „celor sănătoşi”.

Trebuie de remarcat tendinţa de scădere a natalităţii în căsătoriile în care sunt mai multe persoane bolnave (tab.2).

Având în vedere că vârsta bolnavilor de multe ori depăşeşte vârsta de 40 sau chiar şi de 50 de ani, putem presupune o creştere a mortalităţii descendenţilor în căsătoriile de tipul „bolnav \times bolnav”.

Tabelul 2.

Frecvenţa naşterilor în căsătorii diferite.

Tipul de căsătorie	Numărul mediu al descendenţilor
Bolnav x bolnav	2,25 (e puţin pentru prelucrare statistică)
Bolnav x sănătos	3,02 \pm 0,9
Sănătos x sănătos	4,2 \pm 1,3

Cancer glandular. Au fost analizaţi 33 de arbori genealogici cu cazuri de cancer pulmonar glandular. Dintre care 2 arbori genealogici de tipul “părinte bolnav x părinte bolnav” şi 5 de tipul “părinte sănătos x părinte sănătos” nu au fost supuşi prelucrării statistice, din cauza numărului redus al eşantionului, deşi datele au fost luate în considerare la verificarea diverselor tipuri de ipoteze.

La tipul „părinte bolnav x părinte sănătos” a fost raportate 24 cazuri de arbori genealogici. Au suferit de aceeaşi maladie 16 taţi şi doar 8 mame (din punct de vedere statistic nu diferă de raportul 1:1). În aceste căsătorii au fost analizaţi 62 de descendenţi (31 de bărbaţi şi 31 de femei). Din cei 31 de fraţi ai probandului 21 au suferit de aceeaşi boală şi 10 au fost sănătoşi. Din punct de vedere statistic aceasta în mod autentic nu diferă de raportul de 1:1 ($\chi^2=1,35$). La femei segregarea reală între persoane bolnave şi sănătoase a constituit de 12:19, ceea ce, de asemenea, nu diferă de raportul echiprobabil. Cu toate acestea, comparaţia segregării între fraţi şi surori a identificat diferenţe semnificative ($\chi^2=4,15$ $p<0,05$). Astfel, frecvenţa îmbolnăvirii la fraţi este mai mare decât la surori. Aceste date nu contravin ipotezei moştenirii monogenice autosomal recesive a simptomului cu penetranţă incompletă, în funcţie de sex. Preponderenţa fraţilor bolnavi şi, concomitent, lipsa de surori bolnave poate să demonstreze faptul că mecanismul de control asupra sensibilităţii şi rezistenţei la acest tip histologic de cancer pulmonar, în principiu, nu diferă de cazurile de cancer pavimentos descrise mai sus. Acest lucru se poate datora atât factorilor interni (diferenţele hormonale, prezenţa modificadorului - S, în funcţie de sexul probandului ş.a.), ce sporesc riscul apariţiei bolii cât şi prezenţei unor factori specifici, care acţionează semnificativ asupra genului masculin (de exemplu, fumatul).

Cancerul nediferenţiat. Au fost analizaţi 24 de arbori genealogici ai probanzilor cu cancer pulmonar nediferenţiat. Din punct de vedere statistic au fost analizate doar datele potrivit arborilor genealogici de tipul „părinte bolnav x părinte sănătos” (n = 19), în cazul a 66 de descendenţi (44 de bărbaţi şi 22 de femei). Acest lucru nu diferă de raportul de 1:1 (cu asemenea volum al eşantionului).

Segregarea în persoane bolnave și sănătoase atât în grupul de bărbați (28:16) cât și în grupul de femei (5:17), de asemenea, nu se deosebește de raportul de 1:1 cu asemenea volum al eșantionului. Cu toate acestea, compararea segregării la bărbați și la femei relevă diferențe foarte semnificative ($\chi^2 = 9,82$ (8,25), $p < 0,01$). Astfel, datele din nou ne permit să constatăm despre creșterea numărului de îmbolnăviri în rândul bărbaților, comparativ cu cel al femeilor. Din nou, cea mai acceptabilă este ipoteza moștenirii monogenice autosomal recesive a simptomului în cazul acțiunii unei gene modificador, în funcție de sexul probandului și/sau acțiunii factorilor semi-specifici externi care modifică penetranța alelelor genei, care este un indiciu de control asupra bolii.

Examinând datele unificate, putem presupune, de asemenea, că predispoziția la apariția cancerului pulmonar (indiferent de structura histologică a lui) se moștenește conform modelului prezentat anterior în text și că la o parte din populație, îmbolnăvirea se realizează într-o formă sau alta concretă.

Analiza datelor după grupele de sânge nu a scos în evidență careva diferențe în repartizarea lor la bolnavii de cancer pulmonar cu una sau alta structuri histologice ($\chi^2 = 9,4$) ($U = 6$; χ^2 tabl. = 13,3).

Investigarea grupei de sânge la probanzii bolnavi de cancer pulmonar a arătat că repartizarea grupelor de sânge ABO și Rh (rezus) antigene la probanzi corespunde distribuirii acestor grupe și Rh antigenilor populației, iar riscul relativ este aproape de 1, ceea ce indică asupra lipsei asocierii între cancerul pulmonar și markerii studiați. Necesită remarcat faptul că creșterea numărului eșantionului poate duce la transformarea unor tendințe examinate aici în distincții semnificative, care ar preciza caracterul posibil al

moștenirii acestei boli periculoase. De exemplu, compararea datelor privind segregarea în căsătorii „*bolnav* × *sănătos*” la femei cu cazuri de adenocarcinom (12 bolnavi × 19 sănătoși) diferă semnificativ de segregarea analogică a cazurilor de cancer pavimentos (9 bolnavi × 45 sănătoși) ($\chi^2 = 4,02$, $p < 0,05$), (tab.2). Aceasta poate demonstra diversele mecanisme de control asupra acestor tipuri de îmbolnăviri la femei, ceea ce prezintă interes pentru cercetarea ulterioară.

Modelul propus este cea mai simplă presupunere, care nu contravine datelor analizate. Nu se exclude faptul că creșterea volumului eșantionului va identifica contradicții care vor impune căutarea unor explicații mult mai complexe.

Concluzie:

La etapa actuală cea mai probabilă ipoteză a moștenirii cancerului pulmonar este tipul de moștenire autosomal recesiv pe fundalul acțiunii genelor modifikatoare, limitate în funcție de sexul probandului. Aceste gene reduc în mod considerabil rezistența bărbaților heterozigoți în fața acestei boli. În același timp, prezența unor astfel de factori puternici care provoacă boala (cum ar fi fumatul), care, de asemenea, sunt restricționați în funcție de sex, pot de la sine să crească în mod semnificativ frecvența îmbolnăvirilor de cancer pulmonar a bărbaților heterozigoți, dacă vom presupune că o singură alelă a rezistenței la boală (A) nu este suficientă pentru a rezista acțiunii acestor factori. Nu se exclude, de asemenea, posibilitatea controlului sensibilității față de boală concomitent cu ambele mecanisme.

Bibliografie:

1. Фогель Ф., Матильски А. Генетика человека/ Пер. с англ. -М.:Мир.1990.-366 с.