

# Lékařská genetika a onkologie

Renata Gaillyová

Mendelovo muzeum MU Brno 9.2.2010

# PQRSTUVWXYZABCDEFGHIJKLMNOP

- Hereditární nádorová onemocnění
- Neurofibromatosa
- DNA a RNA vyšetření solidních tumorů
- Standardní cytogenetická, molekulárně cytogenetická a molekulárně genetická vyšetření u mnoha onkologických diagnóz
- Monitorování minimální residuální choroby

N  
K  
O  
L  
O  
G  
I  
E

**\*genetické souvislosti**

**\*onkogenetická vyšetření  
u onkologických onemocnění**

**\* genetické vyšetření  
u hereditárních nádorů**

**\*presymptomatické testování**

**\*preventivní programy**

# Nádorové onemocnění

## Genetické souvislosti

- 1-10% hereditární nádorová predispozice - germinální mutace v tumor supresorových či mismatch repair genech
- 10% familiární formy - kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory
- 80-90% sporadická nádorová onemocnění

**Diagnostická a  
prognostická vyšetření u  
sporadických nádorových  
onemocnění**

# Chromozomové aberace u nádorů

- **Primární** základní při vzniku nádorů, jediná změna, spouští mnohastupňový proces karcinogeneze
- **Sekundární** objevují se v průběhu onemocnění, obraz stadia choroby, výraz progresu tumoru, prognostický faktor onemocnění
- **Specifické** pravidelně u určitého typu nádoru, představují specifický nádorový marker, v místech chromosomových zlomů byly identifikovány geny, které jsou zúčastněné v nádorovém procesu
- **Nenáhodné** u určitého typu nádoru změny postihují vždy stejné chromozomy
- **Náhodné** vyskytují se náhodně, postihují různé chromozomy

# Význam nádorové cytogenetiky

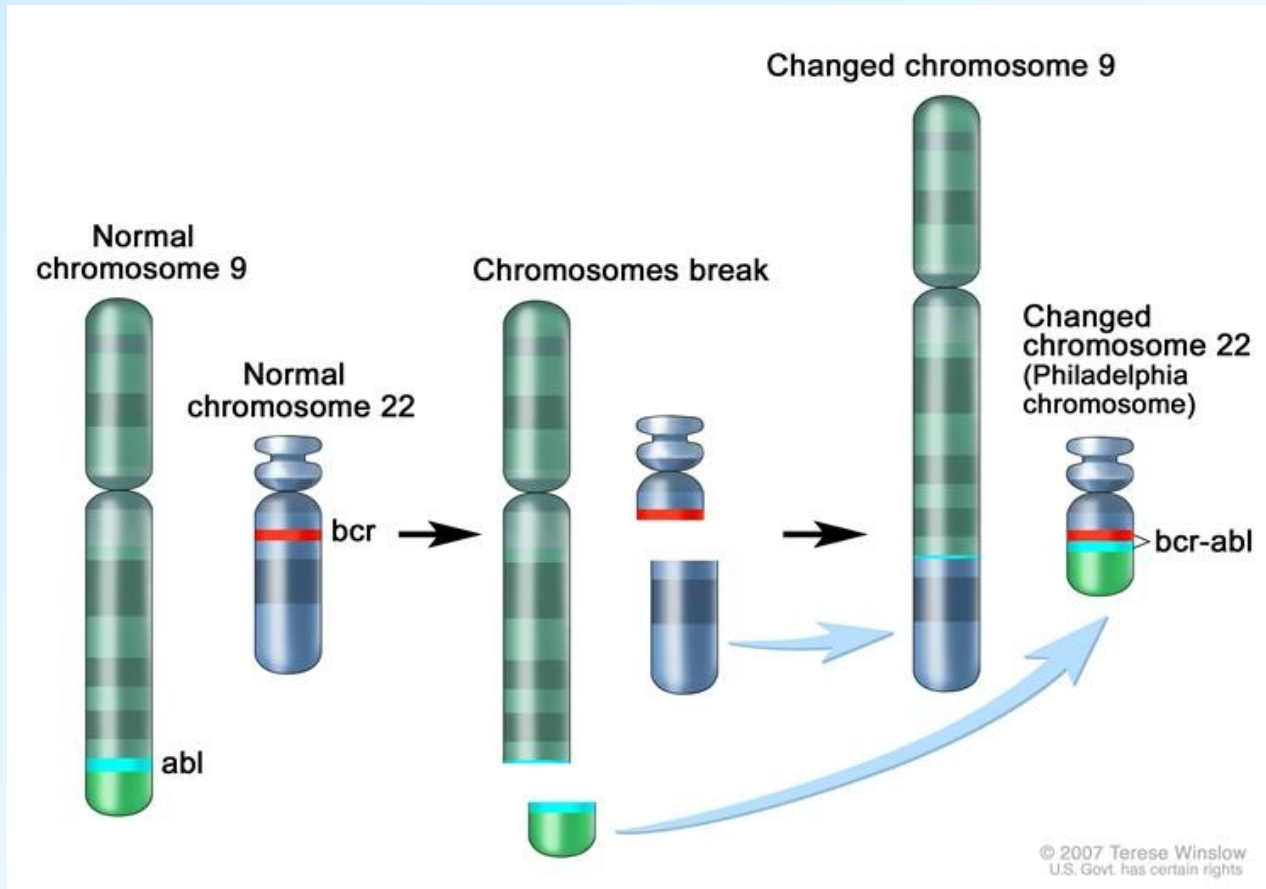
Početní a/nebo strukturní chromozomové aberace

→

specifické markery nádorových buněk s  
diagnostickým i prognostickým významem !

Filadelfský (Ph) chromozom u pacienta s CML

# Ph chromosome

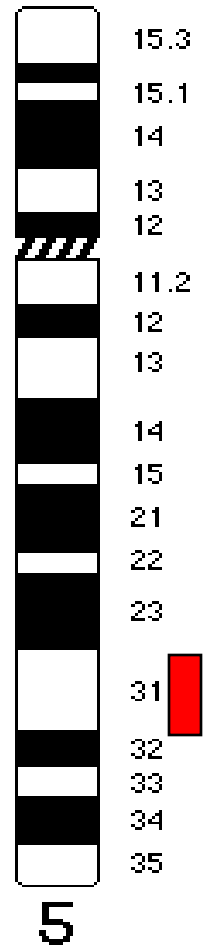




# Důsledky chromozomových aberací v procesu karcinogeneze

## ■ **delece**

- ztráta části chromozomu, často postiženy nádorové-supresorové geny nebo geny pro stimulační a růstové faktory
- LOH- ztráta heterozygotnosti v důsledku delece genu
- u hematologických malignit specifické změny



# Důsledky chromozomových aberací v procesu karcinogeneze

## Aberace se zmnoženým genetickým materiálem

### Duplikace

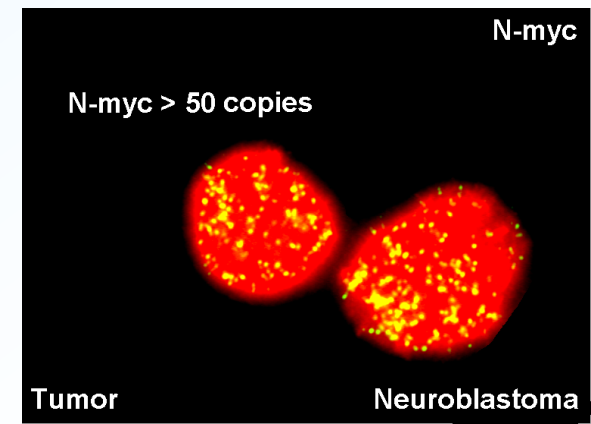
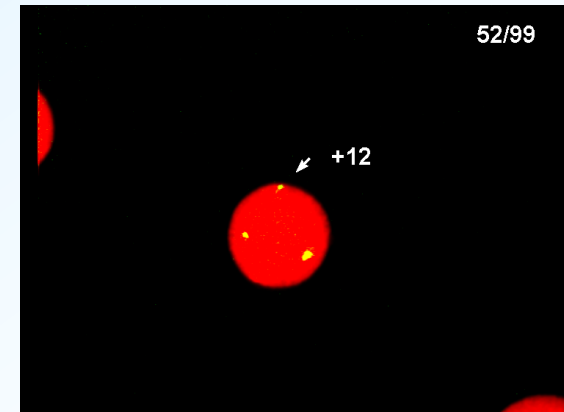
- celé chromozomy nebo jejich části
- časté sekundární změny v nádorových buňkách
- zmnožení genové dávky
- stav a progresse nádorového onemocnění
- u leukémií časté +8, u CLL specifická +12, další Ph

# Důsledky chromozomových aberací v procesu karcinogeneze

## Aberace se zmnoženým genetickým materiálem

### Amplifikace

- časté u solidních nádorů, ale i u leukémií
- většinou zmnožení proto-onkogenů
- vyšetření pomocí FISH, počet signálů v buňce
- vyšetření přítomnosti amplifikace má prognostický a terapeutický význam



# Důsledky chromozomových aberací v procesu karcinogeneze

## Translokace

- v místech zlomů identifikovány geny přímo zúčastněné v nádorovém procesu
- dva principiální důsledky translokací a inverzí:
  - místo zlomu uvnitř genů na každém chromozomu, přeskupením se vytvoří **fúzní gen**, kódující chimérický protein, zapojený do maligního procesu
  - gen pro T- buněčný receptor nebo gen pro imunoglobulinový protein se dostanou do blízkosti proto-onkogenu, jeho aktivací je ovlivněn růst, diferenciaci nebo apoptóza buňky

# Úloha cytogenetického vyšetření v onkohematologii

- nedílná součást všech onkohematologických vyšetření
- cytogenetické a molekulárně genetické metody používané v onkohematologii jsou součástí diagnostiky a léčby těchto malignit ve smyslu:
  - upřesnění diagnosy
  - stanovení léčebné strategie
  - monitorování léčby
  - sledování reziduální choroby po léčbě, transplantaci
  - předpověď pravděpodobného vývoje onemocnění - pronosa
  - lokalizování protoonkogenů a tumor-supresorových genů

# Úloha cytogenetického vyšetření v onkohematologii

- význam cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření u hematologických malignit je zdůrazněn i v návrhu nové WHO klasifikace myeloidních nádorových chorob, jsou vyčleněny samostatné jednotky se specifickými genetickými změnami

# Stanovení amplifikace HER-2 genu u rakoviny prsu

- významný prognostický a terapeutický marker
- vyskytuje se u 25 - 30 % nádorů prsu
- zvýšená citlivost na léčbu adriamycinem

# Molekulární diagnostika v onkologii



- Mutační analýza
- Expresní analýza



# Molekulární diagnostika v onkologii

## • Mutační analýza

gen p53 - Li Fraumeni

gen NF1 - Neurofibromatosa I

gen NF2 - Neurofibromatosa II

gen RB1 - retinoblastom

# Onkogenetická vyšetření DNA/RNA analýza

Autorské metodiky využívající kvantitativní real-time PCR :

- Analýza exprese nádorových markerů meduloblastomu
  - mRNA:
    - C-myc
    - TrkC
- Analýza exprese nádorových antigenů
  - mRNA:
    - MAGE, GAGE
- Detekce fúzního genu SYT/SSX1 a SYT/SSX2 u Synovial sarkomu

# Synoviální sarkom

translokace  $t(X;18)(q11;Xp11)$

nalezena v 95% případů pacientů se synoviálním sarkomem

- jeden z nejčastějších nádorů měkkých tkání u dospělých

- tvoří 5,6% - 10% sarkomů měkkých tkání

**Genetické poradenství  
a genetická vyšetření  
u hereditárních nádorových  
onemocnění**

# Familiární výskyt

- 2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně
- výskyt v pozdějším věku
- nejasná dědičnost (náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)

# Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- 2 a více případů, příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru, obraz autosomálně dominantní dědičnosti
- neobvykle časný výskyt, kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria), bilaterální výskyt v párových orgánech, synchronní či metachronní tumory, nádorové duplicity
- 2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)

# Cíl genetického poradenství v rodinách se susp. hereditárním nádorovým onemocněním

- jedná se v rodině v.s. o hereditární nádorovou predispozici? (klíčem je genealogie)
- příbuzní s nádorovým onemocněním
- věk při dg.tumoru
- typická kombinace nádorů
- vytipovat osoby v riziku onkologického onemocnění

# Cíl genetického poradenství v rodinách s nádorovým onemocněním

- zajistit molekulárně genetické vyšetření (pokud je to možné)
- pokusit se určit osoby, které predispozici zdědily
- zajistit ve spolupráci s dalšími obory primární či sekundární prevenci pro rizikové osoby



# Molekulárně genetické vyšetření

- k vyšetření je **většinou** nutná DNA od nemocného v rodině
- před vyšetřením **vždy informovaný souhlas**
- vyšetření by mělo být podmíněno **genetickým poradenstvím**
- od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek
- pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena

# Prediktivní testování

- prediktivní testování je většinou možné pouze při nálezu mutace v rodině
- provádí se většinou až od 18 let (výjimka, kde je možné a nutné nabídnout prevenci už v dětství)
- genetická konzultace před testem - poučení o významu testování, následné informace, informovaný souhlas

# Prediktivní testování

- genetická konzultace po testu - sdělení výsledku, vyplývajících rizik, možnosti prevence (sledování, operace, chemoprevence)
- předání kontaktu na pracoviště (odborné lékaře) zajišťující preventivní sledování, včetně psychologa
- vyšetření je zcela dobrovolné

# Molekulárně genetické vyšetření v ČR (pouze u některých typů)

- Ca prsu a ovaria
- Lynchův syndrom (Hereditární nepolyposní ca kolorekta)
- Familiární adenomatosní polyposa střevní
- Li Fraumeni syndrom - p53
- Von Hippel Lindau
- Mnohočetná endokrinní neoplasie II
- Retinoblastom - některé formy
- Neurofibromatosa I a II



# Retinoblastom

## RB1 gen

- retinoblastom je nejčastějším maligním nádorem oka v dětském věku incidence je 1 na 20 000
- nádor vzniká z primitivních buněk sítnice a v 90% se manifestuje do 5. roku věku



# Retinoblastom

## RB1 gen

- lokalizován v oblasti 13q14
- skládá se z 27 exonů (180 kb genomické DNA)
- kóduje retinoblastomový tumor supresorový protein (928 aa)
- je exprimován ve všech tkáních a je významným negativním regulátorem buněčného cyklu

# Hereditární forma tu prsu/ovarií

- Asi 80% případů s hereditární formou je způsobeno zárodečnou mutací v genech BRCA 1 a 2
- Celoživotní riziko onemocnění pro nosiče mutace BRCA1 je 85% pro tu prsu, 60 % pro tu vaječníku, 4x zvýšené riziko pro tu kolorekta, 3x vyšší riziko pro tu prostaty
- BRCA2 - 85% tu prsu, 20% tu ovaria,

# Lynchův syndrom

- AD dědičná forma tu kolorekta
- Malé množství polypů
- Častý výskyt metachronních a syndchronních tu
- Od roku 1992 objeveno 5 genů, které patří do skupiny mutátorových genů (MMR), opravujících chyby v DNA - MLH1 (3p21), MSH2 (2p16), MSH6 (2p16), PMS1 (2q31), PMS2 (7p22)
- Riziko tu kolorekta 75%
- Riziko tu endometria u žen 40-60%
- Zvýšené riziko tu ovaria, žaludku, tenkého střeva, močového a hepatobiliárního systému, mozku



# Familární adenomatosní polypóza FAP

- AD dědičné onemocnění, zodpovídá za cca 1% kolorektálních karcinomů
- Gen APC (5q)
- Mnohočetné polypy v distální oblasti tlustého střeva a rekta již od dospívání, mohou být i v tenkém střevě a žaludku
- Může být zvýšené riziko jiných nádorů
- Screening od 10-12 let - sigmoidoskopie ročně, od 20 let kolonoskopie
- DNA vyšetření od dětství

# Von Hippel Lindau syndrom VHL

- AD dědičná systémová porucha vedoucí ke vzniku hemangioblastomů retiny, CNS a vysokému riziku vzniku nádorů ledvin, pheochromocytomů a nádorů slinivky
- VHL gen je tumor supresorový, lokalizace 3p
- Testování je u podezření na syndrom možné již od dětství

# Neurofibromatóza typu 1

Autozomálně dominantní  
Frekvence 1: 3000  
Lokus 17q



Tumorsupresorový protein

# Problémy

- Etické
- vzniku nádoru neumíme zabránit
- u nosičů celoživotní riziko vysoké
- u některých typů prevence obtížná

# Problémy

- **Psychologické**
- vyrovnání se s vysokým rizikem
- rozdělení rodiny na zdravé versus nemocné, nosiče mutace versus nenosiče
- 50% riziko přenosu na děti

# Problémy

- **Sociální**
- riziko diskriminace např. komerčních pojišťoven, zaměstnavatele
- nízká informovanost lékařské veřejnosti

# Primární prevence

- omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu
- strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin
- dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně
- prevence stresu
- prevence nadměrného slunění
- pravidelná fyzická aktivita

# Sekundární prevence

- Cíleně podle onemocnění
- Komplexní sledování
- Zobrazovací vyšetření - UZ, MRI, CT, endoskopie...
- Klinické sledování - neurologie, oční, gynekologie, gastroenterologie...
- Preventivní léčba
- Preventivní operace



# Prekoncepční poradenství u léčených pacientů

- Plánování těhotenství
- Získané chromosomové aberace + vitamínová léčba
- Rizikové těhotenství
- Prenatální sledování event. diagnostika
- Kryokonzervace (zamražení) gamet
- Asistovaná reprodukce