

# Tumors with a Familial Occurrence

## General information

Most human cancers occur **sporadically**. Their frequency in the family corresponds to the so-called **population risk**.

In the case of malignant transformation, it is caused only **by somatic** mutations, benign tumors present a lower risk and can be removed surgically. Both proto-oncogenes and tumor-suppressor genes or mutator genes can be mutated in tumor tissue.

Je-li mutovaný tumor-supresorový gen nebo mutátorový gen **přenesen pohlavní buňkou** jednoho z rodičů a mutace druhé alely nastane v somatické buňce, poté hovoříme o familiárním výskytu. Většinou je děděna predispozice k určitému typu nádorového onemocnění. Přibližně 10–15 % nádorů má dědičný charakter; pak je frekvence výskytu určitého typu nádoru v rodině případně rodokmenu vyšší než je jeho výskyt v populaci.

Typicky jde zejména o mutace tumor-supresorových genů. Tyto **mutace mají recesivní charakter**, tedy ke kompletnímu vyřazení tumor-supresorového genu je zapotřebí vyřazení (mutace) obou alel tohoto genu (Knudsonova teorie dvou zásahů). Z hlediska klinické genetiky se tyto **hereditární nádorové syndromy ovšem dědí autozomálně dominantně (byť s neúplnou penetrancí)**. Důvodem je skutečnost, že vrozená (zárodečná) mutace příslušného tumor-supresorového genu je výrazným rizikem pro rozvoj příslušného onemocnění, které se tak rozvíjí u naprosté většiny osob s příslušnou zárodečnou mutací.<sup>[1]</sup>

Pro familiární výskyt nádorů je charakteristické:

- **postižení více členů rodiny** stejným typem nádoru;
- **dřívější nástup onemocnění** ve srovnání se stejným typem nádoru vyskytujícím se sporadicky;
- **multifokální** nebo **bilaterální** výskyt;
- vznik jednoho, dvou, někdy dokonce i několika primárních nádorů různých orgánů u téhož jedince (obecně – **nádorová multiplicita**).

## Hereditární a sporadický výskyt nádorů

### Sporadický výskyt nádorů

- většina nádorových onemocnění člověka má v populaci náhodný – **sporadický výskyt** – to znamená, že mutace genů nastaly pouze v **somatických buňkách**
- **frekvence nádorového onemocnění** v rodině pak odpovídá populačnímu riziku
- přibližně každý **3. občan** v naší republice onemocní některou formou nádoru – u mužů nejčastěji **kolorektální karcinomy** a nádory **prostaty**, u žen karcinomy **prsu**
- v nádorové tkáni mohou být v různých **kombinacích mutovány** protoonkogeny, tumor-supresorové geny a mutátorové geny
- pro některé typy nádorů jsou známy **mutace specifických genů** – marker geny

**Tentýž typ** nádorového onemocnění, který se vyskytuje sporadicky může mít hereditární i familiární výskyt (např. některé nádory plic, prsu, tlustého střeva, melanomy atd.).

### Familiární výskyt nádorů

- **vyšší výskyt nádorů** podobného typu u **více členů rodiny** je definován jako familiární výskyt **nádorového onemocnění**, když není známa **genetická příčina** (mutace)
- u **familiárního výskytu** určitého typu nádoru může být příčinou vzniku **stejného typu nádoru** vliv stejných faktorů **vnějšího prostředí** jako jsou dietetické návyky (tlusté střevo), vysoký výskyt určitých **virových onemocnění** (nádory jater – virus hepatitidy B apod.)

### Hereditární výskyt nádorů

- jestliže je **mutovaný gen** přenesen **pohlavní buňkou** jednoho z rodičů (zárodečná mutace) a mutace druhé alely nastane v **somatické buňce**, mluvíme o hereditárním výskytu nádoru
- přenos **zárodečné mutace** se ve většině případů týká tumor-supresorových genů nebo mutátorových genů
- v současné době jsou známy zárodečné mutace dvou **protoonkogenů**
- **zděděním zárodečné mutace** je děděna predispozice k určitému nádorovému onemocnění
- dědičný charakter existuje u přibližně **5-10% nádorových onemocnění**
- v tomto případě je **frekvence výskytu** určitého typu nádoru v rodině vyšší než je jeho výskyt v populaci
- z hlediska **formální genetiky** se výskyt dědičně predisponovaných nádorů jeví jako dědičnost typicky **autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí**
- pro hereditární výskyt je charakteristické **postižení více členů rodiny** stejným typem nádoru nebo určitou skupinou nádorových onemocnění (např. Lynchův syndrom) a **časnější nástup onemocnění** ve srovnání se stejným typem nádoru vyskytujícím se sporadicky
- výskyt nádoru je většinou **multifokální** nebo **bilaterální** (bilaterální neurinom akustiku, multifokální a

bilaterální retinoblastom, bilaterální nádor prsu)

- v některých případech dochází ke vzniku jednoho, dvou, někdy i několika **primárních nádorů** různých orgánů u téhož jedince
- v těchto rodinách výskyt jednoho typu nádorového onemocnění může upozornit na **riziko vzniku nádoru** v dalším orgánu

- u pacientů s **hereditární retinoblastomem** se vyskytují osteosarkomy, fibrosarkomy, melanomy

- u pacientů s **hereditárním karcinomem prsu** se vyskytují u predisponovaných jedinců i nádory ovarií nebo malobuněčné nádory plic

## Vybraná nádorová onemocnění s familiárním výskytem

### Neurofibromatóza

Iron

Existuje neurofibromatóza I. a II. typu. Toto onemocnění postihuje PNS, nádory – neurofibromy – jsou benigní, ale část pacientů má zvýšený výskyt maligních nádorů jiných orgánových systémů. Příkladem může být neurinom akustiku (typický pro neurofibromatózu II. typu). Jejich vznik je podmíněn mutací v chromosomální oblasti: 17q11 (*NF1* gen) a 22q12 (*NF2* gen).

### Li-Fraumeni syndrom

Iron

Vyznačuje se výskytem různých typů dědičně determinovaných primárních nádorů. Jejich vznik je podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu **TP53** (17p13.1).

### Hereditární karcinom prsu a ovária

Je podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu **BRCA1** (17q21) nebo **BRCA2** (13q12). Karcinom může souviset i s mutacemi dalších genů (např. *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11* apod.).

- nádor prsu je nejběžnější **maligní onemocnění** u žen
- jak sporadická tak hereditární forma vzniká **vícetupňovým procesem**, jenž zahrnuje **aktivaci onkogenů** a **inaktivaci tumor-supresorových genů**
- při karyologickém vyšetření je pozorována **aneuploidie** a **amplifikace** některých genů (HER2/neu)
- - **inaktivaci tumor-supresorových genů** často vyvolávají bodové mutace v genu na párových chromosomech nebo delece genu/části genu
- při **hereditárním typu** nádoru prsu nebo prsu a ovarií jsou využívány pro diagnostiku 2 tumor-supresorové geny – **BRCA1 a BRCA2** (breast cancer ½)
  - **mutace genu BRCA 1** je příčinou 52% hereditárních onemocnění
  - **mutace genu BRCA 2** je příčinou 32%
  - u 16% pacientek s **hereditárním typem** karcinomu prsu se jedná o dědičný syndrom způsobený **mutacemi jiných genů**
- **produkty** obou BRCA genů se podílejí na vyhrávání mléčné žlázy a tvoří komplexy s produkty **dalších genů**, čímž se podílejí na průběhu buněčného cyklu a při opravách **dvouvláknových zlomů DNA**
- **děděná mutace BRCA1** se vyskytuje u žen v rodinách s familiárním výskytem nádoru prsu, ovarií anebo prsu a ovarií

### Familiární adenomatózní polypóza

Iron

Je podmíněna mutací v tumor-supresorovém genu **APC** (5q21-22), vzácnější varianta je podmíněna mutací v mutátorovém genu **MUTYH** (1p32-34).

- Kolorektální polypóza s rozvojem kolorektálního karcinomu.

### Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom - Lynchův syndrom I a II

Je podmíněn mutací v různých mutátorových genech (např. *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*).

- Kolorektální karcinom bez předchozí polypózy (HNPCC).

### Peutzův - Jeghersův syndrom

Iron

Podmíněn mutací v genu *STK11*.

- Polypóza tlustého střeva spojená s typickými pigmentacemi (nejen) v dutině ústní.

## Wilmsův nádor ledvin

Iron

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *WT1* (11q13).

## Familiární retinoblastom

Iron

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *RB1* (13q14).

## Familiární maligní melanom

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *MLM* (9q21).

## Další příklady onemocnění s familiárním výskytem

- nádor žaludku;
- nádor močového měchýře;
- nádor děložního čípku;
- nádor plic.

## Odkazy

### Související články

- Protoonkogeny
- Tumor-supresorové geny
- Mutátorové geny
- Nádorová epidemiologie
- Neurofibromatóza
- Wilmsův tumor
- Ataxia telangiectasia
- Bloomův syndrom
- Fanconiho anémie

### Reference

1. Hereditární nádorové syndromy | Genetika - Biologie. Genetika - Biologie | Váš zdroj informací o genetice a biologii [online]. Copyright ©2010 [cit. 07.12.2018]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/hereditarni-nadorove-syndromy>

### Použitá literatura

- 

Kategorie:Genetika Kategorie:Patofyziologie Kategorie:Patobiochemie Kategorie:Vnitřní lékařství  
Kategorie:Chirurgie Kategorie:Onkologie Kategorie:Patologie