

Rizika solidních nádorů u heterozygotních přenašečů recesivních syndromů

Risks of Solid Tumors in Heterozygous Carriers of Recessive Syndromes

Koudová M., Puchmajerová A.

Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny GENNET, Praha

Souhrn

Rozšířené panelové testování dědičných nádorových dispozic metodou masivně paralelního sekvenování vede k nálezům heterozygotních patogenních variant v genech pro autozomálně recesivně dědičné nádorové syndromy. Ke stanovení míry rizika rozvoje solidních nádorů a vhodné dispenzarizace pro heterozygoty nejsou u většiny těchto genů v současnosti k dispozici klinická guidelines ani není definován postup pro další genetické vyšetření v rodině a u jejich partnerů. Naším cílem bylo na základě současných poznatků vytvořit „české guidelines“ pro tyto případy. V předkládané práci uvádíme přehled vybraných genů pro autozomálně recesivně dědičné nádorové syndromy, rozdělený do dvou skupin – geny pro Fanconiho anémii a geny pro ostatní autozomálně recesivně dědičné nádorové syndromy. V každé části je vytvořena souhrnná tabulka, která obsahuje frekvenci heterozygotů mutace daného genu v populaci, riziko nádorů u heterozygotů a návrh dispenzarizace a doporučení pro predikce v rodině a ke genetickému vyšetření partnerů heterozygotů. Prediktivní vyšetření je vhodné provádět tam, kde je u heterozygotů zvýšené riziko nádorových onemocnění a/nebo je předpoklad další reprodukce a vyšší frekvence heterozygotů v populaci, tedy i zvýšeného rizika autozomálně recesivního syndromu pro děti nosiče mutace. Uvedené návrhy a doporučení vycházejí ze současných poznatků a v budoucnosti je bude potřeba dále korigovat dle přibývajících znalostí o stávajících nebo dalších, dosud neprozkoumaných, genech.

Klíčová slova

dědičné nádorové syndromy – autozomálně recesivní dědičnost – heterozygot – mutace – riziko nádorů – prediktivní testování

Summary

Expanded gene panel testing for hereditary cancer predispositions using massive parallel sequencing can identify heterozygous pathogenic variants of genes that cause autosomal recessive inherited cancer syndromes. There are no clinical guidelines regarding assessment of the risk of developing solid tumors or for developing appropriate surveillance strategies for heterozygotes for most of these genes, nor is there delineation with respect to the management for genetic testing of relatives and partners. Based on current knowledge, our aim was to create “Czech guidelines” for these cases. Here, we present an overview of the selected genes for autosomal recessive inherited tumor syndromes. The genes were divided into two groups: genes causing Fanconi anemia and genes causing other autosomal recessive inherited tumor syndromes. A summary table was created for each group. The table shows the population frequency of heterozygotes, the cancer risk for heterozygotes, the proposed surveillance strategy, and recommendations for family prediction and genetic testing of partners. Predictive testing should be performed in the case of heterozygotes that have an increased risk of cancer and/or as prerequisite to further reproduction of heterozygotes for a given gene with significant population frequency (this allows an estimation of the risk of autosomal recessive syndrome for children of heterozygote for mutation). These suggestions and recommendations are based on current knowledge and would need to be further corrected in the future based on increasing knowledge of existing or as-yet-unidentified genes.

Key words

hereditary cancer syndromes – autosomal recessive inheritance – heterozygote – mutation – risk of cancer – predictive testing

Autorky práce děkují všem pracovníkům Molekulárně genetické laboratoře Centra lékařské genetiky a reprodukční medicíny GENNET za spolupráci.

The authors thank to all the staff of the Molecular Genetic Laboratory of the GENNET Medical Genetics and Reproductive Medicine Center for their cooperation.

Autorky deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Monika Koudová
Centrum lékařské genetiky
a reprodukční medicíny GENNET
Kostelní 9
170 00 Praha 7
e-mail: monika.koudova@gennet.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2019
Přijato/Accepted: 2. 5. 2019

doi: 10.14735/amko2019S14

Úvod

Hereditární nádorové syndromy představují okolo 3 % všech nádorových onemocnění a jsou způsobeny vrozenými nebo *de novo* vzniklými zárodečnými mutacemi v predisponujících, vysoce penetrantních genech. Vyšetřování germinálních nádorových dispozic je v současnosti prováděno metodou masivně paralelního sekvenování (next generation sequencing – NGS) a je cíleno na celé skupiny genů, které mohou být asociovány s rizikem rozvoje nádorového onemocnění, tzv. NGS onkopanely [1]. Většina genetických pracovišť v ČR využívá onkopanel CZECA NCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) vyvinutý Kleibem et al (Ústav biochemie a experimentální onkologie, 1. LF UK v Praze) [2], který zahrnuje targetové sekvenování 226 genů pro klinické a/nebo výzkumné účely. Pro komplexní vyšetření genů je kromě detekce jednonukleotidových polymorfizmů a krátkých indelů nutné vyhodnotit i větší přestavby genů nebo jednotlivých exonů, tzv. variabilitu v počtu kopií (copy number variations – CNV). Detekce CNV je standardně prováděna pomocí analýzy MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) s využitím komerčních kitů pro jednotlivé geny [3]. S rozvojem bioinformatické analýzy je vyhodnocení CNV možné také na základě principu normalizace vzorků amplikonového sekvenování panelu z hlediska hloubky sekvenování a výpočtu multifaktoriálních dat pro jednotlivé amplikony, jako např. ONCOCNV [4] nebo CNVkit [5]. Hodnocení klinického významu nalezených variant podléhá kodifikovaným pravidlům dle ACMG [6], ENIGMA [7] a Sherlock [8]. Od ledna 2018 je minimální počet reportovaných genů v souvislosti s úhradou genetického laboratorního vyšetření ze zdravotního pojištění pacienta ČR v rámci tzv. Stratifikace výkonů odbornosti 816 (Laboratoř lékařské genetiky) definován balíčkovým výkonem 94981 – Hereditární nádorové syndromy (NGS do 100 genů). Vykázání a úhrada tohoto výkonu ze zdravotního pojištění je podmíněna kompletním NGS vyšetřením vč. CNV předem definovaných 22 genů – *ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*,

MUTYH, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53* [9]. Tento výkon lze vykázat pouze jednou za život pojištěnce, ale vybrané geny nepokrývají veškeré potřeby klinické praxe, neboť nezahrnují všechny klinicky významné geny, jejichž vyšetření může být v indikovaných případech klinickým genetikem požadováno. Za optimální postup pro genetické laboratoře se proto v případě panelového sekvenování u pacienta doporučuje reportovat všechny zjištěné klinicky významné varianty class 4–5, tj. varianty suspektně patogenní a patogenní (dále v článku označené jako mutace) u všech klinicky významných genů daného onkopanelu. Laboratoř by měla ve svých standardních operačních postupech a na výsledné laboratorní zprávě vždy definovat seznam aktuálně hodnocených a reportovaných genů. Ten by měl být pravidelně aktualizován a postupně rozšiřován tak, jak budou k dispozici nová publikovaná guidelines a informace o klinickém významu dalších genů u asociaci s rizikem rozvoje nádorů.

S rozšířeným panelovým NGS testováním souvisí i vyšší záchyt tzv. neočekávaných nálezů, tj. nálezů patogenních variant v genech, které nemusí být vždy spojeny s daným nádorovým onemocněním vyskytujícím se u pacienta nebo v jeho rodině, ale jsou důležité z hlediska stanovení predispozice k jiným nádorům u pacienta nebo pro primární prevenci dědičného nádorového onemocnění dále v rodině. Mezi ně patří i prokázané heterozygotní mutace v genech pro autozomálně recesivně (AR) dědičné nádorové syndromy. Tyto geny patří do skupiny genů většinou se střední až nízkou penetrancí (za arbitrárně stanovenou hranici se pro geny s nízkou penetrancí považuje relativní riziko ~2 a pro geny se střední penetrancí se relativní riziko vyskytuje v intervalu 2–5 [10]) a jejich mutace jsou v populaci relativně časté (1–30 %), na rozdíl od mutací vysoce penetrantních genů (~0,1–0,01 %). I když se tyto geny vyznačují klinicky méně závažným ovlivněním rizika onemocnění, jejich vysoká alelická frekvence umožňuje kooperativní účinek nízké či středně penetrantních alel, a tím mohou být příčinou zvýšeného výskytu nádorového onemocnění v rodinách [9]. Ke stano-

vení míry rizika rozvoje solidních nádorů a doporučení sledování heterozygotních nosičů mutací nejsou u většiny těchto genů v současnosti k dispozici klinická guidelines a není jasně definován postup vyšetřování dalších pokrevních příbuzných a partnerů k zajištění primární prevence AR dědičného onemocnění u dětí pacienta a v jeho rodině. Cílem tohoto článku je proto vytvořit „české guidelines“ pro tyto případy s ohledem na jejich četnost, abychom poskytovali těmto pacientům a jejich rodinám na všech genetických pracovištích optimální a srovnatelnou péči.

Autozomálně recesivně dědičné nádorové syndromy

AR dědičné nádorové syndromy jsou způsobeny bialelickými mutacemi genů kódujících enzymy zajišťující reparaci DNA. Důsledkem poruchy těchto reparačních procesů je hypersenzitivita k určitým genotoxickým agens a narušení strukturální integrity chromozomů, proto hovoříme o tzv. syndromech chromozomální nestability. V předkládané práci uvádíme přehled vybraných genů pro AR dědičné nádorové syndromy rozdělený do dvou skupin – geny pro Fanconiho anémii a geny pro ostatní AR dědičné nádorové syndromy. V každé části je vytvořena jedna souhrnná tabulka, která je pak doplněna podrobnějšími informacemi v textu. V tabulce je k danému genu uvedena frekvence heterozygotů v populaci, riziko nádorů u heterozygotů, doporučení dispenzarizace, predikce v rodině a vyšetření partnera.

Fanconiho anémie

Fanconiho anémie (FA) je heterogenní onemocnění, v současné době je popsáno až 22 genů, které jsou za toto onemocnění zodpovědné. Podle mutovaného genu je pacient zařazen do příslušné komplementační skupiny [11,12]. Dědičnost je AR, v důsledku bialelické mutace příslušného genu. Výjimkou je autozomálně dominantní dědičná FA-R v důsledku heterozygotní mutace genu *RAD51* a gonozomálně recesivní dědičná FA-B v důsledku hemizygotní mutace genu *FANCB*. Frekvence přenašečů FA v populaci je uváděna cca 1 z 181. Incidence FA v populaci je uváděna cca

Tab. 1. Komplementační skupiny Fanconio anémie, jejich geny, riziko nádorových onemocnění u heterozygotů, frekvence heterozygotů v populaci.

KS	Gen	% FA	Riziko nádorů	Dědičnost FA	Frekvence heterozygotů – populace	Predikce v rodině	Vyšetření partnera
FA-A	<i>FANCA</i>	60–70 %	střední riziko ca prsu	AR	1 : 235	ano	ano
FA-B	<i>FANCB</i>	cca 2 %	nepopsáno	X-linked		ne	ne
FA-C	<i>FANCC</i>	cca 14 %	střední riziko ca prsu, risk faktor ca pankreatu	AR	1 : 500	ano	ano
FA-D1	<i>BRCA2</i>	cca 3 %	popsaný syndrom hereditární nádorové predispozice (HBOC)	AR	1 : 1 000	ano	ne
FA-D2	<i>FANCD2</i>	cca 3 %	risk faktor pro nádory	AR	1 : 1 000	ne	ne
FA-E	<i>FANCE</i>	cca 3 %	nepopsáno	AR	1 : 1 000	ne	ne
FA-F	<i>FANCF</i>	cca 2 %	nepopsáno	AR	1 : 1 300	ne	ne
FA-G	<i>XRCC9</i>	cca 10 %	risk faktor ca pankreatu	AR	1 : 550	ne	ne
FA-I	<i>FANCI</i>	cca 1 %	risk faktor pro nádory	AR	1 : 1 800	ne	ne
FA-J	<i>BRIP1</i>	cca 2 %	ca ovaria, susp. ca prsu	AR	1 : 1 300	ano	ne
FA-L	<i>PHF9</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-M	<i>FANCM</i>	sporadické případy	střední riziko ca prsu	AR	< 1 : 2 000	ano	ne
FA-N	<i>PALB2</i>	sporadické případy	ca prsu, pankreatu, ovaria, prostaty	AR	< 1 : 2 000	ano	ne
FA-O	<i>RAD51C</i>	sporadické případy	ca ovaria, susp. ca prsu	AR	< 1 : 2 000	ano	ne
FA-P	<i>SLX4</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-Q	<i>ERCC4</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-R	<i>RAD51</i>	sporadické případy	leukemie	AD	< 1 : 2 000	ano	ne
FA-S	<i>BRCA1</i>	tři popsané případy	popsaný syndrom hereditární nádorové predispozice (HBOC)	AR	1 : 600	ano	ne
FA-T	<i>UBE2T</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-U	<i>XRCC2</i>	sporadické případy	susp. ca prsu	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-V	<i>MAD2L2</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne
FA-W	<i>RFWD3</i>	sporadické případy	nepopsáno	AR	< 1 : 2 000	ne	ne

KS – komplementační skupina FA, FA – Fanconio anémie, ca – karcinom, susp. – suspektní, HBOC – hereditární karcinom prsu a vaječníků, AR – autozomálně recesivní, AD – autozomálně dominantní, X-linked – dědičnost vázaná na chromozom X

1 z 130 000. Nejvíce pacientů (60–70 %) je zařazeno do komplementační skupiny FA-A v důsledku mutace genu *FANCA*, frekvence přenašečů je cca 1 z 235. FA je charakterizována typickými klinickými projevy, jako je malý vzrůst, mikrocefalie, skeletální anomálie, abnormální kožní pigmentace, opoždění vývoje, vrozené srdeční vady, vrozené vady ledvin, u některých typů FA i vrozené vady mozku. V první dekádě života se manifestuje pancytopenií, která vede k selhání kostní dřeně. Pacienti s FA mají zvýšené riziko

hematologických malignit a solidních tumorů. Pro komplementační skupinu D1 není typickým projevem na rozdíl od ostatních skupin selhávání kostní dřeně, ale časně se manifestující leukemie a specifické solidní tumory, nejčastěji meduloblastom a Wilmsův tumor ledvin. Etiologicky vzniká v důsledku bílélické mutace genu *BRCA2* [13,14]. Pro komplementační skupinu FA-S jsou typické i faciální stigmatizace, vysoké riziko nádorů, především karcinomu prsu a vaječníků. Etiologicky je zodpovědná bíle-

lická mutace genu *BRCA1*, která bývá většinou letální, a dosud byly popsány jen ojedinělé případy [15,16]. U některých typů FA je zvýšené riziko nádorových onemocnění i u heterozygotů mutace příslušného genu (tab. 1). Frekvence heterozygotů mutace jednotlivých genů v populaci uvedená v tabulce je přibližná a je stanovena podle udávané frekvence FA v populaci 1 z 130 000 a je vypočtena podle odhadovaného zastoupení jednotlivých komplementačních skupin FA.

Nádorová onemocnění u nosičů mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* a doporučená preventivní opatření jsou popsána v článku Foretové et al [17].

U nosiček mutace genu *BRIP1* (*BRCA1* interaction protein C-terminal helicase 1 gene) je podle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines zvýšené riziko karcinomu ovaria stejného histologického typu jako u nosiček mutace *BRCA* genů [18–20]. Celoživotní riziko (do 80 let věku) je uváděno okolo 6 %. Jako preventivní opatření je uváděna preventivní adnexektomie, která by měla být provedena ve 45–50 letech života. V případě výskytu karcinomu ovaria v rodině v mladším věku se tato preventivní operace doporučuje i v mladším věku. Souvislost mutací genu *BRIP1* se zvýšeným rizikem karcinomu prsu nebyla jednoznačně prokázána, i když je v některých publikacích možná souvislost uváděna vč. databázi OMIM a ClinVar [21–23].

Gen *PALB2* (partner a lokalizátor of *BRCA2*) je tumor supresorový gen kódující *PALB2* protein, jehož funkcí je vázat a stabilizovat *BRCA2* protein. Patří mezi středně penetrantní geny vyššího řádu pro dědičnou predispozici ke vzniku karcinomu prsu. U nosiček mutace genu *PALB2* je výrazně zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu, a to 2–6krát oproti běžné populaci – pro ženy ve věku 70 let se celoživotní kumulativní riziko karcinomu prsu pohybuje od 33 % (v případě negativní rodinné anamnézy) až po 58 % (v případě dvou a více pokrevních příbuzných s karcinomem prsu). Mírně zvýšené je také riziko vzniku dalších nádorů, především pankreatu, ovaria (u žen) a prostaty (u mužů).

S ohledem na funkční blízkost *PALB2* s *BRCA2* a podobné spektrum nádorové dispozice u nosičů mutací v těchto genech mají být nosičky patogenních mutací genu *PALB2* zařazeny do sledovacích programů, stejně jako nosičky mutací v genu *BRCA2* a v případě vysoké rodinné zátěže, kdy patogenní mutace segreguje s nádorovým onemocněním, i vč. doporučení preventivních chirurgických zákroků (preventivní adnexektomie a mastektomie) [18,19,22,24,25]. Asociace se zvýšeným rizikem karcinomu ovaria ne-

byla sice zatím u nosiček mutace genu *PALB2* jednoznačně prokázána, přesto je vhodné tuto preventivní operaci doporučit minimálně v těch rodinách, kde se karcinom ovaria vyskytuje.

Nosičky mutací v genu *RAD51C* mají zvýšené riziko karcinomu ovarii – celoživotní riziko je udáváno 5–10 %, vyšší riziko karcinomu prsu u nosiček mutace genu *RAD51C* nebylo zatím jednoznačně prokázáno, i když mutace genu *RAD51C* byly popsány i v rodinách s karcinomem prsu. Literatura neudává doporučené sledování pro nosičky mutace v tomto genu, plán preventivního sledování pro nosičky mutace genu *RAD51C* se stanovuje především podle empirických rizik nádorových onemocnění stanovených na základě anamnestických údajů v rodině. Sledování na mamologii je u nosiček mutace genu *RAD51C* doporučováno, stejně jako u žen se středním rizikem karcinomu prsu, pokud z genealogie nevyplývá empirické riziko karcinomu prsu vyšší. U nosiček mutace genu *RAD51C* by ale měla být zvažena preventivní adnexektomie ve 45–50 letech (event. dříve, věk posuzovat podle nejčasnějšího výskytu karcinomu ovaria v rodině, podobně jako u nosiček mutace genu *BRIP1*) [18,20,22,23].

Gen *XRCC2* se účastní v rámci 4dílného komplexu (*RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2*) opravy deoxyribonukleové kyseliny (DNA) – dvojvláknových zlomů homologní rekombinací – a je jedním z genů, které zřejmě zvyšují riziko karcinomu prsu. Asociace mutací tohoto genu s tímto nádorovým onemocněním a jinými nádory zatím ale není zcela jasná a bude v budoucnosti předmětem dalších studií. Literatura neudává doporučené sledování pro nosičky mutace v tomto genu, plán preventivního sledování pro nosičky mutace genu *XRCC2* se stanovuje především podle empirických rizik nádorových onemocnění stanovených na základě anamnestických údajů v rodině.

V některých dostupných publikacích byl popsán vyšší záchyt mutace genů *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *XRCC2*, *FANCI*, *FANCM* u pacientů s nádorovým onemocněním, především s karcinomem prsu a pankreatu ve srovnání s neselektovanou populací. Střední riziko karci-

nomu prsu je uváděno u nosiček heterozygotní mutace genů *FANCA*, *FANCC* a *FANCM* [26–28]. Heterozygotní nosičství mutace genů *FANCC* a *XRCC9* [27,29] je zřejmě rizikovým faktorem pro karcinom pankreatu. U heterozygotních nosičů mutace genů *FANCD2* a *FANCI* je uváděno obecně vyšší riziko nádorových onemocnění, zatím není blíže specifikováno [30]. Literatura neudává doporučení ohledně preventivního sledování u nosičů/ek mutace v těchto genech v heterozygotním stavu. V případě nosičství mutace genů *FANCA*, *FANCC*, *FANCM* je vhodné ženy sledovat podobně jako ženy se středním rizikem karcinomu prsu, pokud z genealogie nevyplývá riziko vyšší. Preventivní opatření z důvodu rizik dalších nádorových onemocnění je vhodné určit podle rizik plynoucích z rodinné anamnézy.

U ostatních genů, které jsou popisovány v souvislosti s AR dědičnou FA, nebylo zvýšené riziko nádorových onemocnění pro jejich nosiče heterozygotní mutace popsáno.

Prediktivní vyšetření členů rodiny je vhodné tam, kde je u nosičů heterozygotní mutace zvýšené riziko nádorových onemocnění a/nebo kde je předpoklad další reprodukce a frekvence heterozygotů v populaci vyšší než 1/500 (0,2 %), neboť v takovém případě nosičům mutace doporučujeme i vyšetření partnera. Vyšetření partnera by mělo zahrnovat vyšetření celého genu. U genů s frekvencí heterozygotů v populaci méně než 1/500 je reziduální riziko AR dědičného onemocnění méně než 1/2 000, tj. 0,05 %. Naše závěry a doporučení shrnuje tab. 1.

Geny pro ostatní AR dědičné nádorové syndromy

NBN

Gen *NBN* (*NBS1*; OMIM*602667) kóduje protein nibrin. Nibrin je spolu s proteiny *MRE11/RAD50* součástí heterotrimerního *MRN* komplexu, který má základní úlohu v reparaci dvouřetězcových zlomů a procesech rekonfigurace imunitních genů, telomer a meiotické rekombinace. Bialelické mutace v genu *NBN* způsobují AR onemocnění Nijmegen Breakage Syndrom (*NBS*, OMIM*251260) charakterizovaný mikrocefalií, růstovou retar-

dací, imunodeficiencí, hypersenzitivitou na ionizující záření a zvýšeným rizikem vzniku lymfoidních malignit [31]. Většina NBS pacientů pochází z východní Evropy a je homozygotní pro mutaci c.657_661del (dřívější název c.657del5, p.Lys219Asnfs*16, rs587776650), která vede ke vzniku dvou truncačních fragmentů p26- a p70 nibrinu. Vysoká frekvence heterozygotních nosičů této mutace (1/130–1/177) byla popsána u slovanské populace v Polsku, České republice, Slovensku, Ukrajině a Německu, zvláště pak mezi pacienty s onkologickým onemocněním [31,32]. V literatuře je u nosičů této mutace opakovaně popsáno zvýšené riziko rozvoje nádorů (OR 2,79), především karcinomu prsu (OR 2,51), prostaty (OR 5,87) a lymfomů (OR 2,93) [33]. V publikované české studii se ale výskyt této mutace u pacientek s karcinomem prsu nelišil od výskytu v kontrolní populaci [34]. Dále byly v genu *NBN* ve zvýšené frekvenci prokázány dvě misense mutace. Mutace c.643C>T (p.Arg215Trp, rs34767364) je uváděna v databázi ClinVar jako patogenní ve vztahu k NBS a dle metaanalytických studií v heterozygotním stavu statisticky významně nezvyšuje riziko karcinomu prsu, ale může zvyšovat riziko jiných nádorů (OR 1,77) [33]. Místo mutace je lokalizováno mezi dvěma BRCT (C-terminální doména proteinu BRCA1) doménami a poškozuje jejich orientaci, tím je po indukci poškození DNA znemožněna vazba histonu γ -H2AX, což vede ke zpoždění v reparaci dvouřetězcových zlomů DNA (double strand break) [35]. Mutace c.511A>G (p.Ile171Val, rs61754966) genu *NBN* změnou struktury proteinu vede k poškození jedné z N-terminálních BRCT domén, což naruší interakci s dalšími proteiny DNA reparace a buněčné regulace. Mutace byla popsána u slovanských pacientů s NBS. Dle metaanalýz je u nosičů této mutace zvýšené riziko rozvoje nádorů (OR 3,93), především lymfomů (OR 25,98) [36], ale jedná se o mutaci s vysokou četností v evropské populaci – 0,2 % (ExAC). Ve vztahu k nádorovým onemocněním bychom za rizikovou alelu s mírnou až střední penetrancí mohli považovat mutaci c.657del5, ostatní dvě mutace c.643C>T a c.511A>G bychom ve vztahu k nádorům

v současnosti měli hodnotit spíše jako risk faktory a dát doporučení ke sledování dle empirického rizika vyplývajícího z rodinné anamnézy. Konkrétní plán sledování pro nosiče mutace c.657del5 *NBN* genu literatura neuvádí. Pro ženy platí doporučení jako u žen se středně zvýšeným rizikem karcinomu prsu, event. vyšším, pokud tomu bude odpovídat empirické riziko vyplývající z rodinné anamnézy (viz Clausovy tabulky k odhadu empirického rizika na www.linkos.cz):

- samovyšetření prsů každý měsíc;
- klinické vyšetření 1krát ročně;
- ultrazvukové vyšetření prsu nebo mamografie 1krát ročně (metodu určí radiodiagnostik podle charakteru prsní žlázy) od 40 let, u pozitivní rodinné anamnézy o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině;
- gynekologické vyšetření 1krát ročně vč. transvaginálního ultrazvuku.

Pro muže doporučujeme populační screening karcinomu prostaty pohmatem skrz konečník a z krve stanovení prostatického antigenu 1krát ročně s časnějším začátkem, tj. od 45 let, event. se začátkem 5–10 let před výskytem karcinomu prostaty v rodině. Pro ženy i muže dále platí běžný populační screening kolorektálního karcinomu – test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně od 50 let, od 55 let kolonoskopické vyšetření (při negativě 1krát za 10 let) nebo test na okultní krvácení do stolice 1krát za 2 roky a event. další vyšetření s přihlédnutím k případným jiným onkologickým onemocněním v rodině. Nosiči mutací *NBN* genu mohou být více citliví na ionizující záření, proto je vhodné pokud možno snížit frekvenci rentgenového záření a vyvarovat se nadměrnému slunění (ultrafialové (UV) záření).

Vzhledem k tomu, že se všechny tři uvedené mutace genu *NBN* vyskytují v české populaci ve zvýšené frekvenci a současně patří mezi nejčastěji detekované, doporučujeme v případě jejich nálezu prediktivní vyšetření pokrevních příbuzných, tj. rodičů (k určení dědičné linie mutace), sourozenců a dětí. Pro nosiče mutace pak nastavení vhodné onkologické prevence, a pokud jsou ve fertilitním věku a plánují rodinu, pro-

vést vyšetření genu *NBN* u jejich partnerů k prevenci NBS v rodině. Za dostatečné lze považovat vyšetření partnerů na výše uvedené tři časté mutace *NBN* genu, neboť reziduální riziko přenašečství *NBN* mutace u partnera ze středo-evropské populace je při negativním výsledku takového vyšetření nevýznamné, u pacienta z ostatních populací je 1/514. Riziko postižení potomka NBS při negativním výsledku partnera ze středo-evropské populace pak je téměř zanedbatelné, u partnera z jiné než středo-evropské populace je 1/2 000.

RAD50

Gen *RAD50* (OMIM* 604040) kóduje další z proteinů, který je součástí již zmíněného MRN komplexu. Bialelické mutace v tomto genu způsobují AR dědičný NBS-like syndrom (OMIM *613078), který je charakterizován podobným fenotypem jako NBS, tj. mikrocefalií, poruchou růstu, chromozomální instabilitou a středně zvýšenou citlivostí na radiaci, ale bez imunodeficitu a rizika malignity. Heterozygotní nosičství mutací v genu *RAD50* bylo v literatuře spojováno s mírně zvýšeným rizikem rozvoje nádorových onemocnění, především karcinomu prsu a vaječníků, ale podle posledních studií jsou mutace spíše prediktorem horšího přežití pacientek s karcinomem prsu než zvýšeného rizika. Nosičství mutací v genu *RAD50* je v naší populaci vzácné, v čínské populaci je frekvence tří nejčastějších mutací zastoupena v 0,18 % [37]. Jedná se o vzácné mutace a vzhledem k zatím ne zcela jasné asociaci se zvýšeným rizikem rozvoje nádorů není nutné v případě nálezu mutace provádět další prediktivní vyšetření v rodině. Rizika pro pokrevní příbuzné a sledování doporučit dle empirického rizika vyplývajícího z RA, riziko onemocnění NBS-like syndromem pro budoucí dítě nosiče mutace je zanedbatelné a není důvodem k vyšetření partnera.

MRE11

Gen *MRE11* (OMIM*600814) kóduje další z proteinů MRN komplexu, který se vyznačuje endonukleázovou a 3'k 5' exonukleázovou aktivitou. Bialelické mutace v tomto genu jsou příčinou vzácného AR dědičného onemocnění ataxia telectasia-like disorder 1 (ATLD1,

OMIM*604391), které je klinicky velmi podobné onemocnění ataxia teleangiectasia, ale pacienti nemají teleangiectasia, ale pacienti nemají teleangiectasia. Homozygotní truncační mutace genu *MRE11* byly popsány také u AR onemocnění nephronophthisis-related ciliopathies (NPHP-RC), které patří mezi AR dědičné poruchy řasinek s multisystémovým postižením ledvin, sítnice, jater a mozečku [38]. Mutace v tomto genu jsou ještě vzácnější než v genu *RAD50*, v naší studii jsme tuto mutaci prokázali pouze u jedné pacientky. Jedná se o vzácné mutace a vzhledem k zatím ne zcela jasné asociaci se zvýšeným rizikem rozvoje nádorů není nutné provádět další prediktivní vyšetření v rodině nebo vyšetření partnera, podobně jako v případě mutace genu *RAD50*.

LIG4

Gen *LIG4* (OMIM*601837) kóduje DNA ligázu *LIG4*, která je nezbytná pro rekombinaci a opravu DSB pomocí nehomologního spojování konců vláken DNA. Bialelické mutace v genu *LIG4* způsobují vzácné AR onemocnění *LIG4* syndrom (OMIM*606593), který klinicky upomíná NBS. Na světě bylo popsáno jen několik pacientů s tímto syndromem, mutace tohoto genu jsou v naší populaci vzácné. Dle některých studií se mohou polymorfizmy genu *LIG4* podílet na multifaktoriálním „risk skóre“ rozvoje karcinomu prsu pravděpodobně z důvodu ovlivnění DNA reparace [39]. Vzhledem k uvedenému není v současnosti nutné provádět další prediktivní vyšetření v rodině nebo vyšetření partnera.

MUTYH

Gen *MUTYH* (*MYH*; OMIM*604933) kóduje enzym *MYH* glykosylázu, která se podílí na odstraňování chyb replikace DNA při přípravě k dělení buněk. Bialelické zárodečné mutace v genu *MUTYH* způsobují AR dědičnou polypózu střev (*MUTYH*-asociovaná polypóza, MAP, OMIM*608456) charakterizovanou mnohočetnými střevními polypy, s průměrným věkem diagnózy kolem 55 let (počet polypů je celkově menší než u FAP, pohybuje se od 5 do několika set). Pacienti s MAP mají zvýšené riziko rozvoje kolorektálního karcinomu a také polypózu horního gastrointestinálního traktu

(tubulární nebo tubulovilózní adenomy) [40]. Frekvence přenašečů mutace *MUTYH* genu je v evropské populaci odhadována na 1/80 (1–1,5 %), ale popsané mutace vykazují významnou populační specifitu. V severozápadní Evropě převažují dvě mutace – c.536A>G (p.Tyr179Cys, rs34612342, dříve označovaná jako Y165C) v exonu 7 a c.1187G>A (p.Gly396Asp, rs36053993, dříve G382D) v exonu 13, které tvoří až 80 % všech reportovaných mutací *MUTYH* genu, zatímco v asijské populaci nebyly tyto mutace zatím popsány [41].

U heterozygotů patogenní mutace *MUTYH* genu je popsáno asi 2krát zvýšené riziko rozvoje kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) od 45 let (OR 1,5–2,1), které odpovídá riziku CRC u prvostupňových příbuzných pacienta se sporadickým časným CRC [41]. Některé studie uvádějí také 2krát zvýšené riziko karcinomu prsu, především ve specifických populacích (židovská, holandská) [42], v italské populaci dokonce i u mužů [43]. Mírně zvýšená nad běžné populační riziko jsou i rizika rozvoje dalších nádorových onemocnění (dělohy, žaludku, jater), sumárně jsou však tato rizika stále spíše nízká, bez speciálních doporučení stran preventivního sledování [44].

Pro nosiče mutace hodnotíme riziko CRC a doporučujeme sledování jako pokrevním příbuzným pacienta se sporadickým CRC ve věku do 45 let, tj. empirické riziko CRC je 5krát zvýšené nad populační riziko, které je v ČR 3,13 % pro ženy a 6,44 % pro muže. Pro ženy platí doporučení jako u žen se středně zvýšeným rizikem karcinomu prsu, event. vyšším, pokud tomu bude odpovídat empirické riziko vyplývajícího z rodinné anamnézy (viz Clausovy tabulky k odhadu empirického rizika na www.linkos.cz). Doporučené schéma sledování u nosičů mutace genu *MUTYH*:

- koloskopické vyšetření ve 2–5letých intervalech od 45 let (5letý interval v případě normálního nálezu v tlustém střevě, při nálezu benigních změn každé 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změny), u pozitivní rodinné anamnézy je vhodné začít se sledová-

ním o 5–10 let dříve před nejčasnějším výskytem nádoru v rodině;

- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně (mezi koloskopiemi), při makroskopickém výskytu krve ve stolici koloskopie okamžitě, test na okultní krvácení neprovádět;
- další vyšetření s přihlédnutím k případným jiným onkologickým onemocněním v rodině.

Pro ženy dále vhodné:

- samovyšetření prsů každý měsíc;
- klinické vyšetření 1krát ročně;
- ultrazvukové vyšetření prsu nebo mamografie 1krát ročně (metodu určí radiodiagnostik podle charakteru prsní žlázy) od 40 let, u pozitivní rodinné anamnézy o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině;
- gynekologické vyšetření 1krát ročně vč. transvaginálního ultrazvuku.

Pro muže platí dále populační screening karcinomu prostaty.

Doporučujeme prediktivní vyšetření pokrevních příbuzných a pro nosiče mutace pak nastavení vhodné onkologické prevence a v případě plánování reprodukce vyšetření genu *MUTYH* u jejich partnerů k prevenci MAP v rodině. Za dostatečné lze považovat vyšetření partnerů na výše uvedené dvě nejčastější mutace *MUTYH* genu, neboť reziduální riziko přenašečství *MUTYH* mutace u partnera z evropské populace bude při negativním výsledku vyšetření nevýznamné.

ATM

Gen *ATM* (OMIM* 607585) kóduje protein, který je umístěn primárně v jádře buněk, kde pomáhá řídit rychlost růstu a dělení buněk. Hraje také důležitou roli v normálním vývoji a aktivitě několika tělesných systémů, vč. nervového a imunitního systému, kde pomáhá rozpoznávat vlákna DNA poškozená jak chemickými látkami, tak zářením. Bialelické zárodečné mutace v genu *ATM* způsobují onemocnění ataxia teleangiectasia (AT). Klinickému obrazu dominují neurologické příznaky (cerebelární ataxie s rozvojem již v době, kdy dítě začíná chodit) a teleangiectázie bulbů a v oblastech exponovaných slunečnímu záření (přítomné kolem 7. roku věku).

Pacienti mají defekt buněčné i protilátkové imunity a jsou infertilní. Dvě třetiny pacientů mají zvýšenou hladinu sérového alfa-fetoproteinu. Až 30 % pacientů s AT onemocní nádorem, nejčastěji se jedná o leukemie a lymfomy, v dospělosti je riziko rozvoje i jiných nádorů (např. žaludku, meduloblastomu, gliomu). V rámci léčby je u pacientů s AT nutné vyvarovat se zvýšené radiační zátěže, nelze používat konvenční dávky radioterapie ani radiomimetické chemoterapie. Frekvence přenašečů mutace *ATM* genu je odhadována v populaci až na 1 % a popsány jsou populačně specifické mutace (např. u Amišů nebo na Sardinii) [45]. Nosičky mutace *ATM* genu mají až 3–5krát zvýšené riziko karcinomu prsu (celoživotní kumulativní riziko je cca 38 %, celkově se pohybuje dle studií mezi 17–52 %) a měly by být sledovány od 40 let dle doporučení pro ženy s vysokým rizikem karcinomu prsu vč. každoroční magnetické rezonance prsou. Riziko rozvoje karcinomu prsu se zdá být závislé na typu mutace *ATM* genu, například missence mutace c.7271T>G (p.Val2424Gly, rs28904921) je díky dominantně negativnímu vlivu na funkci proteinu spojena až s 69% rizikem karcinomu prsu, tedy mnohem vyšším, než je udáváno u jiných trunkačních mutací [46]. Dle NCCN není u nosiček *ATM* mutace jasně prokázán benefit z provedení preventivní bilaterální mastektomie ke snížení rizika, ale na základě nálezu nebo rodinné anamnézy lze tento výkon i u těchto pacientek doporučit. Ačkoli je některými studii uváděno i mírně zvýšené riziko karcinomu vaječníků, není důvodem k preventivní operaci. Dle NCCN studie WECAR prokázala zvýšené riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu po expozici radiaci u nosiček *ATM* mutace, ale jiná metaanalýza neprokázala kontraindikaci radiační terapie standardními dávkami záření, v současnosti tedy dle NCCN neexistují jednoznačné důkazy proti radiační terapii pacientek – nosiček *ATM* mutace, ale je vhodné k tomuto riziku v rámci léčby pacientky přihlídnout. Některé studie popisují asi 2–3krát vyšší riziko rozvoje i dalších nádorů, především gastrointestinálního traktu (karcinom slinivky, jícnu, žaludku a kolorekta), prostaty a lymfob-

lastických malignit, ale jasné schéma doporučeného sledování literatura neuvádí [45]. U nosičů mutace je popsána vyšší mortalita nejen z důvodu rizika rozvoje nádorů, ale i rizika rozvoje ischemické choroby srdeční [46].

Pro nosičky mutace *ATM* platí doporučení jako pro ženy s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu:

- samovyšetření prsů každý měsíc;
- klinické vyšetření 1krát ročně;
- harmonogram vyšetření prsů od 40 let (u pozitivní rodinné anamnézy o 10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt nádoru v rodině) – střídat po půlročních intervalech ultrazvuk a magnetickou rezonanci, event. mamografii – vhodné individuálně posuzovat, zhodnotí radiodiagnostik podle typu žlázy, po profylaktické bilaterální mastektomii roční kontroly prsů vhodnou zobrazovací metodou;
- gynekologické vyšetření 2krát ročně vč. transvaginálního ultrazvuku.

Pro muže je vhodný populační screening karcinomu prostaty, ale s časnějším začátkem od 45 let. Dále pro muže i ženy doporučujeme:

- koloskopické vyšetření ve 3–5letých intervalech od 45 let (5letý interval v případě normálního nálezu v tlustém střevě, při nálezu benigních změn každé 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změny), u pozitivní rodinné anamnézy je vhodné začít se sledováním o 5–10 let dříve před nejčasnějším výskytem nádoru v rodině;
- test na okultní krvácení do stolice 1krát ročně (mezi koloskopiemi);
- další vyšetření s přihlédnutím k případným onkologickým onemocněním v rodině, vhodný ultrazvuk břišních orgánů každoročně od 30 let;
- ochranu před ionizujícím zářením – pokud možno eliminovat či snížit frekvenci rentgenového vyšetření nebo terapie a vyvarovat se nadměrného slunění (UV záření).

Doporučujeme prediktivní vyšetření pokrevních příbuzných a pro nosiče mutace pak nastavení vhodné onkologické prevence a v případě plánování reprodukce vyšetření celého genu *ATM* u partnerů heterozygotů k prevenci AT u jejich dětí.

BLM

Gen *BLM* (*RECQL3*; OMIM*604610) kóduje protein z rodiny RecQ helikáz. Tyto enzymy uvolňují obě vlákna molekuly DNA, což je nezbytné pro několik procesů v buněčném jádru, vč. replikace DNA při přípravě buněčného dělení a opravy poškozené DNA. Helikázy RecQ pomáhají udržovat strukturu a integritu DNA, proto jsou někdy označovány jako tzv. „správci genomu“. Bialelické zárodečné mutace v genu *BLM* způsobují vzácné AR dědičné onemocnění Bloomův syndrom (BS, OMIM* 210900), který se vyznačuje prenatální i postnatální růstovou retardací, mikrocefalií, typickými kožními příznaky (teleangiektázie, hypo- a hyperpigmentace), opakovanými infekty z důvodu defektu imunity, předčasným stárnutím a zvýšeným rizikem vzniku různých typů nádorů – v dětství lymfoidních malignit (leukemie, Hodgkinův lymfom) a Wilmsova tumoru a v dospělosti malignitami gastrointestinálního traktu (jícnu, tlustého střeva) a ledvin. Muži s BS jsou často neplodní a u žen s BS se rozvíjí menopauza již po 30. roce. Pacienti s BS jsou fotosenzitivní, tj. mají zvýšenou citlivost na sluneční záření (typický erytém v obličeji po oslunění) [47]. Frekvence přenašečů mutací *BLM* genu se odhaduje na 1/1 800, s významně vyšším výskytem až 1/100 v aškenázské židovské populaci [48]. Ve slovanské populaci je nejčastější mutace c.1642C>T (p. Gln548Ter, rs200389141). Heterozygotní nosičství této mutace je v literatuře spojováno se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu (asi dvojnásobně oproti populačnímu riziku), event. dalších nádorů (karcinomu kolorekta a ovaria) [49]. Konkrétní plán sledování pro nosiče mutace *BLM* genu literatura neuvádí. Pro ženy platí doporučení jako u žen se středně zvýšeným rizikem karcinomu prsu, event. vyšším, pokud tomu bude odpovídat empirické riziko vyplývající z rodinné anamnézy.

WRN

WRN gen (*RECQL2*; OMIM*604611) kóduje multifunkční jaderný protein z rodiny RecQ helikáz s exonukleázovou a helikázovou aktivitou a patří (podobně jako *BLM*) mezi geny, které kódují protein z rodiny RecQ helikáz. Bialelické mutace způsobují AR dědičný Wernerův

Tab. 2. Geny pro autozomálně recesivní dědičné syndromy, frekvence heterozygotů v populaci, riziko nádorů u heterozygotů a dispenzarizace, predikce v rodině a vyšetření partnera.

Gen	Frekvence heterozygotů (populace)	Riziko nádorů	Dispenzarizace	Predikce v rodině	Vyšetření partnera a rozsah vyšetření (celý gen nebo nejčastější mutace)
<i>NBN</i>	1/140–1/200 (slovanská)	ca prsu, ca prostaty, lymfomy	mutace c.657del5 střední, riziko ca prsu, ochrana před ionizujícím zářením	ano	ano (3 mutace)
<i>RAD50</i>	vzácné (1/550 čínská)	nepopsáno	dle RA	ne	ne
<i>MRE11</i>	vzácné	nepopsáno	dle RA	ne	ne
<i>LIG4</i>	vzácné	multirisk skóre ca prsu	dle RA	ne	ne
<i>MUTYH</i>	1/70–1/100	CRC, ca prsu	10% riziko CRC, střední riziko ca prsu	ano	ano (2 mutace)
<i>ATM</i>	1/100	ca prsu u žen, ca GIT (pankreas jícen, žludek, kolorektum), ca prostaty, leukemie	vysoké riziko ca prsu u žen (průměr 38 %), 2–3× vyšší riziko ca GIT a prostaty, ochrana před ionizujícím zářením	ano	ano (celý gen)
<i>BLM</i>	1/1 800 (1/100 aškenázská židovská)	ca prsu	střední riziko ca prsu	ano	ano (1 mutace slovanská populace, celý gen aškenázské židovské populace)
<i>WRN</i>	1/300–1/500 (1/140 Itálie, Sardinie, Japonsko)	ca prsu	střední riziko ca prsu, ochrana kůže před ionizujícím zářením a sluněním	ano	ano (1 mutace, u japonské populace 2 mutace)
<i>SBDS</i>	1/250 (10 % mutací vznik <i>de novo</i>)	aplastická anémie (risk faktor)?	dle RA	ano	ano (2 mutace)
<i>ERCC2</i>	< 1/3 300	nepopsáno	dle RA, kontrola kůže 1× ročně, ochrana před ultrafialovým zářením, nekuřáctví	ne	ne

ca – karcinom, CRC – kolorektální karcinom, GIT – gastrointestinální trakt, RA – rodinná anamnéza

syndrom (WS; OMIM* 277700), jehož klinické projevy předčasného stárnutí (katarakta, subkutánní kalcifikace, poruchy kožního pigmentu a vředy, předčasné šedivění a plešatost, předčasná arterioskleróza, předčasná menopauza, poruchy cyklu a neplodnost) se manifestují od puberty. U pacientů je významně zvýšené riziko rozvoje nádorů kůže (melanom, bazocelulární karcinom), mezenchymálních nádorů (liposarkom, fibrosarkom) a leukemie [50]. Frekvence přenašečů v populaci je odhadována na 1/300–500, v Japonsku, na Sardinii a v Itálii je WS častější, s frekvencí nosičů 1/150. Nejčastěji je v japonské populaci detekována splicing mutace c.3139-1G>C (rs113993961), u pacientů nejaponské populace mutace c.1105C>T (p.Arg369Ter, rs17847577), která je současně druhou nejčastější mutací v japonské populaci, proto se předpokládá, že jde o „mutační hotspot“ napříč všemi

etnickými skupinami [51]. U heterozygotních nosiček mutací a variant v genu *WRN* byla v několika studiích popsána asociace se zvýšeným rizikem rozvoje karcinomu prsu [52,53]. Za současného stavu poznání považujeme mutaci genu *WRN* za variantu s mírnou až střední penetrancí ve vztahu ke karcinomu prsu a pro pacientky doporučujeme sledování jako u žen se středně zvýšeným celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu, event. vyšším, pokud tomu bude odpovídat empirické riziko vyplývající z rodinné anamnézy. Lze doporučit ochranu kůže před ionizujícím zářením a nadměrným sluněním (UV záření).

SBDS

SBDS gen (OMIM*607444) kóduje *SBDS* protein, jehož funkce není zatím přesně známa, dle studií má význam pro zpracování RNA a tvorbu ribozomů. Bialelické mutace způsobují AR dědičný Shwachman-

-Diamond syndrom (SDS; OMIM*260400), který se manifestuje chronickou leukopenií, poruchou zevně sekretorické funkce pankreatu, anomáliemi skeletu a dysfunkcí kostní dřene vč. zvýšeného rizika rozvoje myelodysplastického syndromu / akutní myeloidní leukemie. Neutropenie se manifestuje často již v kojeneckém věku. U části pacientů se rozvíjí selhání kostní dřene. Popisovány jsou také metafyzární dysostózy, anomálie žeber a hrudního koše, osteoporóza, neprospívání, porucha růstu. Frekvence přenašečů mutací *SBDS* v populaci je odhadována na 1/224 [54]. Nejčastěji detekovanými mutacemi u pacientů jsou c.258+2T>C(rs113993993) a c.183_184delinsCT (p.Lys62Ter, rs120074160) [55]. Byla popsána i komplexní alela c.[183_184delinsCT; 258+2T>C], která vzniká konverzí genu *SBDS* s jeho pseudogenem *SBDSP*, proto je nutné u pacienta s těmito mutacemi provést vyšetření rodičů k určení pozice mutací

trans/cis. Ačkoli podle některých studií heterozygoti s jednou patogenní alelou *SBDS* mohou mít vyšší než průměrné riziko pro aplastickou anémii [56], tak dle jiných studií aplastická anémie nebyla pozorována u nosičů mutace z více než 200 rodin se SDS v Severní Americe a frekvence heterozygotní mutace byla stejná u pacientů s akutní myeloidní leukémií jako u zdravých kontrol [57]. Prediktivní vyšetření příbuzných doporučujeme z důvodu prevence SDS v rodině, ale při genetické konzultaci je nutné zdůraznit, že i když se jedná o AR dědičné onemocnění, tak v 10 % případů postižený jedinec nese jednu patogenní mutaci od rodiče a druhá vznikla *de novo* [58]. V případě plánování rodiny doporučujeme vyšetření partnera na výše uvedené dvě nejčastější mutace *SBDS* genu.

ERCC2

Gen *ERCC2* (OMIM* 126340) kóduje XPD protein, který je podjednotkou skupiny proteinů TFIIH komplexu, jehož hlavní funkcí je genová exprese a reparace poškozené DNA vlivem UV záření, ale i radiací, chemickými látkami a volnými radikály. Bialelické mutace v genu *ERCC2* způsobují vzácná AR dědičná onemocnění, Xeroderma pigmentosum, skupina D (XP typ D, OMIM*278730) a fotosenzitivní trichothiodystrofií 1 (OMIM*601675), ale popisovány jsou také kombinované klinické projevy XP s trichothiodystrofií (XP/TTD komplex) nebo s Cockaynovým syndromem (XP/CS komplex). Tato onemocnění jsou charakterizována hypersenzitivitou k UV záření s kožními a neurologickými projevy. Pacienti s XP mají kožní změny v oblastech exponovaných slunečnímu záření a rozvíjejí mnohočetné kožní malignity (bazocelulární a squamózní karcinomy, melanomy) s průměrným věkem manifestace prvního nádoru v 8 letech a zvýšené je riziko i dalších nádorů (melanomu oka, karcinomu jazyka, plic, žaludku, nádorů mozku a leukemie). Buňky pacientů s XP jsou hypersenzitivní i k mutagenům typu benzopyrenů obsažených v cigaretovém kouři, proto by pacienti měli být chráněni před pasivním kouřením. Na světě bylo popsáno jen několik pacientů s těmito syndromy. Mutace genu *ERCC2* jsou v naší populaci vzácné, frekvence nosičů mutací ve všech genech asociovaných s XP (*XPA*, *ERCC3*, *XPC*, *ERCC4*, *ERCC5*) se odha-

duje na 1/330 [59]. Heterozygotní mutace genu *ERCC2* byly prokázány ve skupině pacientů s HBOC, vč. českých pacientů, nicméně také u kontrolní populace [60]. Asociace mutací *ERCC2* v heterozygotním stavu s nádorovým onemocněním není zcela jasná a bude v budoucnosti předmětem dalších studií. Za současného stavu poznání se tedy nelze k jejich významu přesněji vyjádřit a ani je pro klinické účely dále v rodině nebo u partnerů nosičů vyšetřovat. Nosičům mutací genu *ERCC2* lze mimo sledování dle empirických rizik doporučit roční kontroly kůže, ochranu proti UV záření (oděv, krémy s vysokým faktorem, brýle s UV filtrem, minimalizovat denní pobyt venku) a nekuřáctví.

Naše závěry a doporučení shrnuje tab. 2.

Závěr

V případě onkogenetického vyšetření pacienta metodou NGS a nálezu mutace nebo suspektně patogenní varianty (class 4) v genu pro některý z AR dědičných nádorových syndromů, i mimo oblast naší indikace, bychom o tomto nálezu měli pacienta informovat a doporučit vhodné preventivní onkologické sledování dle rizika. Současně je nutné řešit i otázku prediktivního testování ostatních členů rodiny. Důležitými aspekty pro rozhodnutí, zda provádět prediktivní vyšetření dále v rodině nebo u partnerů pacienta, jsou jednak rizika nádorových onemocnění u heterozygotů mutace příslušného genu a jednak výše rizika onemocnění AR dědičným syndromem pro potomky, které se odvíjí od frekvence nosičů mutace příslušného genu v populaci. Prediktivní vyšetření členů rodiny na přítomnost mutace příslušného genu je proto vhodné nabídnout tam, kde je u nosičů heterozygotní mutace zvýšené riziko nádorových onemocnění a výsledek tohoto vyšetření ovlivní preventivní péči o tyto pacienty (preventivní sledování, operace). Pokud u heterozygotů určitého genu není zatím jasná asociace s nádory a je teprve předmětem dalšího zkoumání, není nyní přínosné prediktivní vyšetření v rodině dále provádět. V případě nálezu mutace u osob plánujících reprodukci je vhodné vyšetřit i jejich partnera, ale doporučení a rozsah tohoto vyšetření závisí na frekvenci he-

terozygotů v populaci partnera a zda se v daném genu vyskytují určité specifické mutace ve vysoké frekvenci, či nikoli. Vyšetření partnera tedy může zahrnovat celý gen (např. geny *FANCA*, *ATM*) nebo jen nejčastější mutace daného genu (např. geny *NBN*, *SBDS*, *MUTYH* apod.), neboť reziduální riziko nosičství mutace a riziko AR syndromu pro budoucí dítě po vyloučení těchto nejčastějších mutací u partnera bude velmi významně snížené až zanedbatelné. U partnerů –nosičů mutace genu *BRCA1* – toto není obecně nabízeno i z důvodu převážně letálního efektu bialelické mutace genu *BRCA1*. V případě konsanguinity mezi partnery doporučujeme vyšetření partnera cíleně jen na zjištěnou mutaci příslušného genu, i u genů s nízkou frekvencí heterozygotů v populaci.

V souvislosti s přibývajícím znalostmi o daných genech a mutacích v rámci budoucího poznání a na základě výsledků dalšího zkoumání bude nutné námi uvedená doporučení a návrhy dále revidovat a zpřesňovat. V současné éře exomového a genomového sekvenování lze očekávat nové poznatky nejen k stávajícím, ale i dalším, dosud neprozkoumaným genům, kde bude také potřeba sjednotit postupy v rámci reportování nálezů a doporučení ke sledování a dalšímu testování v rodině pacienta.

Literatura

1. Rahman N. Mainstreaming genetic testing of cancer predisposition genes. *Clin Med* 2014; 14(4): 436–439. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-436.
2. Soukupova J, Zemankova P, Lhotova K et al. Validation of CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One* 2018; 13(4): e0195761. doi: 10.1371/journal.pone.0195761.
3. MRC-Holland. [online]. Available from: <https://www.mlpa.com>.
4. ONCOCNV: Detection of copy number changes in deep sequencing data. [online]. Available from: <http://boeva-lab.com/ONCOCNV>.
5. CNVkit 0.9.6. [online]. Available from: <https://pypi.org/project/CNVkit/>.
6. 3. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
7. 4. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015; 26(10): 2057–2065. doi: 10.1093/annonc/mdv278.
8. 5. Nykamp K, Anderson M, Powers M et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant

- classification criteria. *Genet Med* 2017; 19(10): 1105–1117. doi: 10.1038/gim.2017.37.
9. Informace pro poskytovatele hrazených služeb – laboratoř lékařské genetiky a sdílené odbornosti pro rok 2018. [online]. Dostupné na: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/informace-pro-poskytovatele-hrazenych-sluzeb-laborator-lekarske-genetiky-a-sdilene-odbornosti-pro-rok-2018>.
10. Pohlreich P, Kleibl Z, Kleiblová P et al. Klinický význam analýz genů středního rizika pro hodnocení rizika vzniku karcinomu prsu a dalších nádorů v České republice. *Klin Onkol* 2012; 25(Suppl): S59–S66. doi: 10.14735/amko20121559.
11. Fanconi anemia. [online]. Dostupné z: https://www.omim.org/search/?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=FANCONI+ANEMIA.
12. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia. *GeneReviews*® 2018. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>.
13. Švojrj K, Sumerauer D, Puchmajerová A et al. Fanconi anemia with biallelic FANCD1/BRCA2 mutations – case report of a family with three affected children. *Eur J Med Genet* 2016; 59(3): 152–157. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.013.
14. Puchmajerová A, Švojrj K, Novotná D et al. Fanconi Anemia, Complementation Group D1 Caused by Biallelic Mutations of BRCA2 Gene – Case Report. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 1): S89–S92. doi: 10.14735/amko2016S89.
15. Freire BL, Homma TK, Funari MF et al. Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients. *Eur J Med Genet* 2018; 61(3): 130–133. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.11.003.
16. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov* 2014; 5(2): 135–142. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1156.
17. Foretová L, Navrátilová M, Svoboda M et al. Doporučení pro sledování žen se vzácnějšími genetickými příčinami nádorů prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2019; 32 (Suppl 2): 2S6–2S13. doi: 10.14735/amko2019S6.
18. NCCN Guidelines 2019. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. [online]. Available from: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf.
19. Ramus SJ, Song H, Dicks E et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(11). doi: 10.1093/jnci/djv214.
20. Eoh KJ, Kim JE, Park HS et al. Detection of germline mutations in patients with epithelial ovarian cancer using multi-gene panels: beyond BRCA1/2. *Cancer Res Treat* 2018; 50(3): 917–925. doi: 10.4143/crt.2017.220.
21. Easton DF, Lesueur F, Decker B et al. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J Med Genet* 2016; 53(5): 298–309. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103529.
22. Lu HM, Li S, Black MH et al. Association of breast and ovarian cancers with predisposition genes identified by large-scale sequencing. *JAMA Oncol* 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.
23. Sato K et al. Mutation status of RAD51C, PALB2 and BRIP1 in 100 Japanese familial breast cancer cases without BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Sci* 2017; 108(11): 2287–2294. doi: 10.1111/cas.13350.
24. Shimelis H, LaDuca H, Hu C et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *J Natl Cancer Inst* 2018. doi: 10.1093/jnci/djy106.
25. Piffer A, Luporsi E, Mathelin C. PALB2, a major susceptibility gene for breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46(10–11): 701–705. doi: 10.1016/j.gofs.2018.08.006.
26. Litim N, Labrie Y, Desjardins S et al. Polymorphic variations in the FANCA gene in high-risk non-BRCA1/2 breast cancer individuals from the French Canadian population. *Mol Oncol* 2013; 7(1): 85–100. doi: 10.1016/j.molonc.2012.08.002.
27. Thompson ER, Doyle MA, Ryland GL et al. Exome sequencing identifies rare deleterious mutations in DNA repair genes FANCC and BLM as potential breast cancer susceptibility alleles. *PLoS Genet* 2012; 8(9): e1002894. doi: 10.1371/journal.pgen.1002894.
28. Kiiski JI, Peltari LM, Khan S. Exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for triple-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(42): 15172–15177. doi: 10.1073/pnas.1407909111.
29. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH et al. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003; 63(10): 2585–2588.
30. Seguí N, Mina LB, Lázaro C. Germline mutations in FAN1 cause hereditary colorectal cancer by impairing DNA repair. *Gastroenterology* 2015; 149(3): 563–566. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.056.
31. Seemanova E, Varon R, Vejvalka J et al. The Slavic NBN Founder Mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS One* 2016; 11(12): e0167984. doi: 10.1371/journal.pone.0167984.
32. Maurer MH, Hoffmann K, Sperling K et al. High prevalence of the NBN gene mutation c.657-661del5 in Southeast Germany. *J Appl Genet* 2010; 51(2): 211–214.
33. Gao P, Ma N, Li M et al. Functional variants in NBS1 and cancer risk: evidence from meta-analysis of 60 publications with 111 individual studies. *Mutagenesis* 2013; 28(6): 683–697. doi: 10.1093/mutage/get048.
34. Mateju M, Kleiblova P, Kleibl Z et al. Germline mutations 657del5 and 643C>T (R215W) in NBN are not likely to be associated with increased risk of breast cancer in Czech women. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 809–811. doi: 10.1007/s10549-012-2049-x.
35. di Masi A, Viganotti M, Polticelli F et al. The R215W mutation in NBS1 impairs gamma H2AX binding and affects DNA repair: molecular bases for the severe phenotype of 657del5/R215W Nijmegen breakage syndrome patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369(3): 835–840. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.129.
36. Zhang Y, Zhou J, Lim CU. The role of NBS1 in DNA double strand break repair, telomere stability, and cell cycle checkpoint control. *Cell Res* 2006; 16(1): 45–54. doi: 10.1038/sj.cr.7310007.
37. Fan C, Zhang J, Ouyang T et al. RAD50 germline mutations are associated with poor survival in BRCA1/2-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2018; 143(8): 1935–1942. doi: 10.1002/ijc.31579.
38. Hildebrandt F. Exome resequencing identifies novel NPHP genes, implicating DNA damage response signaling in the pathogenesis of ciliopathies. *Cilia* 2012; 1 (Suppl 1) O2. doi: 10.1186/2046-2530-1-S1-O2.
39. Xie S, Shan XF, Shang K et al. Relevance of LIG4 gene polymorphisms with cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 6630. doi: 10.1038/srep06630.
40. Plevová P, Štekrova J, Kohoutova M et al. Familiární adenomatózní poly póza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S16–S19.
41. Aretz S, Genuardi M, Hes FJ et al. Clinical utility gene card for: MUTYH-associated polyposis (MAP), autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis, multiple colorectal adenomas, multiple adenomatous polyps (MAP) – update 2012. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(1). doi: 10.1038/ejhg.2012.163.
42. Rennert G, Lejbkowitz F, Cohen I et al. MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk. *Cancer* 2012; 118(8): 1989–1993. doi: 10.1002/cncr.26506.
43. Rizzolo P, Silvestri V, Bucalo A et al. Contribution of MUTYH variants to male breast cancer risk: results from a multicenter study in Italy. *Front Oncol* 2018; 8: 583. doi: 10.3389/fonc.2018.00583.
44. Win AK, Reece JC, Dowty JG. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer* 2016; 139(7): 1557–1563. doi: 10.1002/ijc.30197.
45. Gatti R, Perlman S. Ataxia-telangiectasia. *GeneReviews* 2016. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468>.
46. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes C M et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet* 2016; 90(2): 105–117. doi: 10.1111/cge.12710.
47. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol* 2017; 8(1): 4–23. doi: 10.1159/000452082.
48. Fu W, Ligabue A, Rogers KJ et al. Human RECQ4 helicase pathogenic variants, population variation and „missing” diseases. *Hum Mutat* 2017; 38(2): 193–203. doi: 10.1002/humu.23148.
49. Sokolenko AP, Iyevleva AG, Preobrazhenskaya EV et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the BLM c.1642 C>T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer* 2012; 130(12): 2867–2873. doi: 10.1002/ijc.26342.
50. Oshima J, Martin GM, Hisama FM. Werner Syndrome. *GeneReviews*® 2016. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1514>.
51. Yokote K, Chanprasert S, Lee L. WRN mutation update: mutation spectrum, patient registries, and translational prospects. *Hum Mutat* 2017; 38(1): 7–15. doi: 10.1002/humu.23128.
52. Wang Z, Xu Y, Tang J et al. A polymorphism in Werner syndrome gene is associated with breast cancer susceptibility in Chinese women. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(1): 169–175. doi: 10.1007/s10549-009-0327-z.
53. Ding SL, Yu JC, Chen ST et al. Genetic variation in the premature aging gene WRN: a case-control study on breast cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(2): 263–269. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0678.
54. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. [online]. Available from: <https://www.orpha.net>.
55. Nelson A, Myers K. Shwachman-Diamond Syndrome. *GeneReviews* 2018. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1756/>.
56. Calado RT, Graf SA, Wilkerson KL et al. Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia. *Blood* 2007; 110(4): 1141–1146. doi: 10.1182/blood-2007-03-080044.
57. Aalbers AM, Calado RT, Young NS et al. Absence of SBDS mutations in sporadic paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2013; 160(4): 559–561. doi: 10.1111/bjh.12134.
58. Baskin B, Steele L, Rommens JM et al. De novo mutations causing shwachman-diamond syndrome and a founder mutation in SBDS in the French Canadian population. *J Invest Genom* 2014. [online]. Available from: <https://medcraveonline.com/JIG/JIG-01-00008.php>.
59. Rump A, Benet-Pages A, Schubert S et al. Identification and functional testing of ercc2 mutations in a multi-national cohort of patients with familial breast- and ovarian cancer. *PLoS Genet* 2016; 12(8): e1006248. doi: 10.1371/journal.pgen.1006248.
60. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum Orphanet. *J Rare Dis* 2011; 6: 70. doi: 10.1186/1750-1172-6-70.