

DĚDIČNÉ FORMY NÁDORŮ LEDVIN – SPEKTRUM PREDISPOZIČNÍCH GENŮ A JEJICH TESTOVÁNÍ

HEREDITARY RENAL CELL CANCER - PREDISPOSITION GENES AND THEIR TESTING

KŘEPELOVÁ A.

ÚSTAV BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY FN V MOTOLE A 2. LF UK V PRAZE

Souhrn

Nádory ledvin jsou podmíněny hereditární predispozicí mnohem vzácněji, než karcinom prsu nebo tlustého střeva. Je známo několik autosomálně dominantně dědičných onemocnění, kde nádor ledviny patří do klinického obrazu, ne však jako hlavní nebo dokonce diagnostický příznak. Mezi významné patří von Hippel-Lindauova choroba podmíněná mutací genu VHL a tuberózní skleróza podmíněná mutacemi genů TSC1 nebo TSC2. Mezi velmi vzácné syndromy patří hereditární papilární karcinom ledviny, jehož příčinou jsou mutace genu MET, hereditární leiomyomatóza/karcinom ledviny, onemocnění způsobené mutacemi genu FH a syndrom Birt-Hogg-Dubé, způsobený mutacemi genu BHD. Genetické testování se rutinně provádí jen u von Hippel-Lindauovy choroby a u tuberózní sklerózy. Některé další kandidátní lokusy byly identifikovány analýzou chromosomových translokací u nemocných s nádory ledvin.

Klíčová slova: karcinom ledviny, von Hippel-Lindauova choroba, tuberózní skleróza

Summary

Hereditary predisposition to renal cancer is less frequent than predisposition to breast or colon cancer. Few autosomal dominant disorders are known where renal cancer is a part of clinical manifestation, but not as a key diagnostic sign. The most important syndromes are von Hippel-Lindau disease caused by mutations in VHL gene and tuberous sclerosis caused by mutations in TSC1 or TSC2 genes. Rare syndromes include hereditary papillary renal cancer, caused by mutations in MET gene, hereditary leiomyomatosis/renal cell cancer, caused by mutations in FH gene, and Birt-Hogg-Dubé syndrome caused by mutations in BHD gene. Genetic testing is routinely performed only in von Hippel-Lindau disease and tuberous sclerosis. Some new candidate loci have been identified by the analysis of breakpoints of chromosomal translocations observed in renal cancer.

Key words: renal cell cancer, von Hippel-Lindau disease, tuberous sclerosis

Nádory ledvin jsou jen vzácně podmíněny hereditární predispozicí, v naprosté většině případů se jedná o sporadické případy v důsledku získaných genetických změn v nádorové tkáni. Podezření na hereditární predispozici u nádoru ledviny vznikne na základě stejných znaků, jako u nádorů jiných lokalizací: 1. nádor vznikl u jedince významně mladšího, než je průměrný věk nemocných v době postižení nádorem stejného typu, často ve věku mladším než 30 let,

2. nádor postihuje obě ledviny, je multifokální, aniž by šlo o metastázy,

3. u nemocného se vyskytly ještě zhoubné nebo nezhoubné nádory jiných orgánů (mnohočetné primární nádory),

4. stejný typ nádoru se vyskytl u příbuzných pacienta.

Dosud neznáme žádný „čistý“ hereditární karcinom ledviny, vždy se jedná o výskyt karcinomu nebo jiného nádoru ledviny v rámci syndromu, u něhož je převažující a diagnostická jiná symptomatologie. Přesto je vhodné na možnost hereditární predispozice u pacienta pomýšlet, aby nezůstala nepoznána zejména u oligosymptomatických pacientů. Příbuzní pacientů s hereditárními formami zhoubných nádorů mají totiž na rozdíl od příbuzných pacienta se sporadickým nádorem až 50% apriorní riziko, že vlohu také zdědili. Přehled dosud známých syndromů spojených s výskytem karcinomu nebo jiného nádoru ledviny uvádí Tabulka 1.

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL)

VHL choroba je autosomálně dominantně dědičná predispozice k hemangioblastomům sítnice, mozečku, míchy, konvenčnímu karcinomu ledviny, feochromocytomu, cystám pan-

kreatu a některých dalších orgánů. Incidence onemocnění je asi 1/36000, penetrance téměř 100% do věku 65 let. V různých studiích se hemangioblastom mozečku manifestoval u 44-72% nemocných, angiom sítnice u 25-60%, karcinom ledviny u 24-45%, hemangioblastom míchy u 13-50% a feochromocytom u 10-20% nemocných. Podle klinických projevů v rodině lze rozlišit u VHL choroby typ I s hemangioblastomy, karcinomem ledviny, cystami a nádory pankreatu, bez feochromocytomu, typ IIA s hemangioblastomy a feochromocytomem, bez karcinomu ledviny, typ IIB, s hemangioblastomy, karcinomem ledviny, cystami a nádory pankreatu i feochromocytomem, a typ IIC - pouze feochromocytom (1).

Jedinou prokázanou příčinou VHL choroby jsou zárodečné mutace genu VHL. Gen VHL leží na chromosomu 3p25, má 3 exony, které kódují polypeptid o 213 aminokyselinách (2). VHL protein se jako součást E3-ubiquitin ligasového komplexu účastní regulace degradace HIF-alfa (Hypoxia inducible factor-alpha) při regulaci odpovědi na hypoxii v buňce a plní ještě další, na HIF-alfa nezávislé funkce (přehled viz (3)). U nemocných s VHL chorobou bylo dosud identifikováno asi 300 různých mutací: bodové mutace vedoucí k záměně aminokyseliny, tvořící nový terminační kodon, mutace sestřihového místa, krátké inserce a delece, u cca 10-15% nemocných také dlouhé částečné nebo úplné delece VHL genu. Mutační analýza VHL genu zahrnuje detekci bodových mutací, krátkých insercí a delecí metodou přímého sekvenování jednotlivých exonů VHL genu, doplněnou o detekci částečných nebo kompletních delecí genu dříve analýzou Southernova blotu, dnes metodou MLPA (Multiplex ligati-

on-dependent probe amplification (4). V ČR se DNA analýza VHL genu provádí v Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol v Praze. Úspěšnost mutační analýzy se v případech rodinného výskytu choroby blíží 100%, u sporadických případů je nižší. V našem souboru nemocných z České a Slovenské republiky byla úspěšnost detekce mutace 19/21 (90%) u pacientů s VHL chorobou a pozitivní rodinnou anamnézou a 7/27 (26%) u sporadických případů VHL choroby nebo nemocných se sporadickým hemangioblastomem (Křepelová A., nepublikováno). Klinický typ VHL poměrně dobře koreluje s typem mutace VHL genu v rodině. Z pohledu rizika karcinomu ledviny je významné, že některé mutace VHL genu velmi pravděpodobně ke karcinomu ledviny nepredisponují.

VHL choroba patří ke skupině chorob s predispozicí k zhoubným nádorům, kde se DNA analýza stala součástí klinické praxe. U nemocných s VHL chorobou se provádí konfirmační DNA diagnostika a u příbuzných v riziku onemocnění se provádí prediktivní DNA testování. Všeobecně je akceptováno, že riziko VHL choroby může být i indikací k prenatalní diagnostice, pokud si ji žena přeje. Nedílnou součástí genetického testování je genetická konzultace, poskytnutá klinickým genetikem. DNA analýza se provádí pouze s písemným informovaným souhlasem pacienta, u dětí pak se souhlasem zákonného zástupce. Vysoké riziko manifestace hemangioblastomů, feochromocytomu a karcinomu ledviny je podkladem pro doporučené dlouhodobé klinické sledování nemocných a dosud asymptomatických nosičů mutace VHL genu již od dětství.

Tuberózní skleróza (TSC)

Tuberózní skleróza je autosomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované tvorbou hamartomů v mnoha orgánech – v kůži, srdci, ledvinách, mozku, tvorbou rhabdomyomů v srdci a angiomyolipomů v ledvinách. Často je asociována s autismem nebo epilepsií. Většina nádorů u tuberózní sklerózy je benigních, vyskytují se však i obrovskobuněčné astrocytomy a karcinomy ledviny. Incidence je asi 1/11 000 narozených. Penetrance TSC je asi 95%, přičemž 65-85% případů je projevem mutace *de novo*. TSC je lokusově heterogenní, molekulární příčinou TSC jsou mutace v genech TSC1 nebo TSC2. Gen TSC1 leží na chromosomu 9q34, má 23 exonů a kóduje protein hamartin. Gen TSC2 leží na chromosomu 16p13.3, má 41 exonů a kóduje protein tuberin. Většina mutací TSC1 a TSC2 genu vede k syntéze abnormálního zkráceného proteinu. Podle současné představy tvoří proteiny TSC1 a TSC2 (hamartin a tuberin) komplex, který integruje podněty z buněčného cyklu (prostřednictvím CDK1), informace o energetickém stavu buňky (prostřednictvím AMPK) a signály růstových faktorů (prostřednictvím RSK1, Akt a MK2) a rozhoduje o následné proliferaci a diferenciaci (prostřednictvím mTOR a B-Raf kinasy). Renální symptomatologie u TSC je velmi pestrá a manifestuje se už u malých dětí (Přehled viz (5)). Nejčastěji (asi v 75%) se tvoří bilaterální a mnohočetné benigní angiomyolipomy, které mohou být příčinou život ohrožujícího krvácení. Méně časté (u 17% nemocných) jsou cysty ledvin, které mohou být mnohočetné, podobně jako u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin, ADPKD. Karcinomy ledviny u TSC jsou velmi heterogenní, mohou být konvenční, papilární i chromofobní, byly pozorovány i onkocyto- my (6, 7). Karcinomy ledvin se u pacientů s TSC manifestují průměrně v 28 letech a postihují méně než 5% nemocných. TSC patří ke skupině chorob s predispozicí k zhoubným nádorům, kde je DNA analýza možná, vzhledem k poměrně složitosti však není běžná. V ČR se provádí v Ústavu lékařské genetiky a fetální medicíny ve FN v Olomouci (RNDr. Vrtěl). U nemocných s TSC lze provést konfirmační, prediktivní i prenatalní DNA diagnostiku. Stejně jako u jiných geneticky podmíněných chorob je nedílnou součástí genetického testování genetická konzultace, poskytnutá klinickým genetikem. DNA analýza se provádí pouze s písemným informovaným souhlasem pacienta, resp. se souhlasem zákonného zástupce v případě vyšetření dítěte.

Hereditární papilární karcinom ledviny (HPRC)

Hereditární papilární karcinom ledviny je vzácná autosomálně dominantně dědičná predispozice k bilaterálním a multifokálním papilárním karcinomům ledviny u nosičů zárodečné mutace genu MET. Gen MET leží na chromosomu 7q31, kóduje transmembránový receptor s tyrosinkinasovou aktivitou, HGFR (hepatocyte growth factor receptor). Funkčně patří mezi protoonkogeny, v patogenese karcinomu ledviny se uplatňují aktivační (gain-of-function) mutace MET genu, nebo zvýšení počtu jeho kopií při trisomii chromosomu 7 nebo duplikaci MET genu v nádoru (8-10). Rutinní analýza MET genu pro diagnostické účely není zavedena.

Syndrom hereditární leiomyomatózy a karcinomu ledviny (HLRCC)

Syndrom hereditární leiomyomatózy a karcinomu ledviny je vzácná autosomálně dominantně dědičná predispozice k tvorbě mnohočetných kožních a děložních leiomyomů, leiomyosarkomu dělohy a papilárního karcinomu ledviny (11, 12). Příčinou onemocnění jsou mutace genu FH, který kóduje fumarát hydratasy; gen leží na chromosomu 1q42.3-q43, má 10 exonů. Některé mutace genu FH způsobují také vzácný autosomálně recesivní deficit fumarát hydratasy, přičemž spektrum mutací detegovaných u deficitu fumarát hydratasy se liší od mutací nalézáných u HLRCC. U nemocných s HLRCC se děložní myomy manifestovaly ve věku 25-48 let, karcinom ledviny ve věku 26-48let. Rutinní DNA analýza se u HLRCC neprovádí, výzkumně je zavedena analýza genu FH u vzácného autosomálně recesivního deficitu fumarát hydratasy v Ústavu dědičných metabolických poruch v Praze.

Syndrom Birt-Hogg-Dubé (BHD)

BHD syndrom je vzácná autosomálně dominantně dědičná genodermatóza charakterizovaná mnohočetnými hamartomy vlasového folikulu - fibrofolikulomy, predispozicí k spontánnímu pneumothoraxu a zvýšeným rizikem zhoubných nádorů ledviny různých histopatologických typů. U nemocných se vyskytly konvenční, papilární, chromofobní karcinomy ledviny i onkocytom ledviny. Muži byli 2,5x častěji postiženi než ženy, průměrný věk v době diagnózy byl 48 let (31-71 let). Nádory byly unilaterální i bilaterální. Nádor ledviny byl diagnostikován u 45% nosičů mutace BHD genu ve studovaném souboru (13). Molekulární příčinou onemocnění jsou mutace v BHD genu (dříve FLCN gen). Gen je lokalizován na chromosomu 17p11.2, má 14 exonů, kóduje protein folikulin o 579 aminokyselinových zbytcích. Funkce folikulinu není známa. (14, 15). DNA analýza z genu BHD pro diagnostické účely není zavedena.

Další kandidátní geny pro karcinom ledviny

Některé další lokusy a geny, které by mohly být zodpovědné za nové hereditární formy karcinomu ledviny nebo by se mohly uplatňovat v patogenese sporadického karcinomu ledviny, byly identifikovány při zkoumání chromosomových translokací v nádorech ledvin. V současnosti se za takové kandidáty považují:

gen **PRCC** na chromosomu 1q21, jehož translokace a fúze s genem TFE3 na Xp11 byla v karcinomech ledviny opakovaně pozorována (16),
gen **PTC/PRN**, gen pro papilární karcinom štítné žlázy/papilární karcinom ledviny na chromosomu 1q21 (17),
gen **DIRC2** (disrupted in renal carcinoma 2) (18),
gen **TRC8** (translocation in renal carcinoma on chromosome 8) na chromosomu 8q24.1 (19),
gen **RCCP3** (renal cell carcinoma, papillary, 3) na chromosomu 17q21.32 (20).

Úloha zmíněných genů v patogenese karcinomu ledviny je předmětem výzkumu.

Poděkování.

Podporováno Výzkumným záměrem MŠMT č. 0021620808.

Tabulka 1: Hereditární predispozice k nádorům ledviny
Syndrom

	Gen	Lokalizace	Nádory	Název a funkce proteinu
von Hippel-Lindauova choroba	VHL	3p25	hemangioblastomy	VHL protein,
			sítnice, mozečku, míchy,	složka E3 ubiquitin ligasového
			konvenční karcinom ledviny	komplexu, reguluje degradaci
Tuberózní skleróza	TSC1	9q34	feochromocytom, cysty	HIFα
			mnohočetné hamartomy	hamartin (TSC1), tuberin
	TSC2	16p13	angiomyolipomy,	(TSC2). TSC1/TSC2 komplex
			rhabdomyomy	integruje intracelulární
			karcinom ledviny	signály ovlivňující proliferaci
			astrocytom	a diferenciaci
Hereditární papilární karcinom ledviny	MET	7q31	papilární karcinom ledviny	HGFR (hepatocyte growth factor receptor)
				transmembránový receptor
				s tyrosinkinásovou aktivitou
				fumarát hydratasa, enzym
HLRCC syndrom (syndrom hereditární leiomyomatózy a karcinomu ledviny)	FH	1q43	leiomyomy kůže, dělohy, leiomyosarkom dělohy, papilární karcinom ledviny	
Birt-Hogg-Dubé syndrom	BHD	17p11.2	fibrofolikulomy kůže	foliculin, neznámá funkce
			konvenční, chromofobní	
			papilární karcinom ledviny	
			onkocytom ledviny (spontánní pneumothorax)	

Literatura:

1. Lonser RR, Glenn GM, McClellan W, et al. Von Hippel Lindau disease. Lancet 2003, 361:2059-2067.

2. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993, 260:1317-1320.

3. Maynard MA, Ohh M. Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible factor in kidney cancer. Am J Nephrol 2004;24:1-13.

4. Schouten JP, McElgun CJ, Waaijer R, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiple ligation-dependent probe amplification. Nucl. Acids Res. 30, e57, 2002.

5. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. Review, Pediatr Nephrol 2005, 20:854-857.

6. Bjornson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. Am J Pathol 1996, 149:1201-1208.

7. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. Cancer 1998, 83:2208-2216.

8. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997, 16, 68-73.

9. Fischer J, Palmedo G, von Knobloch R, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. Oncogene 1998, 17:733-739.

10. Giordano S, Maffe A, Williams TA, et al. Different point mutations in the met oncogene elicit distinct biological properties. FASEB J 2000, 14:399-406.

11. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. Proc Natl Acad Sci 2001, 98:3387-3392.

12. The Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cancer. Nature Genetics 2002, 30:406-410.

13. Schmidt LS, Nickerson ML, Warren MB, et al. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. Am J Hum Genet 2005, 76:1023-1033.

14. Khoo SK, Bradley M, Wong FK, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: mapping of a novel hereditary neoplasia gene to chromosome 17p12-q11.2. Oncogene 2001, 20:5239-5242.

15. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. Am J Hum Genet 2001, 69:876-882.

16. Weterman MAJ, Wilbrink M, Eleveld M, et al. Genomic structure, chromosomal localization, and embryonic expression of the mouse homolog of PRCC, a gene associated with papillary renal cell carcinoma. Cytogenet Cell Genet 2001, 92:326-332.

17. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage of a distinct heritable tumor syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85:1758-1764.

18. Bodmer D, Eleveld M, Kater-Baats E, et al. Disruption of a novel MFS transporter gene, DIRC2, by a familial renal cell carcinoma-associated t(2;3)(q35;q21). Hum Molec Genet 2002, 11:641-649.

19. Gemill RM, West JD, Boldog F, et al. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8. Proc Natl Acad Sci 1998, 95:9572-9577.

20. Balint I, Fischer J, Ljungberg B, et al. Mapping the papillary renal cell carcinoma gene between loci D17S787 and D17S1799 on chromosome 17q21.32. Lab Invest 1999, 79:1713-1718.

84 KLINICKÁ ONKOLOGIE 19 SUPPLEMENT 2006