

Univerzita Palackého v Olomouci

Bakalářská práce

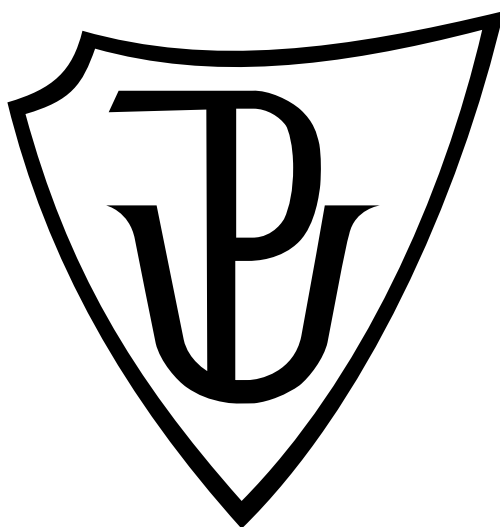
Olomouc 2014

Vendula Svobodová

Univerzita Palackého v Olomouci

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra buněčné biologie a genetiky



**Hereditární nádorové syndromy a možnosti jejich
molekulárně genetické detekce**

Bakalářská práce

Vendula Svobodová

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Molekulární a buněčná biologie
Forma studia: Prezenční

Olomouc 2014

Vedoucí práce: doc. Mgr. Jiří Drábek, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením doc. Mgr. Jiřího Drábka, Ph.D. na základě citované literatury.

V Olomouci dne 6. 5. 2014

.....

(podpis)

Ráda bych poděkovala doc. Mgr. Jiřímu Drábkovi, Ph.D. za jeho pomoc při zpracování bakalářské práce, za cenné rady, trpělivost a čas, který věnoval této práci. Také bych chtěla poděkovat za poskytnutí literárních zdrojů.

SOUHRN

Nádorová onemocnění vznikají v důsledku několika mutací DNA v určitých genech, které vedou k neomezenému dělení buněk a k vývoji nádoru. Dědičná nádorová onemocnění jsou způsobená zárodečnou mutací v genu nositele. Postižený nese v každé své buňce mutaci genu a propuknutí symptomů rakoviny hrozí po celý jeho život. Projevení nádorového onemocnění v mladém věku upozorňuje na možnou rodinnou historii rakoviny, stejně jako mnohočetný nebo opakovaný výskyt nádorů se objevuje u nositele mutací v genu. Maligní nádory se u příslušníků v rizikových rodinách vyskytují opakovaně, jako karcinom prsu nebo tlustého střeva. Ale i jiné typy rakoviny mohou být silně ovlivněny dědičností.

Bakalářská práce podává informace o jednotlivých hereditárních nádorových syndromech. U všech onemocnění jsou probírány klinické příznaky, pomocí kterých jde rozeznat daný syndrom. Ke každému ze syndromů je přiřazen typ dědičnosti s asociovaným genem, který je poškozován různými mutacemi za vzniku nádoru. Popsáno je genetické vyšetření u syndromů, kdy se za použití molekulárních metod detekuje mutace genu.

V bakalářské práci je podrobněji zpracován syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií, Lynchův syndrom, familiální adenomatózní polypóza, syndrom Li-Fraumeni, familiální retinoblastom, Neurofibromatosis von Recklinghausen, mnohočetná endokrinní neoplazie, Von Hippel-Lindauova choroba, Ataxia-telangiectasia a Cowdenův syndrom.

SUMMARY

Tumour diseases are started by DNA mutations in certain genes which lead to unlimited cell division and further development of tumour. Hereditary tumour diseases are caused by germinal mutation. Affected person has gene mutation in every cell and there is a threat of developing cancer during lifetime. Symptoms of tumour disease in early age as well as repeated tumour occurrence of mutated genes in carrier indicate possibility of inherited genes mutations. Malign tumours like breast cancer or colon tumour occurs repeatedly in high-risk families members. Also, there are other types of cancer that can be highly influenced by family inheritance.

This bachelor's work presents information about individual hereditary tumour syndromes. There are listed diagnostic symptoms for each tumour disease. Syndrome is characterized by type of inheritance. For gene mutations, genetical examination of syndromes by use of molecular detection method is described.

In this work, I processed information about following syndromes in more detail hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, Li-Fraumeni syndrome, familial retinoblastoma, Neurofibromatosis von Recklinghausen, multiple endocrine neoplasia, Von Hippel-Lindau disease, Ataxia-telangiectasia and Cowden syndrome.

OBSAH

1	ÚVOD	8
2	CÍL PRÁCE	9
3	SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	10
3.1	HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY	10
3.2	SYNDROM HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIÍ	10
3.2.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	11
3.2.2	Charakteristika onemocnění	12
3.2.3	Genetické vyšetření	12
3.3	LYNCHŮV SYNDROM.....	13
3.3.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	14
3.3.2	Charakteristika onemocnění	15
3.3.3	Genetické vyšetření	15
3.4	FAMILIÁLNÍ ADENOMATÓZNÍ POLYPÓZA	16
3.4.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	17
3.4.2	Charakteristika onemocnění	18
3.4.3	Genetické vyšetření	18
3.5	SYNDROM LI-FRAUMENI	19
3.5.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	20
3.5.2	Charakteristika onemocnění	20
3.5.3	Genetické vyšetření	21
3.6	FAMILIÁLNÍ RETINOBLASTOM	22
3.6.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	22
3.6.2	Charakteristika onemocnění	23
3.6.3	Genetické vyšetření	24

3.7	NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN	25
3.7.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	26
3.7.2	Charakteristika onemocnění	26
3.7.3	Genetické vyšetření	28
3.8	MNOHOČETNÁ ENDOKRINNÍ NEOPLAZIE	28
3.8.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	29
3.8.2	Charakteristika onemocnění	30
3.8.3	Genetické vyšetření	30
3.9	VON HIPPEL-LINDAUOVA CHOROBA	31
3.9.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	32
3.9.2	Charakteristika onemocnění	32
3.9.3	Genetické vyšetření	33
3.10	ATAXIA-TELANGIEKTASIA	34
3.10.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	34
3.10.2	Charakteristika onemocnění	35
3.10.3	Genetické vyšetření	36
3.11	COWDENŮV SYNDROM	36
3.11.1	Typ dědičnosti a asociované geny.....	37
3.11.2	Charakteristika onemocnění	37
3.11.3	Genetické vyšetření	38
4	ZÁVĚR	40
5	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	41
6	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	47

1 ÚVOD

Nádorová onemocnění nesou s sebou různé příznaky a následky, mohou postihnout téměř každou tkáň těla, avšak pokaždé jsou způsobena poškozením sekvencí DNA. Mnoho mutací zasáhne důležité geny, které regulují buněčný cyklus, opravují chyby v DNA a mají jiné důležité buněčné funkce. Tyto somatické změny se vyskytují neustále a jsou také neustále opravovány, někdy se naopak mutované buňky množí, i když se množit nemají. Každý z nás je vybaven jedinečnou genetickou výbavou, na které závisí správná funkce organismu. Přestože mutace vznikající mnohokrát každý den v těle, mohou být opraveny anebo nemusejí být pro nás klinicky významné. V některých případech riziko onemocnění hrozí, pokud se postupným procesem kumulují mutace. Pokud se rakovinné buňky uvolní do oběhového a lymfatického systému, mohou procházet tělem a zakládat další ložiska rakoviny. Rakovina je nemocí genomu a většina mutací v rakovinné buňce není dědičná, převážná část mutací vznikne během života. Dědičnost zvyšuje riziko nádorového onemocnění; lidé se zárodečnou mutací mají mutované všechny buňky těla, a o to více je ohrožuje propuknutí rakoviny.

Bakalářská práce podává přehled o dědičných nádorových syndromech. Syndromy mají své charakteristické příznaky, kterými ovlivňují život postiženého. Každý hereditární syndrom je asociován s genem, který nese mutaci od narození a osoba se stává nositelem mutace genu. Jsou tři typy zodpovědných genů, které jsou zapojeny do vzniku rakoviny – onkogeny řídící dělení buněk tam, kde je zapotřebí, nebo tumor supresorové geny naopak zpomalují buněčné dělení, anebo geny zapojené do oprav chyb v DNA. Dále jsou popsány molekulárně genetické detekce takových mutací v genu, které vedou k vývinu nádoru. Jednotlivé syndromy jsou seřazené podle počtu nositelů mutací v genu, tedy podle prevalence.

2 CÍL PRÁCE

Cílem bakalářské práce je vypracovat rešerši na téma Hereditární nádorové syndromy a možnosti jejich molekulárně genetické detekce. Zaměření je na deset nejčastějších a nejznámějších nádorových syndromů. U každého z deseti nádorových onemocnění bude popsáno, o jaký typ dědičnosti se jedná a jaké jsou asociované geny, v kterých mutace naruší normální funkce. Dále bude u syndromů popisován klinický obraz, charakterizující onemocnění a genetické vyšetření, které shrnuje současné metody používané k detekci mutací.

3 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

3.1 HEREDITÁRNÍ NÁDOROVÉ SYNDROMY

Rakovina je způsobena nádorovou buňkou, která v důsledku genetických poruch nekontrolovatelně roste a vytváří dceřiné buňky, tedy proliferuje na úkor hostitele. Za normálních okolností buňka svou mutaci opraví nebo dojde k její apoptóze, naopak rakovinná buňka této kontrole unikne a vytváří se maligní nádor. Jedná se o bujení škodlivé, doprovázené omezováním okolní tkáně, při kterém dochází k rozsévání vzdálených ložisek (metastáz) do jiných orgánů. Celkově působí na nemocného vyčerpáním celého organismu. Některé nádory mají tendenci se v určitých rodinách vyskytovat opakovaně. U části z nich se jedná o hereditární nádorové syndromy – skupinu nádorových onemocnění, silně ovlivněné dědičností. Mezi nejčastější hereditární nádorové syndromy patří – syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií, Lynchův syndrom, familiální adenomatózní polypóza, syndrom Li-Fraumeni, Von Hippel-Lindauova choroba, mnohočetné endokrinní neoplazie typu 1 a 2, syndrom familiálního melanomu, Peutz-Jeghersův syndrom, Neurofibromatosis von Recklinghausen, Wilmsův syndrom, familiální retinoblastom, Ataxia-telangiectasia, Bloomův syndrom, Xeroderma pigmentosum.

3.2 SYNDROM HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIÍ

Hereditární karcinom prsu a ovarií patří mezi autozomálně dominantní onemocnění (Plevová a kol., 2009c). Rakovina prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen, u více než 1 miliónu z nich se za rok tato rakovina projeví. Ze všech karcinomů prsu je okolo 7 % zaviněno dědičnými mutacemi v genech *BRCA1* (breast cancer gene number 1) a *BRCA2* (breast cancer gene number 2), menší podíl je ještě způsoben dalšími geny (Vargas a kol., 2011). Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou zvýšeného rizika vzniku různých malignit, a to hlavně nádoru prsu a vaječnicků. Celoživotní hrozba vzniku rakoviny prsu

u pacientek nesoucí mutace v obou genech *BRCA1* a *BRCA2* je v rozmezí 40–85 %. Mutace genu *BRCA1* nese 60% celoživotní riziko vzniku karcinomu ovarií, mutace genu *BRCA2* 10–20% riziko. Významně jsou zvýšena rizika i jiných nádorů – vejcovodů, dělohy, žaludku, slinivky, žlučníku a žlučových vývodů, další rizika představují melanom, kolorektální karcinom. Mužům nesoucí tyto mutace hrozí karcinom prostaty spolu s nádorem prsu. Nádorová onemocnění u pacientů s tímto syndromem vznikají jak v mladém, tak v pozdním věku, proto je nutné sledovat rodinnou anamnézu a absolvovat pravidelné preventivní prohlídky (Plevová a kol., 2009c). Nemocnost karcinomem prsu je 6–7 % v České republice, z toho 90–95 % jsou nádory sporadické a 5–10 % je způsobeno hereditárním syndromem (Puchmajerová, 2012).

3.2.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií je autozomálně dominantním typem onemocnění, za které jsou zodpovědné geny *BRCA1*, *BRCA2* a také *CHEK2* (checkpoint kinase 2). *BRCA1* je umístěn na pozici 17q21, *BRCA2* na 13q12–13 a *CHEK2* na 22q12.1 (Plevová a kol., 2009c). *BRCA1* a *BRCA2* jsou tumor supresorové geny, které pomáhají regulovat buněčné dělení u zdravých lidí. Mutace tyto geny inaktivuje, buněčný růst přestává být regulován, a to způsobuje rakovinu. Například malá změna v *BRCA1*, kdy jsou pouhé čtyři nukleotidy deletovány v kódující oblasti, vyvolá rakovinu prsu a vaječníků (Collins, 2012). Kromě regulace buněčného dělení mají geny *BRCA1* a *BRCA2* další funkce. *BRCA1* má hlavní roli v opravách DNA, transkripční regulaci, přestavbách chromatinu a ovládá kontrolní body buněčného cyklu. *BRCA2* je hlavně zaměřen na rekombinaci DNA. Oba geny se účastní oprav dvojitých zlomů DNA prostřednictvím homologní rekombinace; ztráta této funkce znamená výskyt mutací a genomová nestabilita dojde až k rakovině (Vargas a kol., 2011). Nejčastějšími zárodečnými mutacemi v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou delece, inserce, nebo substituce, které vedou k brzkým stop kodonům a vzniku abnormálních peptidů. Se syndromem hereditárního karcinomu prsu a ovarií jsou spojeny ještě další geny, jako *TP53* (tumor protein p53), *PTEN* (gen phosphatase and tensin homologue), *ATM* (gen ataxia telangiectasia mutated), a proto je dědičná rakovina prsu vnímána jako heterogenní onemocnění. Genomové přestavby se vyskytují hlavně u *BRCA1* a méně často u *BRCA2*. Přestavby typu delece, duplikace, inserce při neopravené chybě

během replikace jsou roztroušeny po celém genu *BRCA1*, přičemž jako místa náchylná k mutacím „hot spots“ jsou intronové repetitivní Alu sekvence. Alu sekvence destabilizují genom, ovlivňují nehomologní rekombinaci a působí také jako transkripční faktory (Ewald a kol., 2009).

3.2.2 Charakteristika onemocnění

Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* jsou příčinou různých nádorů, přednostně karcinomu prsu a ovarií. Zvýšené je také riziko nádorů vejcovodů. Mutace v genu *CHEK2* zvyšuje riziko rakoviny prsu 2–4krát a spolu s tím nese mírně zvýšené riziko vzniku jiných nádorů jako štítné žlázy, plic, vaječníku, prostaty, mozku, osteosarkomů (maligní nádor kostí). U nositelů mutace *BRCA1* je zaznamenáno oproti zdravé populaci vyšší riziko nádorů dělohy (2,6krát) a děložního čípku (3,7krát), kolorektálního karcinomu (2–4krát), rakoviny prostaty (3krát), nádorů žaludku (4krát) a slinivky (3krát). S mutací *BRCA2* jsou spojena podobně vyšší rizika – kolorektálního karcinomu, rakoviny prostaty, melanomu (2,5krát), nádorů žaludku (2,5krát), slinivky, žlučníku a žlučových vývodů (5krát). I muži jsou ohroženi karcinomem prsu, riziko je zvýšené u mutace *BRCA1* až pětinasobně a u mutace *BRCA2* až stonásobně (6–7 %). Lidé nesoucí tyto mutace jsou ve větším ohrožení jinými typy nádorů, také záleží na rizikových faktorech životního stylu a styku s karcinogeny (Plevová a kol., 2009c). Ženy s mutacemi v jednom z těchto zmíněných genů mají mnohem větší pravděpodobnost, že onemocní rakovinou prsu a vaječníku, na rozdíl od žen s normální formou genu bez mutace. Mutace genu *BRCA1* jsou příkladem neúplné penetrance, to znamená, že ne u všech žen nesoucí mutace propukne rakovina a penetrance je ještě nižší u mužů. Tento případ je u většiny dědičných chorob, kdy poškozené geny nesou sebou predispozici, ale k projevům choroby nemusí dojít (Collins, 2012).

3.2.3 Genetické vyšetření

Několik metod je vyvinuto k identifikaci strukturálních genomických abnormalit. Metody detekují přestavby jednoho nebo více lokusů, i celého genomu. K těmto metodám patří – Southern blotting, různé druhy PCR (polymerase chain reaction) jako long-range PCR,

kvantitativní multiplexní PCR krátkých fluorescenčních fragmentů, real-time PCR, kvantitativní PCR, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), FISH (fluorescent *in situ* hybridisation), PTT test (protein truncation test), komparativní genomová hybridizace (CGH). Při srovnání má každý z těchto způsobů detekování své výhody a omezení. S molekulárním vyšetřením dědičné rakoviny prsu a vaječníků se začíná na základě genetického screeningu, podle rodinné historie a predispozic k syndromu (Ewald a kol., 2009). Pokud je v rodině pozitivně testovaná osoba na hereditární karcinom prsu a ovarií, je doporučeno prediktivní testování příbuzných, a tak vyloučit dědičné riziko tohoto syndromu. Ženy bez dědičného rizika zůstanou preventivně sledovány jako se středním rizikem rakoviny prsu. Když žena s karcinomem prsu a popřípadě i vaječniku je bez nálezu mutace v obou genech *BRCA*, tak se u příbuzných žen spočítá empirické riziko vzniku rakoviny prsu podle Clausových tabulek. Ženy by měly být sledovány s ohledem na jejich míru rizika karcinomu prsu a seznámeny s profylaktickými opatřeními (Plevová a kol., 2009c).

3.3 LYNCHŮV SYNDROM

Lynchův syndrom (HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal cancer) je dědičné autozomálně dominantní onemocnění, spojené hlavně s kolorektálním karcinomem (CRC). U HNPCC vznikají nádorová onemocnění v mladém nebo středním věku a zhoubné nádory mohou být mnohočetné (Plevová a kol., 2009d). Syndrom je pojmenován podle doktora Henryho Lynche, který ho jako první popsal. Rakovina tlustého střeva je jedním z nejvýznamnějších dědičných nádorových onemocnění následující rakovinu prsu a vaječníků (Collins, 2012). HNPCC představuje okolo 3 % všech kolorektálních karcinomů a nejčastěji (v 75 %) zasaženým místem je vzestupný tračník tlustého střeva. Kromě nejčastějšího nádoru z buněk sliznic tlustého střeva dalšími ohroženými místy v těle mohou být – žaludek, tenké střevo, játra, žlučové cesty, horní močový trakt, mozek, vaječníky, děloha, prostata. Celoživotní riziko vzniku CRC u jedinců s Lynchovým syndromem je 28–75% u mužů a 24–52% u žen. Rizika výskytu nádorů v dalších orgánech se pohybují okolo 5 %. Průměrný věk, kdy se rakovina projeví, je mezi 40.–45. rokem života. Postižených Lynchovým syndromem je u nás v ČR přibližně 10 500 lidí, to asi připadá

1 postižený na 1000 lidí (Hadravský a kol., 2010, [online]). Diagnostika syndromu je obtížná, kvůli nedostatku specifických rozpoznatelných rysů a vývoji dalších nádorů. Osoby v ohrožení lze určit kombinací podrobné rodinné historie a mutační analýzou (Ramsoekh a kol., 2007).

3.3.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Lynchův syndrom je dědičným autozomálně dominantním onemocněním a je způsobený mutacemi v genech, které jsou součástí opravných DNA mechanismů MMR (mismatch repair, oprava chybného párování bází řízená metylací) jako *MLH1* (mutL homolog 1), *MSH2* (mutS homolog 2), *MSH6* (mutS homolog 6), *PMS2* (postmeiotic segregation increased 2). Geny MMR se exprimují při replikaci a jejich zárodečné mutace zabrání řádné opravě chyb v DNA (Ramsoekh a kol., 2007). Tyto geny jsou exprimovány ve všech tkáních těla, ale z nejasného důvodu se mutace projevují hlavně v tlustém střevě a děloze (Collins, 2012). Kolorektální karcinom je heterogenním typem tumoru s molekulární patogenezi a různými typy genetických nestabilit. Právě genetické změny v důsledku nedostatku MMR jsou většinou chromozomálně stabilní, ale hromadí se inserce nebo delecce v krátké repetitivní mikrosatelitní DNA, fenotypově značené jako vysoká frekvence nestability mikrosatelitů (MSI-H). Ze všech kolorektálních karcinomů jsou již zmíněná 3 % Lynchova syndromu spojena s chybou v MMR a následnou MSI-H. Hlavní funkcí MMR systému je post-replikační kontrola nově syntetizovaného DNA řetězce a oprava důsledků prokluzu DNA polymerázy (Kloor a kol., 2014). Proteinové produkty MMR genů jsou zapojeny do vkládání nebo delecí smyček DNA, které vznikají v průběhu replikace, ale také rozpoznávají exogenní mutace a jsou zahrnuty do transkripčně vázané opravy nukleotidů. Součástí MMR jsou bílkovinné komplexy MutS (*MSH2-MSH3*, *MSH2-MSH6*) a MutL (*MLH1-PMS2*, *MLH1-MLH3*) (Ramsoekh a kol., 2007). Při postreplikační opravě se iniciuje excize chybného nukleotidového úseku a resyntetizuje se příslušné vlákno. MSI-H kolorektálních karcinomů je projevem ztráty funkce MMR systému (poškození některého z proteinů zodpovědných za opravy), kdy mutace vzniklé prokluzem polymerázy zůstávají neopraveny. DNA polymeráza prokluzuje během DNA replikace převážně v místech tandemových opakování (mikrosatelitní sekvence), a tak se projeví inserce nebo delecce v délce jednotky repetice. Pokud se mikrosatelitní sekvence nacházejí v kódujících oblastech,

tak dochází k posunu translačního čtecího rámce za vzniku předčasných stop kodonů, které vedou k nefunkčním proteinovým produktům. Kromě toho se může vytvořit imunogenní peptid (frameshift peptide, FSP); u pacientů s Lynchovým syndromem byla zjištěna specifická imunitní odpověď proti FSP antigenům. Rakovina tlustého střeva a konečníku s MSI-H je charakterizována umístěním tumorů v proximální části tlustého střeva, vysokou lymfocytární infiltrací, nízkou frekvencí metastáz a lepší prognózou oproti mikrosatelitně-stabilní CRC (Kloor a kol., 2014).

3.3.2 Charakteristika onemocnění

Pacienti s Lynchovým syndromem s méně než 100 polypy na tlustém střevě mají 16% pravděpodobnost při 10letém sledování, že onemocní nádorem tlustého střeva. HNPCC je dále spojen se zvýšeným rizikem karcinomu žaludku (celoživotní riziko je 2–13 %), urotraktu (1–12 %), hepatobiliárního systému (2 %), tenkého střeva (4–7 %, tedy 25–100násobně výrazně vyšší oproti ostatní populaci) a nádoru mozku (1–4 %). Ženám s HNPCC hrozí onemocnění karcinomem endometria (27–71 %) a onemocnění karcinomem vaječníků (3–13%). Lynchovu syndromu je ještě připisováno mírně zvýšené riziko nádorů prsu. Benigní nebo maligní mazové kožní nádory společně s vnitřními maligními nádory dělohy se považují za syndrom Muir-Torreové, který je podtypem HNPCC. Také glioblastoma multiforme patří mezi příznaky HNPCC, kombinace nádoru mozku s rakovinou tlustého střeva a konečníku je známá jako Turcotův syndrom (Plevová a kol., 2009d). Nádorová onemocnění u pacientů s HNPCC mohou být mnohočetná a dochází ke kombinaci těchto nádorů (Hadravský a kol., 2010, [online]). Oproti HNPCC se liší sporadické MSI-H nádory epigenetickými změnami (metylace promotoru v genu MLH1), které vedou ke snížení nebo utlumení exprese tohoto genu (Kloor a kol., 2014).

3.3.3 Genetické vyšetření

Molekulární diagnostika HNPCC je složitá kvůli velkému počtu asociovaných genů; doporučuje se začít vyloučením mikrosatelitně-stabilních nádorů analýzou nestability mikrosatelitů. Imunohistochemie (IHC) je zaměřena na hledání nádorové buňky s chybnou

expresí zárodečných mutací v MMR proteinech. Imunohistochemická detekce se provádí pro MMR proteiny MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 (Kloor a kol., 2014). MSI analýza se provádí, porovnáním velikosti sady jednoduchých opakovaných sekvencí, napříč celého genomu mezi normální a nádorovou DNA téhož jedince (Ramsoekh a kol., 2007). Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA, jako varianta multiplexní polymerázové řetězové reakce, kombinované s ligací a detekcí kapilární elektroforézou), umí detekovat abnormální počet kopií DNA nebo RNA a je schopná rozlišit sekvence, lišící se třeba jen jedním nukleotidem (Ramsoekh a kol., 2007). Pokud se rakovina střeva objeví před 55. rokem věku, měla by se rodina nechat testovat na mutace HNPCC asociované geny. Pacienti s pozitivním testem by měli začít s kolonoskopií ve věku 25 nebo 30 let, a to každý rok (běžné populaci je doporučeno začít s vyšetřením ve věku 50 let a opakovat v rozmezí 5 až 10 let). Ženy by pravidelně měly dávat endometrické vzorky a rozmyslet si hysterektomii po narození dětí, a tím se vyhnout hroziící se rakovině dělohy. Tlusté střevo je vyšetřováno za pomoci moderní flexibilní kolonoskopie (Collins, 2012). Rodinám by tedy mělo být nabídnuto genetické poradenství, informace o genetickém testování a prediktivní vyšetření (Plevová a kol., 2009d).

3.4 FAMILIÁLNÍ ADENOMATÓZNÍ POLYPÓZA

Dalším dědičným autozomálně dominantním onemocněním je familiální adenomatózní polypóza (FAP), která je spojována s výskytem více než 100 adenomatózních polypů (polypy tvořené nezhojným nádorem) v tlustém střevě. Ve 20 % vzniká mutace v asociovaném genu *de novo*, nebo může vzniknout somatická mozaika. Onemocnění propuká již v mladém věku, první polypy klasického typu se tvoří asi v 15. roce života. Přibližně ve věku 35 let má polypy 95 % pacientů. Ve velmi mladém věku jsou pacienti vysoce ohroženi kolorektálním karcinomem, často i vícečetným. Pravděpodobnost propuknutí FAP do 50 let věku hraničí s jistotou. U familiální adenomatózní polypózy se mohou projevit další příznaky – vrozená hypertrofie pigmentového epitelu sítnice (CHRPE; nezhojné mnohočetné projevy sítnice očí, většinou od narození a bez symptomů), osteomy (benigní nádor kostí vede ke změně chrupu), větší počet zubů, odontomy (epitelomezenchymový nádor v čelisti), desmoidy (benigní nádor jako fibrom ze svalů a šlach), epidermoidní cysty

(patologická dutina), adenomy (většinou nezhoubný nádor žlázo­vého epitelu, podobný původní žláze a zachovává si sekreci) na dvanáctníku a adenomy tenkého střeva, polypy žaludku, meduloblastomy (nervové nádory obvykle mozku), papilární karcinomy štítné žlázy, hepatoblastomy (nádory jater hlavně u dětí), pankreatický karcinom, karcinom žaludku. Mutace v různých kodonech se projevují odlišnými fenotypy onemocnění (Plevová a kol., 2009e). Familiální adenomatózní polypózou onemocní 1 novorozenec z 10000 narozených (Plawski a kol., 2013).

3.4.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Familiální adenomatózní polypóza je dědičným autozomálně dominantním onemocněním. Zodpovědným genem FAP je *APC* (adenomatous polyposis coli) umístěný na chromozomu 5 v oblasti 5q21–q22. *APC* je tumor supresorový gen, který je složený z 21 exonů a jeho exprese je pozorována ve všech tkání. Umístění mutací ovlivňuje projev onemocnění, zárodečné mutace *APC* genu mezi kodony 486–499, 1249–164 a v kodonu 233 způsobuje těžkou polypózu a nejagresivnější forma FAP je způsobená mutací mezi kodony 1249–1330. U atenuované formy FAP se mutace genu *APC* vyskytuje na extrémním 5' konci mezi kodony 1–163, na 3' konci mezi kodony 1860–1987 nebo v exonu 9, podlehající alternativnímu sestřihu (Plevová a kol., 2009e). Protein APC se podílí na řízení proliferace buněk a konkrétně na řízení β -kateninu, proteinu mikrotubulů a dalších. Dále se APC zapojuje do mnoha dalších buněčných procesů, jako dělení buněk, migrace, adheze, přenos signálu a vývoj buňky. Mutací APC je několik, hlavní jsou malé delece, způsobující posun čtecího rámce a vytvoření předčasného stop kodonu, delece, inserce, mutace v místě sestřihu, přesmyky, substituce. Charakteristickou je ztráta heterozygotnosti jako důsledek somatických mutací. Ztráta funkce APC způsobí stálou aktivaci β -kateninu, a ta vede k hromadnému buněčnému růstu. Za takovéto buněčné proliferace dochází k překonání kontrolních bodů „checkpoint“ v buněčném cyklu, nahromadění genetických změn a vzniku maligních buněk.

Recesivní forma adenomatózní polypózy je způsobena mutací v genu *MUTYH*, který opravuje poškozenou DNA excizí a odstraňuje důsledky oxidačního poškození DNA. *MUTYH* je na chromozomu 1p32.1 a skládá se z 16 exonů a kóduje protein o 535 aminokyselin (Plawski a kol., 2013).

3.4.2 Charakteristika onemocnění

Familiální adenomatózní polypóza je hlavně charakterizována rozvojem polypů v tlustém střevě a konečníku v brzkém věku. Byl popsán první polyp už ve třech letech dítěte. FAP se může rozpoznat hned při prvních příznacích, kterými jsou průjem a krev ve stolici. Hubnutí a další poruchy se objevují při vývoji pokročilého nádoru. Polypy se vyvíjejí ve zhoubný nádor už v dětství. Nejčastějšími polypy jsou tubulární adenomy o velikosti několika centimetrů, pak tubulárně-vilózní a vilózní adenomy. FAP může za 1 % střevních nádorových onemocnění. Výskyt nádoru tlustého střeva v dětském věku je neobvyklý, a tak většinou signalizuje dědičnou predispozici, pokud se nejedná o sporadickou mutaci (Plawski a kol., 2013). K určení diagnózy familiální adenomatózní polypózy stačí výskyt více než 100 adenomatózních polypů u nemocného, popřípadě o něco méně polypů u mladších pacientů, a to zvláště u rodin postižených FAP. Těžká polypóza představuje dokonce více než 5000 kolorektálních polypů, její nejagresivnější forma se rozvíjí už v mladém věku a u atenuované formy FAP méně než 100 adenomatózních polypů (Plevová a kol., 2009e). Familiální adenomatózní polypóza (FAP) je další dědičný syndrom zodpovědný za CRC, způsoben mutací v genu APC (Ramsøekh a kol., 2007). Lynchův syndrom je více častý, než FAP a velmi závažný druh dědičné rakoviny s malým počtem polypů, avšak s vysokým potenciálem malignity (Collins, 2012).

MAP (MUTYH-Associated Polyposis) neboli polypóza asociovaná s genem *MUTYH* predisponuje k mnohočetným polypům tlustého střeva, ale jejich počet je nižší (5–100) na rozdíl od klasické FAP. Riziko vzniku nádoru s mutací v *MUTYH* je 93x vyšší, než u běžné populace a střevní nádor se projeví téměř pokaždé do 60 let věku. Hrozí nádor endometria a fenotyp MAP je podobný Lynchovu syndromu (Plawski a kol., 2013). Projevuje se okolo 55. roku života, někdy i dříve a nese s sebou zvýšené riziko kolorektálního karcinomu a polypóz gastrointestinálního traktu. Adenomy u MAP jsou většinou tubulární nebo tubulárně-vilózní.

3.4.3 Genetické vyšetření

K molekulární analýze mutace *APC* je zapotřebí DNA izolovaná z buněk periferní krve. Jako screeningové metody se používá analýza DNA heteroduplexů, SSCP (single strand

conformation polymorphism) a vysokorozlišovací analýza křivek tání (HRM). HRM patří mezi novější metody, umožňuje identifikaci malých nukleotidových změn ve zkoumaném DNA fragmentu. Tato metoda je založena na sledování chování PCR amplifikovaných fragmentů během denaturace postupným zahříváním. Větší přestavby v genu *APC* se detekují analýzou MLPA. Sekvenováním DNA se potvrzují mutace u *APC*, stejně jako u *MUTYH*. U *MUTYH* lze provést také MLPA anebo cílenou analýzu delecí a duplikací při rozlišení ampliconu na elektroforéze (Plawski a kol., 2013). Důležité je pravidelné celkové vyšetření, možné je prediktivní i prenatalní vyšetření, které je vhodné na základě rodinné anamnézy. Je doporučeno sledování pacienta pomocí sigmoidoskopie (vyšetření konečníku a části tlustého střeva), koloskopie, gastrokopie, gastroduodenoskopie, rentgenu, CT (počítačová tomografie), ultrazvukem. Polypy se důsledně odstraňují a dochází i ke kompletní mukoseptomii (odstranění sliznice) a resekci orgánu. Také je nutné zvážit kolektomii (odstranění části tlustého střeva) (Plevová a kol., 2009e).

3.5 SYNDROM LI-FRAUMENI

Syndrom Li-Fraumeni (LFS) je autozomálně dominantní onemocnění. Tento vzácný dědičný syndrom má predispozici k nádorům, hlavně k rozvoji maligního epitelu, mezenchymální a hematopoetické neoplasmy (Vargas a kol., 2011). 77 % LFS nádorů tvoří sarkomy měkkých tkání, osteosarkom, karcinom prsu, nádory mozku a kůry nadledvinek, leukemie (Plevová a kol., 2009a). U LFS je vysoká penetrance, ale projevy nemoci se liší, takže není jasné jaká rakovina a kdy se začne vyvíjet. Celoživotní riziko vzniku rakoviny u postižených LFS je asi 75 % u mužů a téměř 100 % u žen (Teplick a kol., 2011). Na 100% riziku u žen se nejvíce podílí rakovina prsu u mladších žen negativních na mutace v genech *BRCA1/BRCA2* (Vargas a kol., 2011). U 50 % pacientů s LFS se objeví nádor do 40 let věku a 90 % pacientů onemocní do 60 let věku. LFS se rozlišuje na dvě formy, na klasickou formu syndromu Li-Fraumeni a na syndrom Li-Fraumeni-like. Do rané dospělosti se v rozmezí 7–20 % vytvoří primárně vícečetné nádory. Vzhledem k těmto brzkým výskytům a podle rodinné situace je vhodné začít s prediktivním testováním už v dětském věku. Z důvodů radiosenzitivity pacientů s LFS je důležité upřednostnit jiné metody než ionizující záření, které ještě více poškozuje DNA (Plevová a kol., 2009a).

Syndrom Li-Fraumeni činí 17 % ze všech případů familiálních karcinomů a mutace tohoto syndromu postihují 1 dítě z 5000–20000 narozených (Testa a kol., 2013).

3.5.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Syndrom Li-Fraumeni patří mezi hereditární onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti a v 50–77 % případů je způsoben mutací v tumor supresorovém genu (17p13.1) *TP53* (Teplick a kol., 2011). Gen *TP53* kóduje protein p53, který je silný transkripční faktor. Tento transkripční faktor reaguje na poškození DNA, nebo na jiný buněčný stres a zahájí opravy. Takto reguluje transkripci dalších genů pro reverzibilní zastavení buněčného cyklu, stárnutí, nebo apoptózu. Asi 1800 různých somatických a zárodečných mutací *TP53* se vyskytuje v DNA vazebném místě proteinu. V důsledku mutací p53 ztrácí normální funkci, genový produkt je změněný, s aberantní transkripční regulací, vedoucí k hromadění odchylek u dalších genů (Testa a kol., 2013). V leukocytech periferní krve nositele mutace *TP53* jsou telomery kratší než u zdravého jedince stejného věku. To může způsobit oslabení pacienta a vést k větším genomovým nestabilitám. Ke genetickým změnám přispívají ještě kopie jednoho nebo více genů v rámci genomu (CNV – copy number variation); počet kopií je významně zvýšen u potomků ve srovnání s jejich rodiči. Zkrácení telomer a přeskupení chromozomů tak modifikuje fenotyp rakoviny. Přesné stanovení povahy mutací *TP53* má význam pro lepší prognózu (Testa a kol., 2013).

3.5.2 Charakteristika onemocnění

Syndrom Li-Fraumeni je vzácnou nemocí s predispozicí ke karcinomům. Zvýšené riziko než u běžné populace představují další nádory – maligní melanom, karcinom žaludku a pankreatu, kolorektální karcinom, germinální nádory a jiné malignity. Mnoho jiných nádorů může být spojeno s tímto syndromem, pacienti s LFS jsou vysoce náchylní k primárním nádorům. Mutace genu *TP53* způsobují nádory mozku (četnost 2–10 %) a kůry nadledvin (50–100 %), osteosarkomy (2–3 % ze všech), rhabdomyosarkomy (vzácný zhoubný nádor kosterního svalu) (9 %) již v dětském věku. Působení mutace v genu *CHEK2* na LFS není

zcela jasné, avšak v některých rodinách u obou forem tohoto syndromu byla mutace genu *CHEK2* zaznamenána (Plevová a kol., 2009a). U žen s LFS v období premenopauzy nejčastěji hrozí rakovina prsu, proto je v tomto případě vhodný pravidelný screening. Rakovina u syndromu Li-Fraumeni nastupuje ve 20–30 letech života, co nejdříve se začíná s vyšetřením prsu a nejlépe o 5 let dříve, než kolik bylo členovi rodiny s diagnostikovanou rakovinou (Teplick a kol., 2011).

3.5.3 Genetické vyšetření

U rodin splňující nejpřísnější klinická kritéria Li-Fraumeni syndromu jsou nalezeny mutace v genu *TP53*, zatímco mutace v genu *CHEK2* jsou spíše vzácné. Mutace jsou detekované hlavně přímým sekvenováním exonů z genomové DNA amplifikované pomocí PCR. Testované jsou také DNA čipy (DNA microarray) při resequencování genu. Lze také vyšetřit ztrátu heterozygoty (inaktivace zdravé alely) v genu a imunohistochemickou pozitivitu p53 v nádorech (Trková a kol., 2010, [online]). Fenotyp syndromu Li-Fraumeni se projevuje zvýšeným rizikem různých malignit, proto předpovídání je obtížné a provádí se genetický screening na základě rodinné historie. K potvrzení fyzických, či laboratorních testů se používají zobrazovací metody – pozitronová emisní tomografie, která dosahuje vysoké citlivost na LFS malignity celého těla, ale z důvodů rizika vyplývajícího ze záření je vhodnější magnetická rezonance (MRI), (Teplick a kol., 2011). K vyšetření se využívají biochemické metody za použití markerů a kolonoskopie (Testa a kol., 2013). Rodinám je nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování. Doporučeno je preventivní sledování u rizikových dětí, kvůli nádorům objevující se již v dětství, je nutné hodnotit situaci v rodině a podle ní určit vhodnost prediktivního testování u dětí. Je dobré si všimnout podezřelých příznaků, preventivní sledování dětí a u zdravých nosičů se doporučuje prediktivní testování od 18 let. Rodina je informována o příznacích LFS a všimá si těchto neobvyklých projevů – četné modřiny, bledost, nechutenství, zvracení, dlouhodobé bolesti hlavy, jiné bolesti bez infekční příčiny, neklesající teploty, bulky, krev ve stolici nebo v moči, problémy vidění, závratě, neustálý kašel, pomalý růst a vývoj. U dětí s předpokládaným rizikem LFS jsou vhodné preventivní kontroly pod dohledem klinického genetika, který spolu s pediatrem nebo onkologem řeší problematiku s rodinou a domlouvá se na preventivních možnostech. U dospělého pacienta se o prevenci zajímá onkolog a jiní specialisté. Pokud je

známa patogenní zárodečná mutace, tak je možná prenatální diagnostika postižení (Plevová a kol., 2009a).

3.6 FAMILIÁLNÍ RETINOBLASTOM

Retinoblastom (RB) patří mezi dědičné, autozomálně recesivní syndromy (Krutílková a Eckschlager, 2009b). Retinoblastom je vzácný oční nádor sítnice u dětí a je nejčastějším zhoubným nádorem oka v dětství. Retinoblastom se může objevit v každém věku, ale nejčastěji se vyskytuje před dosažením 5. roku dítěte. Na očích lze pozorovat vadu zraku – šilhavost (strabismus) a bílý odraz zornice (leukocoria). V 60 % onemocnění se projeví unilaterální retinoblastom a pouze 15 % z těchto případů je dědičných. U 40 % nemocných se rozvine bilaterální retinoblastom, a naopak všechny tyto formy jsou dědičné. Prognóza pacientů s jednostranným, nebo s dvoustranným retinoblastem je dobrá; důležité jsou dlouhodobé kontroly a sledování také z důvodů dalších druhých nádorů (Aerts a kol., 2006). Kromě vysokého rizika retinoblastomu patří do klinických příznaků riziko osteosarkomu a melanomu. Klinické sledování se provádí vyšetřením očního pozadí v celkové narkóze, a to důkladně v pravidelných intervalech. Po prodělání retinoblastomu jsou nadále důležité pravidelné kontroly, z důvodů ohrožení osteosarkomem a melanomem. Tímto syndromem onemocní jedno dítě z 15000–28000 dětí (Krutílková a Eckschlager, 2009b). U nás v České republice je ročně diagnostikováno okolo 10 nových případů RB a ve světě je to asi 5000 nových pacientů (Autrata, 2010, [online]).

3.6.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Retinoblastom je způsoben mutací genu *RB1* (retinoblastom 1) v oblasti chromozomu 13q14. Přestože mutace v *RB1* mají recesivní charakter (musí být poškozeny obě kopie pro manifestaci onemocnění), predispozice (germinální mutace) se dědí s autozomálně dominantní dědičností s vysokou penetrancí (Krutílková a Eckschlager, 2009b). Retinoblastom je prvním syndromem, u kterého byly popsány genetické příčiny vzniku onemocnění a poprvé tak byl identifikován tumor supresorový gen, který zpomaluje

buněčný cyklus z fáze G1 do S fáze. *RBI* gen kóduje jaderný fosfoprotein (pRB), důležitý pro buněčný cyklus a další vývoj progenitorových buněk sítnice. Kromě ztráty funkce pRB k tumorigenezi může vést přítomnost lidského onkogenního papilomaviru (HPV), kdy napadená buňka exprimuje onkoproteiny, částečně inaktivující pRB (Aerts a kol., 2006). Retinoblastom se vyvíjí, když jsou inaktivovány obě alely tumor supresorového genu *RBI* v embryonálních buňkách sítnice. Je několik možných genových mutací, které mohou za inaktivaci *RBI* genu, jako chromozomální přestavby zahrnující oblast 13q14 (delece, translokace), nukleotidové změny (substituce, delece, inserce, duplikace), jedna nebo více exonových delecí, ztráta heterozygotnosti, nebo hypermethylace CpG ostrůvků v promotorové oblasti genu (CpG ostrůvky, kdy je cytosin methylován u neaktivních genů), proto není možné vytvořit jednoduchý genetický test (Joseph a Kumaramanickavel, 2007).

3.6.2 Charakteristika onemocnění

Děti s mutací *RBI* mají asi 90% riziko retinoblastomu a jsou více ohrožené další rakovinou. Nejčastějšími viditelnými projevy retinoblastu jsou leukocoria a strabismus. Leukocoria je ze začátku nevýrazná, viditelná jen při určitých úhlech a za jistých světelných podmínek. Tento bílý odraz zornice je zřetelně viděn při fotografování s bleskem. Strabismus neboli šilhavost je odrazem zhoršeného vidění, a často této vadě není přikládán větší význam. Pozorovány jsou ještě jiné poruchy oka, jako zánět, vyboulení oka, krvácení nebo hnis v přední oční komoře, zarudnutí duhovky a narušení oční bulvy. Pacienti s retinoblastomem mohou mít nádor takové povahy, že je ohroží na životě a je nutná enukleace oka. Některé děti s retinoblastomem nemusí mít znatelné příznaky, k tomu je zapotřebí screening u rodin s podezřelou anamnézou, nebo vývojové vady s delecí v *RBI* genu vedou k podezření na familiální retinoblastom. U zachování zrakových funkcí záleží na oční ochraně, počáteční velikosti nádoru, anatomické spojitosti tumoru se žlutou skvrnou a na vedlejších účincích léčby (šedý zákal, krvácení). Normální život s dědičným retinoblastomem narušují druhé primární nádory. Rakovina se projevila za 50 let od diagnózy retinoblastomu, u 36 % pacientů se zárodečnou mutací a u 5,7 % pacientů s nedědičnou formou. Radioterapie před prvním rokem života a chemoterapie může zvýšit riziko vzniku druhých primárních nádorů, o tomto ohrožení by měli být postižení informováni. Mezi nejčastěji objevené nádory patří osteosarkomy lebky a dlouhých kostí, sarkomy měkkých tkání, melanom, nádory mozku, plic

a prsu (Aerts a kol., 2006). Mutační inaktivace *RBI* genu je také dávána do spojitosti s malobuněčným karcinomem plic, nebo s rakovinou močového měchýře a jinými karcinomy (Joseph a Kumaramanickavel, 2007). Leiomyosarkomy a jiné sarkomy měkkých tkání jsou latentní 30 a více let od diagnózy retinoblastomem (Banks a kol., 2013). Retinoblastom je bohužel doprovázen značnou mírou úmrtnosti, za to je zodpovědná opožděná diagnóza už v pokročilejším stádiu onemocnění (Aerts a kol., 2006).

3.6.3 Genetické vyšetření

Vyšetření se provádí molekulárními screeningovými metodami – karyotypizace periferní krve, sekvenování 27 exonů genu *RBI*, FISH, analýza methylace promotoru, srovnávání genotypů, Southern blotting, multiplexní PCR a PCR-SSCP-DNA, (Joseph a Kumaramanickavel, 2007). Genetická analýza postižených dětí zahrnuje molekulární testy, tedy přímo se vyhledá mutace v *RBI* genu, což je u dědičných forem rychlé (mutace lze nalézt v každé buňce) a místa „hot spot“ jsou identifikována v *RBI* genu. Nepřímé je prokázání alely, která nese genetickou modifikaci, jako společný znak pro celou rodinu. Hodnotí se ztráta heterozygoty, takto se z nádoru stanovuje zbývající alela nesoucí mutaci. Během genetického vyšetření by měli být pacienti informováni o riziku nejen retinoblastomu, ale i o rozšíření druhých primárních nádorů (Aerts a kol., 2006). U příbuzných pacienta s prokázanou mutací se vyšetření provádí co nejdříve po narození potomků. Vyšetření očního pozadí v celkové narkóze probíhá u dětí do dvou let každé 2–3 měsíce, u dětí do čtyř let každé 3–6 měsíců a jedenkrát za rok u dětí do šesti let. Dále probíhají pravidelné čtyři klinické kontroly ročně na pracovišti dětské onkologie, které jsou nutné i po prodělaném onemocnění RB, kvůli ohrožení osteosarkomem a melanomem (Krutílková a Eckschlager, 2009b). K fundoskopickému vyšetření očního pozadí se používá oftalmoskop, dále se vyšetřuje pomocí očního ultrazvuku, MRI a CT. Velmi důležitá je dostatečný příjem kyseliny listové (podporuje dělení buněk, růst, diferenciaci, nervový systém, červené krvinky); její nízký příjem v těhotenství může způsobit ohrožení unilaterálním retinoblastomem. Genetické poradenství by mělo být nabídnuto rodičům, kteří mají dítě s retinoblastomem a pacientům s rodinnou historií retinoblastomu. Na základě podezření jako jsou příznaky v časném věku, víceohniskový nádor, psychomotorická retardace, vrozená vývojová vada a jiné predispozice je doporučeno vyšetření (Aerts a kol., 2006).

3.7 NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN

Onemocnění Neurofibromatosis von Recklinghausen (NF) se rozděluje na neurofibromatózu typu I (NF1), typu II (NF2) a schwannomatózu. Jedná se tedy o rozdílné typy onemocnění, které si jsou fenotypově podobné. Neurofibromatóza I. typu je onemocnění s autozomálně dominantní dědičností, za kterou nese zodpovědnost gen *NF1*. V 40–50 % případů se vyskytuje tato mutace jako *de novo*. Onemocnění NF1 patří mezi neurokutánní syndromy (zasahující nervovou soustavu a kůži), projevující se již v dětství a s věkem se příznaky hromadí. Diagnostická kritéria zahrnují jasné příznaky určující NF1 – skvrny *café au lait* (skvrny barvy bílé kávy) na kůži, neurofibromy (nezhoubné nádory vyrůstající na povrchu nervové tkáně pod kůží), mnohočetné pihy (podpaží, třísla), vrozené změny kostí, gliomy (nervové nádory obvykle mozku) optického nervu a Lischovy noduly na duhovce (vývojová chyba až benigní nádor – hamartom). Gliomy optického nervu postihují 75 % pacientů NF1 v první dekádě života. NF1 postihuje jednu osobu z 3000–4000 lidí.

Neurofibromatóza II. typu (NF2) je také autozomálně dominantním onemocněním a zodpovědným genem je *NF2*. Asi 50 % mutací *NF2* genu se vyskytuje *de novo*. Onemocnění NF2 se projevuje typicky rozvojem oboustranných vestibulárních schwannomů, neboli neurinomů akustiku (nezhoubný nádor ze Schwannových buněk v mostomozečkovém koutu, obaluje sluchový a rovnovážný nerv), benigními nádory centrální i periferní nervové soustavy (CNS a PNS) a hamartomy (malformace buněk za vzniku benigního nádoru v tkáni). Oboustranné vestibulární schwannomy se začínají projevovat kolem puberty. První příznaky jako tinnitus (šelest v uších) a ztráta sluchu se objevují v druhé dekádě života. Oproti NF1 se neurofibromatóza II. typu začíná projevovat v pozdějším věku pacienta a je desetkrát vzácnější. Nemocnost NF2 se odhaduje na jednu osobu z 33000–40 000 lidí.

Schwannomatóza je opět autozomálně dominantní, ale termín NF3 se nepoužívá. Asi 85–90 % případů se objevuje *de novo*. Má téměř stejný klinický obraz jako NF2 i onemocnění schwannomatózou je asi stejně časté, také se projevuje mnohočetnými schwannomy neboli neurinomy (většinou benigní, postihující mozkové a míšní nervy i PNS, ale liší se nepřítomností vestibulárních schwannomů (Petrák a kol., 2009).

3.7.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Neurofibromatosis von Recklinghausen patří mezi autozomálně dominantní dědičné syndromy. Gen *NF1* umístěný na 17q11.2 má 60 exonů a mutace jako inserce, delece, substituce, duplikace, nebo chromozomální přestavby jsou rozptýlené v celém genu (Uusitalo a kol., 2014). Gen *NF1* patří mezi tumor supresorové geny a produkuje protein neurofibromin (2 818 aminokyselin). Neurofibromin aktivací GTPázy (guanointrifosfát fosfohydroláza) inhibuje funkci proteinu Ras ze skupiny protoonkogenů. Mutace neurofibrominu způsobí zvýšené hladiny aktivované GTP-Ras, a to vede k rychlému dělení Schwannových buněk v nesprávný čas. Stejný mechanismus s největší pravděpodobností probíhá i u všech neuroglií (Petrák a kol., 2009). Asi u 5 % pacientů s NF1 se vyskytují mikrodelece po celé délce genu 17q11.2: u těchto pacientů je dřívější nástup neurofibromů a transformace benigního nádoru na maligní tumor je závažnější (Praxedes a kol., 2010).

Gen *NF2* je umístěn na chromozomu 22 (22q12.2) a je to tumor supresorový gen, exprimující protein schwannomin, také nazývaný merlin. Schwannomin se nachází v buněčné membráně, udržuje buněčný cytoskelet a membránu, hlavně v nervových buňkách (Schwannovy buňky). Reguluje mezibuněčnou adhezi a aktinový skelet buňky, takže ovlivňuje změnu tvaru buňky. Důležitý je schwannomin pro mozkovou tkáň. Chybí ve všech schwannomech u pacientů s mutací v genu *NF2* (Petrák a kol., 2009). Merlin ovlivňuje klíčové signální dráhy v cytoplazmě a jádru, kdy inhibuje proliferaci buněk, reguluje buněčný cyklus a spojuje receptory v plasmatické membráně s kinázami pro usnadnění kontaktní inhibice (Schroeder a kol., 2013).

Gen u Schwannomatózy se nachází na 22. chromozomu blízko genu *NF2*. Zatím není známo, jaký protein kóduje (Petrák a kol., 2009).

3.7.2 Charakteristika onemocnění

U pacientů jsou popsány případy zárodečné mutace a také mozaiky způsobené somatickou mutací v genu *NF1*. Zmíněné příznaky NF1 jako *café au lait* se projevují u dětí pěti a více skvrnami a u dospělých je to šest a více větších skvrn a neurofibromy se nalézají v počtu dvou a více. Mezi nádorové projevy patří hamartomy, jiné benigní nádory a také nádory maligní. Nejčastější jsou nádory CNS, nádory mozku a PNS, oboustranný gliom

optických nervů, kdekoli v periferním nervu se může nacházet neurofibrom, benigní nádor ze Schwannovy buňky. Neurofibromy se také vyskytují u lidí bez NF1, proto nejsou příliš specifickým diagnostickým markerem. Většina oboustranných gliomů optických nervů je bez symptomů, ale může se projevit zhoršením zraku. Hlavně u dospělých osob se může projevit MPSNT (malignant peripheral nerve sheath tumor – rakovina pojivové tkáně periferních nervů), která vzniká maligní transformací neurofibromu a přináší špatnou prognózu. Další tumory zasahují trávicí soustavu, ledviny (Wilmsův tumor – zhoubný nádor ledvin), nadledviny a projevuje se leukemie. Z nenádorových projevů – malý růst, makrocefalie (těžká vývojová porucha mozku), hydrocefalie (nahromadění mozkomíšního moku), migrény, lehká mentální retardace a poruchy v učení i chování. U dítěte se může projevit předčasná puberta, způsobená gliomem optického chiasmatu v hypothalamu (místo mozku, kde se optické nervy částečně kříží), (Petrák a kol., 2009). U NF1 jsou ještě snadno viditelné na kůži makuly (fíčky) a kožní řasa (Uusitalo a kol., 2014).

Při NF2 se mohou projevit bolesti hlavy, šedý zákal v mladém věku, benigní nádory mozkového obalu, příznaky nemocí mozečku, míšní léze a nádory. Příznaky, které doprovází neurofibromatózu I. typu se ve II. typu neurofibromatózy vyskytují jen zřídka (Petrák a kol., 2009). Častým nádorem na mozku u tohoto onemocnění je meningeom (nádory z obalů mozku míchy), způsobený epigenetickou inaktivací genu *NF2* methylací (Evans a kol., 2009). Mutace *NF2* mohou být zárodečné (70 %), nebo vytváří somatickou mozaiku (30 %) se ztrátou heterozygoty a inaktivací tumor supresorového genu, za vzniku různých rakovin. Nesmyslná mutace (předčasný terminační kodon) nebo posun čtecího rámce v *NF2* genu způsobují spíše závažnější onemocnění, než somatické mozaiky a ztrátové mutace. U většiny pacientů se projevuje NF2 do 20 let věku, pacienti s několika nádory žijí po diagnóze asi 10 až 20 let (Schroeder a kol., 2013).

Schwannomatóza je charakteristická přítomností mnohočetných schwannomů mimo vestibulárních schwannomů. Schwannomatóza se projevuje nejvíce v dospělosti jako chronická bolest některé části těla (končetiny, obratle páteře), bez výrazného ovlivnění pacientova života. Schwannomy jsou nádory benigní s nízkým rizikem malignizace (Petrák a kol., 2009).

3.7.3 Genetické vyšetření

Vyšetření genu *NF1* se provádí pomocí FISH, kdy jsou fluorescenční sondy hybridizovány k chromozomům z periferní krve v metafázi a identifikují rozsáhlé delece u *NF1* pacientů (Praxedes a kol., 2010). Nebo u PCR metod se pacientovi odebere vzorek slin a po izolaci DNA následuje kvantitativní PCR, anebo pyrosekvenování. Analýza pokračuje komplementárními testy – testování genetických markerů (mikrosatelity SNP – single nucleotide polymorphism). MLPA a detekce mikrodelecí a CNV. Potvrzení mutace se provádí sekvenováním podle Sangera (Uusitalo a kol., 2014). Zárůdečná mutace *NF2* se detekuje pomocí SSCP a gelové elektroforézy. Genomové přestavby se detekují pomocí cytogenetické analýzy FISH a MLPA. Detekce somatické mozaiky závisí na citlivosti použitých metod (např. Sangerovo sekvenování identifikuje mutaci až tehdy, pokud je přinejmenším v 25 % DNA). Cytogeneticky se potvrzuje narušení genu *NF2* chromozomální translokací nebo cirkularizací 22. chromozomu u mozaiky. Cirkularizovaný chromozomu 22 má za následek více meningeomů a vestibulárních schwannomů (Evans a kol., 2009).

3.8 MNOHOČETNÁ ENDOKRINNÍ NEOPLAZIE

Dědičný syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) se rozlišuje na dva typy – syndrom MEN 1 a syndrom MEN 2. Typ dědičnosti obou syndromů je autozomálně dominantní, ale objevují se také v nižších procentech zárodečné mutace *de novo* u nosičů. Syndrom MEN 1 je charakterizován propojením více než 20 druhů endokrinních a neendokrinních nádorů. Vyskytuje se adenom příštítných tělísek, který je příčinou primární hyperparatyreózy (onemocnění způsobené vysokou hladinou parathormonu) u 90–95 % postižených MEN 1. Nadměrná produkce parathormonu se projevuje většinou nenápadně, jako první z příznaků tohoto onemocnění mezi pubertou a věkem 30 let. 50–65 % nemocných postihnou nádory slinivky břišní a u 40–50 % nemocných se vyskytnou nádory hypofýzy, které ji samotnou naruší spolu se zhoršením zraku a bolestí hlavy. Dále jsou s MEN 1 spojovány nádory kůry nadledvin a kůže, karcinoidy (neuroendokrinní nádor). Nádory jsou spíše benigní a způsobují hyperfunkci postižených míst, také mohou být mnohočetné a přecházet v maligní formu (Bendlová a kol., 2009b).

Syndrom MEN 2 se projevuje hlavně medulárním karcinomem štítné žlázy (MTC – medullar thyroid cancer) a k jeho rozvoji dochází mezi 40. a 70. rokem života. MTC je nádorem štítné žlázy z parafolikulárních buněk, též C-buněk produkující kalcitonin. MTC zahrnuje 4–10 % ze všech nádorů štítné žlázy, vyskytuje se většinou sporadicky ze 75 % a méně často 25 % ve formě familiální jako FMTC. MTC v kombinaci s feochromocytomem (benigní nádor u tkání produkující katecholaminy jako jsou nadledviny) popřípadě primární hyperparatyreózou se označuje jako syndrom MEN 2A, v druhé kombinaci s feochromocytomem, dalšími lézemi a tělesným marfanoidním habitem (vysoká postava, dlouhé a tenké končetiny, oční vady) se označuje jako MEN 2B. Mnohočetné endokrinní neoplazie způsobují u postižených nádorová onemocnění několika endokrinních žláz a vyskytují se vzácně, přibližně 1 pacient na 25–50000 lidí (Bendlová a kol., 2009a).

3.8.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Mnohočetné endokrinní neoplazie jsou typem dědičnosti autozomálně dominantní. Se syndromem MEN 1 je asociovaný gen *MEN1* (multiple endocrine neoplasia 1) na chromozomu 11q13 a kóduje protein menin, který je lokalizován v jádře. S největší pravděpodobností se podílí na opravách DNA při replikaci, na transkripci a reguluje buněčnou proliferaci. Více než 400 zárodečných mutací v celém genu narušuje funkci meninu. Dochází ke ztrátě heterozygoty v nádorové tkáni, když somatická mutace inaktivuje zdravou alelu (Bendlová a kol., 2009b). Mutace u MEN 1 zahrnují ztrátové mutace, delece, inserce, duplikace, nesmyslné mutace (Zatelli a kol., 2014).

Za MEN 2 je zodpovědný protoonkogen *RET*, který je lokalizován v oblasti chromozomu 10q11.2 a skládá se z 21 exonů. *RET* kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor, jehož přítomnost je důležitá při diferenciaci a vývoji tkání z neuroektodermálních buněk. Jednotlivé mutace zasahují různé exony v genu, a to se projevuje na odlišném fenotypu a agresivitě (Bendlová a kol., 2009a). V protoonkogenu *RET* se projevují ztrátové mutace, s různou penetrací se liší varianty MEN2A, MEN2B a FMTC (Krampitz a Norton, 2014). Další mutace jsou stejné jako u MEN 1. Asi 95 % postižených MEN2B mají jedinou bodovou mutaci v tyrozinkináze, kde je threonin nahrazen methioninem (Moline a Eng, 1999, [online]).

3.8.2 Charakteristika onemocnění

Syndrom MEN 1 je diagnostikován, pokud je u pacienta nález nejméně dvou typů endokrinních tumorů. V rodině s prokázanou zárodečnou mutací v *MEN1* stačí postižení jednoho orgánu. Gastropankreatické tumory postihují hlavně slinivku břišní, ale také dvanáctník a jsou mnohočetné. Nádor gastrinom (produkující hormon gastrin) se projevuje vysokou sekrecí s žaludečními vředy a průjmy. Inzulinom se vyznačuje hypoglykemií. Časté jsou nefunkční (hormonálně neaktivní) pankreatické endokrinní tumory, které jdou velmi obtížně určit. Metastázy prostupují do uzlin, jater nebo kostí. Adenom hypofýzy je u 10 % nefunkční nebo produkuje prolaktin, objevuje se nadměrná produkce růstového hormonu (akromegalie) a také adrenokortikotropního hormonu (Cushingova nemoc). Karcinoid zasahuje brzlík, průdušky nebo žaludek a projevuje se hormonální nadprodukcí (Bendlová a kol., 2009b).

U medulárního karcinomu štítné žlázy dochází k metastázám do lymfatických uzlin, jater, plic a kostí. V pokročilejším stádiu dochází k průjmům. Feochromocytom se obvykle projevuje o několik let později než MTC. Nejméně agresivní formou MTC je familiální, projevující se mezi 45. a 55. rokem života. MEN 2A se rozvíjí mezi 25 a 35 lety věku a MEN 2B není tolik častý, ale je nejagresivnější formou MTC a jeho postižení začíná už u dětí. MEN 2B je snadno rozpoznatelný a plně se rozvíjí mezi 10. a 20. rokem života (Bendlová a kol., 2009a).

3.8.3 Genetické vyšetření

V jednotlivých nádorech je vysoká hladina hormonů (gastrin, glukagon, inzulin, pankreatický polypeptid), která se prokazuje imunocytochemicky (Bendlová a kol., 2009b). U MEN 1 se mutace prokazují sekvenováním genomové DNA. K analýze genu *MEN1* se využívá real-time PCR spolu se sondou TaqMan (zvýší specifčnost kvantitativní PCR) pro detekci CNV, když se nepodaří identifikovat mutaci přímým sekvenováním. Rozsáhlé delece se potvrdí také pomocí MLPA nebo Southern blotting. Reaktivita meninu se detekuje imunohistochemicky za použití protilátek (Zatelli a kol., 2014). Defekty protoonkogenu *RET* se zjišťují po extrakci genomové DNA amplifikací PCR, restrikcí a sekvenační analýzou (Krampitz a Norton, 2014). Zvýšený počet C-buněk u MTC a feochromocytom jsou testovány

histologickými a biochemickými metodami. K sekvenační analýze kódujících a přilehlých intronových oblastí se u MEN 2 používají různé metody, jako kvantitativní PCR, long-PCR, MLPA nebo chromozomální microarray (Moline a Eng, 1999, [online]). U postižených rodin je nutná dispenzarizace, která zachytí nádor včas. Důležité je sledovat žlázy se sekrecí hormonu a provádět laboratorní vyšetření, které zjistí vyšší hladinu hormonu. K tomu je zapotřebí odběr vzorku z periferní krve, moče, odoperované nádorové tkáně. Při podezření na mnohočetnou endokrinní neoplazii je možná prenatální i prediktivní diagnostika (Bendlová a kol., 2009a,b).

3.9 VON HIPPEL-LINDAUOVA CHOROBA

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) patří mezi dědičné syndromy s typem auozomálně dominantním. VHL je charakteristický hemangioblastomy (benigní tumor hlavně v mozečku) a vyskytuje se u 60–80 % pacientů, s průměrným věkem onemocnění 33 let. U pacientů s VHL se mohou hemangioblastomy tvořit v mozečku, míše, mozkovém kmeni. Téměř u všech pacientů se choroba projeví do 65 let věku. Až 60 % nemocných VHL postihnou retinální hemangioblastomy, které jsou na různých místech v sítnici, v obou očích, i mnohočetné v jednom oku a mohou se objevit už v prvním roce života, avšak nejčastěji se projeví ve věku mezi 12–25 lety. U 20–50 % pacientů s VHL se kolem 35. roku života vyskytují pankreatické cysty a cystadenomy. Onemocnění pankreatu nezpůsobuje závažnější problémy, cysty jsou benigní a spíše utlačují okolní tkáň nebo další orgány. Mezi další charakteristické znaky VHL se řadí – epididymální cysty (na nadvarlatech), hepatální cysty, hemangiomy (benigní nádor krevních cév tvořící se na kůži), adenomy, angiomy (nezhoubný nádor krevních a mízních cév), cysty sleziny a tumory endolymfatického vaku (vedou ke ztrátě sluchu). Vzácně se cysty a hemangiomy vyskytují v širokém rozmezí tkání. Postižení tímto syndromem připadá na 1 člověka z 35–40000 lidí (Plevová a kol., 2009b).

3.9.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Von Hippel-Lindauova choroba je dědičným auozomálně dominantním syndromem a je asociována s genem *VHL* (gen von Hippel-Lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase) umístěným na chromozomu 3p25–26 (Plevová a kol., 2009b). *VHL* je tumor supresorový gen, obsahuje 3 exony a je široce exprimován v lidských tkání (Robinson a Ohh, 2014). *VHL* se tedy podílí na důležitých buněčných procesech, mezi které patří ještě buněčná proliferace a odpověď na poškození DNA (Robinson a Ohh, 2014). Zárodečné mutace jsou všech typů a jsou rozptýlené po *VHL* genu, zahrnují například delece, duplikace, ztrátové mutace (Hes a kol., 2007). Dalšími popsányými mutacemi v genu *VHL* mohou být nesmyslné mutace, mikrodelece a mikroinzerce (Hes a kol. 2000). *VHL* kóduje protein o 213 aminokyselinách známý jako VHL₃₀ a ještě exprimuje izoformu ze 160 aminokyselin, tento protein se nazývá VHL₁₉ a je výsledkem alternativní iniciace translace v druhém AUG kodonu (kodon 54) uvnitř čtecího rámce. Obě tyto formy brání rozvoji nádorů. VHL₁₉ se nachází v jádře a v cytoplazmě, VHL₃₀ je převážně v cytoplazmě; obě formy se ale většinou jednotně označují jako VHL. V rámci ubikvitinace (degradace proteinů) působí VHL jako podjednotka rozpoznávající substrát. VHL podporuje odbourávání podjednotky HIF (faktor indukovatelný hypoxií je transkripční faktor, reagující na dispoziční kyslíku a ovlivňující expresi různých genů) jako součást ubikvitin ligázy E3. Normální funkce VHL se projevuje úplnou ubikvitinací, kdežto mutantní VHL neubikvitinuje všechny na ni navázané proteiny. Nádory jsou nejčastěji vysoce hypoxické kvůli svému hyperaktivnímu růstu. Fungování HIF a transkripční aktivace jsou součástí epigenetických změn, s tím je také spojena ztráta funkce VHL a progres rakoviny VHL, také kontroluje buněčné dělení, kdy spolupracuje s mikrotubuly, které jsou důležité pro tvar buňky, řasinky u ledvinových buněk (nefronů) a vznik dělicího vřeténka. Při ztrátě normální funkce VHL dochází k chromozomální nestabilitám, což je projevem základní vlastnosti nádorových buněk (Robinson a Ohh, 2014).

3.9.2 Charakteristika onemocnění

Von Hippel-Lindauova choroba byla poprvé popsána na začátku 19. stol. A pojmenována podle Eugena von Hippela a Arvida Lindaua, kteří popsali častý vznik

krevních cév (vaskularizaci) v sítnici za vzniku nádorů. Tyto nádory sítnice se objevují vedle lézí CNS. Přes rozsáhlou škálu příznaků, je retinální karcinom v retinálních buňkách nejčastějším důvodem onemocnění a úmrtí mezi těmito pacienty. Renální karcinom je nejběžnější formou rakoviny ledvin a z větší části se mutace vyskytuje sporadicky (Robinson a Ohh, 2014). 2007). Přibližně u 40 % postižených VHL se projeví karcinom ledvin (jediný, mnohočetný, bilaterální). Renální ložiska nad 3 cm nebo rychle rostoucí je vhodné odstranit. Feochromocytom je vzácný, postihuje 10–15 % nosičů a zasahuje více míst v těle. Pankreatické neuroendokrinní nádory jsou závažnější a postihují asi 15 % pacientů s VHL, mohou být zhoubné a hrozí metastázy, jejich velikost obvykle dosahuje nad 3 cm (Plevová a kol., 2009b).

3.9.3 Genetické vyšetření

K analýze genu *VHL* se opět extrahuje DNA ze vzorků periferní krve. Gen sestavený ze tří exonů a obklopený doprovodnými a intronovými úseky je amplifikován pomocí PCR s použitím oligonukleotidů. Pokračuje se přímým sekvenováním kódující oblasti, kde se mohou najít ztrátové mutace. Kvantitativní Southern blotting odhalí strukturální přestavby a delece v DNA. Také se pro detekci delecí nebo duplikací v genu používá MLPA (Hes a kol., 2007). V lymfocytech nosičů se za použití metody FISH na metafázních chromozomech potvrdí delece, které zahrnují celý *VHL* gen. Rozsáhlé delece se také mohou prokázat pulzní gelovou elektroforézou nebo pomocí long PCR. Při restrikním mapování se DNA štěpí specifickými restrikními endonukleázami, a tak se rozpoznají specifické sekvence nukleotidů (Hes a kol., 2000). Dále se pozorují rozdíly VHL a to mezi klasickou formou VHL s více postiženými orgány a mírnější formou VHL s omezenými příznaky nebo jedním zasaženým orgánem (Hes a kol., 2007). Při podezření na VHL je doporučeno prediktivní vyšetření už v dětském věku vzhledem k závažným příznakům onemocnění a v rodinách s historií VHL je umožněno prenatální vyšetření. Pravidelné prohlídky během života se zaměřují na celkové fyzické a neurologické vyšetření, oční a ušní vyšetření, test moči na metanefrin (zvýšení katecholaminu), ultrazvuk břicha a MRI. Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství, poskytnuty informace o genetickém testování a o následné dispenzární péči (Plevová a kol., 2009b).

3.10 ATAXIA-TELANGIEKTASIA

Ataxia-telangiectasia (AT) je autozomálně recesivní hereditární onemocnění, patřící mezi syndromy chromozomální nestability, které jsou způsobeny poruchou reparačních genů (Krutílková a Eckschlager, 2009a). Neurodegenerativní onemocnění AT, někdy nazývané jako Louis-Bar syndrom, má predispozice k rakovinám a nejvíce oslabuje postižené cerebelární ataxií (porucha hybnosti onemocněním nervové soustavy). Navíc snižuje imunitu organismu, a tak se objevují časté infekce (Sahama a kol., 2014). Progresivní cerebelární ataxie se začíná projevovat mezi 1. a 4. rokem dítěte. U dětí nesoucích mutaci *ATM* jsou pozorovatelné podezřelé příznaky při chůzi a držení hlavy, nezřetelná řeč, slintání, přerušení okohybných svalů (neschopnost pozorování objektu přes zorné pole) a nezvykle malý mozeček, pozorovaný pomocí MRI. Neobvyklé formy AT postihují dospělé časnou dystonií (neurologická porucha – mimovolně stahování svalů, způsobující abnormální pohyby). Nosiči mutace *ATM* jsou vysoce citliví na ionizující záření, proto je nutné, vyvarovat se zvýšeným dávkám diagnostického rentgenového záření (Gatti, 1999, [online]). Neurologické příznaky cerebelární ataxie jsou přítomny u všech pacientů. Dále se vyskytuje chorea (nervová porucha), nystagmus (mimovolně, rychlé pohyby očí), svalová slabost, elasticita a telangiectasie (rozšíření krevní cévy – žilky) bulbů, které se v oblastech vystavených slunečnímu záření projeví kolem 7. roku dítěte. Mutace v *ATM* genu se objevuje u jednoho dítěte z 40 000–300 000 porodů (Krutílková a Eckschlager, 2009a).

3.10.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Za Ataxii-telangiectasii je zodpovědná mutace v obou kopiích genu *ATM* (ataxia telangiectasia mutated) v pozici chromozomu 11q22.3. Jako většina syndromů chromozomální nestability je to autozomálně recesivní dědičné onemocnění, zaviněné poruchou genů exprimující enzymy pro opravu DNA. Chromozomální nestability jsou dále charakteristické tím, že poškozením reparačních mechanismů dochází k hypersenzitivitě na určité genotoxické látky a chromozomovým aberacím (jednořetězové a dvouřetězové zlomy, přestavby). Dochází k nesprávné regulaci buněčného cyklu, a tak ke zvýšené pravděpodobnosti somatických mutací (Krutílková a Eckschlager, 2009a). *ATM* je jediný známý gen, který je spojován s AT. Při diagnóze AT je silně snížena hladina *ATM* bílkovin

v buňkách (Gatti, 1999, [online]). *ATM* gen kóduje protein kinázu ATM, která se nachází v jádru buňky a je klíčová při buněčné odpovědi na poškození DNA, reaguje na buněčný stres a také reguluje zpomalení nebo zastavení buněčného cyklu v kontrolních bodech, takzvaných „checkpoints“, při růstu a dělení buňky. Bylo identifikováno více než 500 mutací genu *ATM* lokalizovaného na 11. chromozomu, které vedou k variabilním neurologickým příznakům. Příznaky jsou charakteristické pro každou rodinu (Sahama a kol., 2014). ATM protein udržuje tak stabilitu genomu, je důležitou součástí normálního vývoje a má velký význam v nervovém i imunitním systému. Při nefunkčním proteinu se mutace hromadí, nastává neregulovaný růst a dělení buňky, což vyústí v nádor. Mimo to může buňka nevhodně odumřít, v tomto případě v mozečku, jehož hlavním úkolem je koordinovat pohyb. ATM je sledován jako potenciální cíl léčby rakoviny (*Genetics Home Reference*, 2013, [online]).

3.10.2 Charakteristika onemocnění

Pacienti trpí narušením buněčné i protilátkové imunity, neplodností a vysokou hladinou sérového alfa-fetoproteinu, produkovaného nádorem. Přibližně u 30 % pacientů s AT se nejčastěji objevuje leukemii a lymfomy, v dospělosti to jsou nádory žaludku, dělohy, kůže, dále meduloblastomy a gliomy. Mezi kožní příznaky patří ztráta kožního pigmentu, skvrny nazývané *café au lait* a předčasné šedivění. Heterozygoti mutace *ATM* mají zvýšené riziko nádorů 2–3násobně a u žen je asi 50% riziko karcinomu prsu. U AT je chromozomální lomivost asi v 10 % mitóz, nejvíce v místech pro T a B-buněčné receptory (Krutílková a Eckschlager, 2009a). U nemocných AT se často projevují závažné infekce a zároveň nízké hladiny protilátek, dále trpí na chronickou bronchiektazii (chronické rozšíření průdušek). Objevují se endokrinní změny, důsledkem může být cukrovka. Inteligence je normální, jen kvůli svalové dysfunkci je učení obtížnější. Děti se rychle učí chodit, proto dochází k přechodnému zlepšení v koordinaci pohybů, AT se ale opět projeví a většinu dětí během deseti let upoutá na invalidní vozík. Děti potřebují pomoci se životními potřebami, veškeré svalstvo je oslabeno, důležité je cvičení. Většina pacientů AT umírá na vracející se chronické respirační onemocnění a na lymfocytární infiltraci plic (Gatti, 1999, [online]).

3.10.3 Genetické vyšetření

U lidí s podezřením na Ataxii-telangiektasii se provádí různá testování na charakteristické znaky tohoto syndromu. Testuje se koncentrace alfa-fetoproteinu v krevním séru: při AT je u více než 95 % pacientů koncentrace zvýšena nad 10 ng/ml. U zdravých dětí ale tato hodnota může být vyšší do jejich 2. roku. K detekci proteinu ATM se používá citlivý a specifický Western blotting, protože u většiny pacientů je množství tohoto proteinu značně snižené. Průtoková cytometrie je využívána pro měření závislosti substrátu ATM na fosforylaci. Test radiosenzitivity se provádí *in vitro* určením přežití kolonií leukocytů u pacientů s podezřením na AT. Pomocí sekvenční analýzy *ATM* v kódující oblasti se zjistí asi 90 % variant genu *ATM*. Pro identifikaci delecí nebo duplikací se používají ještě metody – PCR (kvantitativní PCR, long-range PCR), MLPA, chromozomální microarray. Monitorují se časně malignity a imunitní stav pacienta. Těhotné ženy s rodinnou anamnézou se vyšetřují prenatálně (Gatti, 1999, [online]). Kontroly postižených se provádí čtyřikrát ročně. Zaměřují na hematologické malignity a při trávicích potížích na gastrokopii. Ženy mají vysoké riziko karcinomu prsu, a proto jsou intenzivněji sledovány v mamologických poradnách. Případné radiologické vyšetření se provádí při snížené dávce záření (Krutílková a Eckschlager, 2009a).

3.11 COWDENŮV SYNDROM

Cowdenův syndrom (CS) je dědičné autozomálně dominantní onemocnění, které je zařazeno mezi PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS), (Puchmajerová a kol., 2009). PHTS zahrnuje také syndromy Bannayan-Ruvalcaba Riley, Lhermitte-Duclos, Proteus a Proteus-like (Porto a kol., 2013). Tyto zmíněné syndromy spojuje mutace v genu *PTEN* (phosphatase and tensin homologue) a mnohočetné hamartomy. U pacientů s CS se vyskytují mnohočetné hamartomy s vysokým rizikem benigních a maligních nádorů po celém těle, hlavně u štítné žlázy, prsu a endometria. Postižení obvykle trpí na mukokutánní léze (na sliznici a kůži), jako jsou trichilemomy (kožní změny v obličeji), akrální keratózy (nadměrné rohovatění), papilomatozní papuly (puchýřky, benigní nádorky s výběžky) a slizniční léze. Cowdenův syndrom se projeví do 20 let života u více než 90 % nosičů mutace

a během 30 let se u 99 % nosičů vyvinou kožní léze. U nemocných CS hrozí nádorová onemocnění na různých částech těla – prsa, štítná žláza (výhradně folikulární, nebo papilární, nikdy medulární karcinom), plíce, kůže, sítnice oka, mozek, urogenitální soustava. V trávicí soustavě se vyskytují hamartomatozní polypy, ale kolorektální karcinom nepředstavuje zvýšené riziko. Vaskulárními odchylkami může být narušen kterýkoli orgán v těle (Puchmajerová a kol., 2009). Frekvence výskytu Cowdenova syndromu se odhaduje na 1/200000 (*Genetics Home Reference*, 2012, [online]).

3.11.1 Typ dědičnosti a asociované geny

Cowdenův syndrom je dědičné autozomálně dominantní onemocnění, do kterého je zapojen gen *PTEN* lokalizován v oblasti chromozomu 10q23 (Puchmajerová a kol., 2009). Mutace tohoto genu ve více typech tkání, způsobuje několik typů sporadických i zárodečných rakovin. V některých tkáních se *PTEN* vyskytuje jako haploinsuficientní gen (přítomna je jedna funkční alela), přičemž dochází ke snížení exprese. *PTEN* kóduje protein fosfatázu, která se skládá z 403 aminokyselin a má hlavně katalytickou funkci (Song a kol. 2012). Fosfatáza zpomaluje signální dráhy fosfoinositid 3-kinázy s AKT a serin/threonin proteinkinázou, vedoucí ke stimulaci buněčné proliferace, progresu buněčného cyklu a apoptóze. Ztráta této funkce proteinu PTEN vede k buněčné transformaci a hrozí tumor v mnoha orgánech, proto jsou projevy onemocnění variabilní (Porto a kol., 2013). *PTEN* je jediným genem, ve kterém mutace způsobují syndromy spojené s hamartomy (Eng, 2001, [online]).

3.11.2 Charakteristika onemocnění

Pro Cowdenův syndrom jsou diagnostické kožní léze, které se objevují jako první signál CS, který pomáhá určit diagnózu pacienta a predispozice k vývoji malignit. U více než 90 % pacientů jsou přítomny trichilemomy, akrální keratóza kůže, propadliny na dlaních a chodidlech. Makrocefalie se projevuje přibližně u 80 % pacientů. Onemocnění prsu se vyskytuje téměř u 75 % žen s CS, projevuje se často jako fibrocystická nemoc. Rakovina prsu je nejčastější zhoubný nádor Cowdenova syndromu a je následována rakovinou štítné žlázy.

Porucha funkce štítné žlázy je až v 75 % případů a rakovina štítné žlázy hrozí u 3–10 % pacientů. Polypy trávicí soustavy se vyskytují nejméně u 50 % nosičů mutace *PTEN*, a zvyšuje se tak riziko kolorektálního karcinomu. Jinými příznaky CS mohou být papilomy rtů a sliznic (nezhoubný nádor s bradavičnatým, třásnitým, nebo dlaždicovým vzhledem), adenomy, benigní ovariální cysty, neurologické vady, mentální retardace a oslabení imunity. U 6 % postižených byly popsány melanomy. CS je často diagnostikován v třetí dekádě života. Prevalence se odhaduje na 1 pacienta z 200000, ale bude nejspíše vyšší, kvůli rysům onemocnění, které se vyskytují i u běžné populace (Porto a kol., 2013). Celoživotní riziko rakoviny prsu u žen je 25–50 % okolo 38–46 let věku (karcinom prsu u mužů je vzácný). Celoživotní riziko karcinomu štítné žlázy je asi 10% a karcinomu endometria je asi 7 %. Nosičům hrozí multifokální i oboustranné nádory. Dále jsou pro Cowdenův syndrom charakteristické kožní a slizniční příznaky jako hamartomatózní léze, hamartomy prsou a střeva, lipomy a fibromy. S CS je často spojována Lhermitte-Duclosova choroba (megalocefalie, epilepsie, nádor mozku – dysplastický gangliocytom mozečku), (Puchmajerová a kol., 2009).

3.11.3 Genetické vyšetření

Analýza mutace *PTEN* se provádí po extrakci genomové DNA z leukocytů periferní krve. Skenování genomové DNA se začíná kombinací denaturační gradientové gelové elektroforézy s vysoko rozlišovací analýzou křivek tání a Sangerovým sekvenováním. Při další analýze se z buněčné linie lymfoblastů připraví lyzát, který se separuje metodou SDS-PAGE (polyakrylamidová elektroforéza s detergentem dodecyl sulfátem sodným) a následně se po přenesení na nitrocelulzu provede imunoblotting s protilátkami. Pomocí fluorescence se tak projeví přítomnost exprimovaného proteinu (Tan a kol. 2011). Testování delece/duplikace není snadné; k sekvenační analýze kódujících a přilehlých intronových oblastí genomové DNA se používá kvantitativní PCR, long-PCR, MLPA, chromozomální microarray. Pro potvrzení mutace je doporučeno vhodné pořadí testování – sekvenování všech exonů a přilehlých intronů, analýza delece/duplikace a sekvenační analýza variant promotorových oblastí snižující expresi genu (Eng, 2001, [online]). Prenatální diagnostika je možná a je doporučeno prediktivní vyšetření v rodině, kde je známa kauzální mutace genu *PTEN*. Nutné je celkové vyšetření, pokud byl v rodině karcinom jako kožní léze, prsu

a oblasti krku, je vhodné začít s vyšetřením co nejdříve, důležité je kožní vyšetření a dále se vyšetřuje moč, břišní orgány, funkce štítné žlázy ultrazvukem, později se provádí kolonoskopie. U žen se začíná dříve s vyšetřením prsou pomocí NMR (spektroskopie nukleární magnetické rezonance), mamografie a provádí se ultrazvuk i biopsie pochvy a dělohy. Pacient s CS je poučen o nutnosti odborného vyšetření, hrozících malignitách a o plánované dispenzární péči (Puchmajerová a kol., 2009).

4 ZÁVĚR

Hereditární nádorové syndromy jsou způsobené zděděnou mutací v jednom genu nebo více genech. K tomu, aby se normální buňka změnila v rakovinnou buňku, je zapotřebí několika kroků. Nositelé dědičné mutace jsou o něco blíže ke vzniku nádoru od narození, ale pravděpodobnost, že se nádorové onemocnění během života projeví, závisí také na mnoha dalších genetických a negenetických faktorech. Naše okolí a životní styl mají významný vliv na vznik mutací, avšak některým rizikovým faktorům nelze zabránit a rozhodující mutace se objevují jako důsledek chyb při kopírování DNA. Možnosti genetického testování se neustále rozšiřují, zlepšují se metody a přístroje pro přesnější detekce mutací v genech. Stále jsou nalézány nové geny a objasňovány příčiny závažných chorob. Díky novým přístupům v screeningu a léčbě mají rodiny s hereditární mutací naději na předcházení nemoci nebo její brzké vyléčení.

Nejvýznamnější dědičnou nádorovou chorobou je syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií, kdy například jen pouhá ztráta čtyř nukleotidů v kódující oblasti genu *BRCA1* způsobí rakovinu. Následuje rakovina tlustého střeva, která se dědičně projevuje jako Lynchův syndrom, což je závažný typ rakoviny, rozšiřující se po celém těle. Méně častá je familiální adenomatózní polypóza, charakterizovaná velkým množstvím polypů na tlustém střevě. Vzácnější syndrom Li-Fraumeni je charakterizován osteosarkomy a sarkomy v měkkých tkáních a zkracováním telomery. Familiální retinoblastom se projevuje jako nejčastější zhoubný nádor očí už v dětství a hrozí i dalšími nádory. U Neurofibromatosis von Recklinghausen jsou pro NF1 charakteristické benigní ploché skvrny *café au lait* a neurofibromy na kůži; NF2 a Schwannomatózu spojují různé schwannomy. Mnohočetnou endokrinní neoplazii rozdělujeme na typ 1 a 2, kdy MEN 1 propojuje více než 20 druhů endokrinních a neendokrinních nádorů a MEN 2 je typický hlavně medulárním karcinomem štítné žlázy. Také Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) má mnohočetné příznaky, těmi hlavními jsou hemangioblastomy v nervové soustavě. *VHL* asociovaný gen je zapojen do ubikvitinace. Neurodegenerativní onemocnění Ataxia-telangiektasia se projevuje poruchou hybnosti způsobenou onemocněním nervové soustavy. Pro poslední syndrom zpracovaný v této práci, Cowdenův syndrom, jsou typické mnohočetné hamartomy s rizikem benigních a maligních nádorů po celém těle.

5 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Aerts, I., Lumbroso-Le Rouic, L., Gauthier-Villars, M., Brisse, H., Doz1, F., Desjardins, L. (2006): Retinoblastoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1:31.

Banks, K. C., Moline, J. J., Marvin, M. L., Newlin, A. C. a Vogel, K. J. (2013): 10 rare tumors that warrant a genetics referral. *Familial Cancer* 12(1): 1–18.

Bendlová, B., Dvořáková, Š., Václavíková, E., Vlček, P. (2009a): Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 2 – syndrom MEN 2. *Klinická onkologie* 22: 28–31.

Bendlová, B., Dvořáková, Š., Vlček, P., Čáp, J. (2009b): Mnohočetná endokrinní neoplazie typ 1 – syndrom MEN 1. *Klinická onkologie* 22: 25–27.

Collins, S. Francis. (2012): *Řeč života: DNA a revoluce v personalizované medicíně*. Vydání 1. Praha: Academia. Edice Galileo, sv. 53.

Ewald, I. P., Ribeiro, P. L. I., Palmero, E. I., Cossio, S. L., Giugliani, R., Ashton-Prolla, P. (2009): Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genetics and Molecular Biology* 32(3): 437–446.

Evans, D. G. R. (2009): Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4:16.

Hes, F. J., van der Luijt, R. B., Janssen, A. L. W., Zewald, R. A., de Jong, G. J., Lenders, J. W., Links, T. P., Luyten, G. P. M., Sijmons, R. H., Eussen, H. J., Halley, D. J. J., Lips, C. J. M., Pearson, P. L., van den Ouweland, A. M. W., Majoor-Krakauer, D. F. (2007): Frequency of Von Hippel-Lindau germline mutations in classic and non-classic Von Hippel-Lindau disease identified by DNA sequencing, Southern blot analysis and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clinical Genetics* 72: 122–129.

Hes, F., Zewald, R., Peeters, T., Sijmons, R., Links, T., Verheij, J., Matthijs, G., Legius, E., Mortier, G., van der Torren, K., Rosman, M., Lips, C., Pearson, P., van der Luijt, R. (2000): Genotype-phenotype correlations in families with deletions in the von Hippel-Lindau (VHL) gene. *Human Genetics* 106: 425–431.

Joseph, B. a Kumaramanickavel, G. (2007): ‘Insight’ into Molecular Genetic Testing in Retinoblastoma. *International Journal of Human Genetics* 7(1): 23–28.

Kloor, M., Staffa, L., Ahadova, A., Doeberitz Knebel von, M. (2014): Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 399(1): 23–31.

Krampitz, G. W. a Norton, J. A. (2014): RET Gene Mutations (Genotype and Phenotype) of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer*, doi: 10.1002/cncr.28661. [Epub ahead of print]

Krutílková, V. a Eckschlager, T. (2009a): Přehled syndromů spojených s rizikem nádorů dětského věku: Ataxia-telangiectasia. *Klinická onkologie* 22: 46–47.

Krutílková, V. a Eckschlager, T. (2009b): Přehled syndromů spojených s rizikem nádorů dětského věku: Familiální retinoblastom. *Klinická onkologie* 22: 46.

Petrák, B., Plevová, P., Novotný, J., Foretová, L. (2009): Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klinická onkologie* 22: 38–44.

Plawski, A., Banasiewicz, T., Borun, P., Kubaszewski, L., Krokowicz, P., Skrzypczak-Zielinska, M., Lubinski, J. (2013): Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 11 (1):15

Plevová, P., Krutílková, V., Petráková, K., Palácová, M., Foretová, L., Novotný, J. (2009a): Syndrom Li-Fraumeni. *Klinická onkologie* 22: 20–22.

Plevová, P., Novotný, J., Křepelová, A. (2009b): Von Hippel-Lindauova choroba. *Klinická onkologie* 22: 23–24.

Plevová, P., Novotný, J., Petráková, K., Palácová, M., Kalábová, R., Schneiderová, M., Foretová, L. (2009c): Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klinická onkologie* 22: 8–11.

Plevová, P., Novotný, J., Šachlová, M., Křepelová, A., Foretová, L. (2009d): Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klinická onkologie* 22: 12–15.

Plevová, P., Štekrová, J., Kohoutová, M., Novotný, J., Šachlová, M., Petráková, K., Foretová, L. (2009e): Familiální adenomatózní polypóza. *Klinická onkologie* 22: 16–19.

Porto, A. C. S., Roider, E., Ruzicka, T. (2013): Cowden Syndrome: report of a case and brief review of literature. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 88: 52–55.

Praxedes, L. A., Pereira, F. M., Mazzeu J. F., Costa, S. S., Bertola, D. R., Kim, C. A., Vianna-Morgante, A. M., Otto, P. A. (2010): An Illustrative Case of Neurofibromatosis Type 1 and *NFI* Microdeletion. *Molecular Syndromology* 1(3): 133–135.

Puchmajerová, A. (2012): Klinická genetika u karcinomu prsu. *Postgraduální medicína* 4: 362–369.

Puchmajerová, A., Vasovčák, P., Křepelová A., Plevová, P. (2009): Cowdenův syndrom. *Klinická onkologie* 22: 56–57.

Ramsoekh, D., Leerdam van, M. E., Wagner, A., Kuipers, E. J. (2007): Review article: detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26: 101–111.

Robinson, C. M. a Ohh, M. The multifaceted von Hippel-Lindau tumour suppressor protein. *FEBS Letters*, (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2014.02.026>.

Sahama, I., Sinclair, K., Pannek, K., Lavin, M., Rose, S. (2014): Radiological Imaging in Ataxia Telangiectasia: a Review. *The Cerebellum*, doi: 10.1007/s12311-014-0557-4. [Epub ahead of print].

Schroeder, R. D, Angelo, L. S., Kurzrock, R. (2013): NF2/Merlin in hereditary neurofibromatosis 2 versus cancer: biologic mechanisms and clinical associations. *Oncotarget* 5(1): 67–77.

Song, M. S., Salmena, L., Pandolfi, P. P. (2012): The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 13(5): 283–296.

Tan, M.H., Mester, J., Peterson, C., Yang, Y., Chen, J.L., Rybicki, L. A., Milas, K., Pederson, H., Renzi, B., Orloff, M. S., Eng, C. (2011): A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation Testing Is Proposed on the Basis of a Prospective Study of 3042 Proband. *The American Journal of Human Genetics* 88: 42–56.

Teplick, A., Kowalski, M., Biegel, J. A. Nichols, K. E. (2011): Educational paper Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *European Journal of Pediatrics* 170(3): 285–294.

Testa, R. J., Malkin, D., Schiffman, D. J. (2013): Connecting Molecular Pathways to Hereditary Cancer Risk Syndromes. *American Society of Clinical Oncology educational book /ASCO*: 81–90.

Uusitalo, E., Hammis, A., Palonen, E., Brandt, A., Mäkelä, V.-V., Kallionpää, R., Jouhilahti, E.-M, Pöyhönen, M., Soini, J., Peltonen, J., Peltonen, S. (2014): Neurofibromatosis Type 1 Gene Mutation Analysis Using Sequence Capture and High-throughput Sequencing. *Acta Dermato-Venereologica*, doi: 10.2340/00015555-1843. [Epub ahead of print].

Vargas, A. C., Reis-Filho, J. S., Lakhani, S. R. (2011): Phenotype-Genotype Correlation in Familial Breast Cancer. *Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia* 16(1): 27–40.

Zatelli, M. C., Tagliati, F., Ruvo, M. D., Castermans, E., Cavazzini, L., Daly, A. F., Ambrosio, M. R., Beckers, A., Uberti, E. D. (2014): Deletion of exons 1–3 of the MEN1 gene in a large Italian family causes the loss of menin expression. *Familial Cancer*, doi: 10.1007/s10689-014-9702-y. [Epub ahead of print].

Online elektronické dokumenty

Autrata, R. (2010): Zhoubné nádory oka, očnice, víček a slzné žlázy. *Linkos* [cit. 28. 2. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://www.linkos.cz/nadory-v-oblasti-oka/zhoubne-nadory-oka-ocnice-vicek-a-slzne-zlazy/>.

Eng, C. (2001): *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS). *GeneReviews* [cit. 18. 4. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/#phts.REF.tan.2011.42>.

Gatti, R. (1999): Ataxie-Telangiectasia. *GeneReviews* [cit. 12. 4. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>.

Genetics Home Reference (2013): ATM [cit. 12. 4. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ATM>.

Genetics Home Referenc (2012): Cowden syndrome [cit. 26. 3. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cowden-syndrome>.

Hadravský, L., Daum, O., Michal, M. (2010): Popis. *Lynchův syndrom* [cit. 27. 2. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://www.lynch.cz/>.

Moline, J. a Eng, C. (1999): Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *GeneReview* [cit. 24. 4. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>.

Trková, M., Novotná, K., Soukupová, A., Křepelová, A., Sedláček, Z. (2010): Syndrom Li-Fraumeni. *Ústav biologie a lékařské genetiky* [cit. 29. 3. 2014]. Dostupné na World Wide Web: <http://ublg.lf2.cuni.cz/index.php/cs/odbornik/okruhy-vyzkumu/onkogenetika/syndrom-li-fraumeni>.

6 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

APC – gen (adenomatous polyposis coli)

AT – Ataxia-telangiectasia

ATM – gen (ataxia telangiectasia mutated)

BRCA1/BRCA2 – geny (breast cancer gene number 1 a breast cancer gene number 2)

CHEK2 – gen (checkpoint kinase 2)

CHRPE – congenital hypertrophy or hyperplasia of the retinal pigment epithelium (kongenitální hypertofie pigmentovaného epitelu sítnice)

CGH – comparative genomic hybridization (komparativní genomová hybridizace)

CNS – centrální nervová soustava

CNV – copy number variation

CRC – colorectal cancer (kolorektální karcinom)

CS – Cowdenův syndrom

CT – počítačová tomografie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

FAP – familiální adenomatózní polypóza

FISH – fluorescent *in situ* hybridisation (fluorescenční *in situ* hybridizace)

FMTC – familiální medulární karcinom štítné žlázy

FSP – frameshift peptide

GTPáza – guanosintrifosfát fosfohydroláza

HIF – faktor indukovatelný hypoxií

HNPCC – hereditary nonpolyposis colorectal cancer (hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, Lynchův syndrom)

HPV – lidský papilomavirus

HRM – vysokorozlišovací analýza křivek tání

IHC – imunohistochemie

LFS – Syndrom Li-Fraumeni

MAP – MUTYH-Associated Polyposis

MEN – mnohočetná endokrinní neoplazie

MEN – gen (multiple endocrine neoplasia)

MLH1, MSH2, MSH6 – mutL homolog 1, mutS homolog 2, mutS homolog 6 (reparační geny DNA)

MLPA – multiplex ligation-dependent probe amplification

MMR – mismatch repair (oprava DNA)

MPSNT – malignant peripheral nerve sheath tumor

MRI – magnetická rezonance

MSI-H – microsatellite instability high (vysoká frekvence nestability mikrosatelitů)

MTC – medullar thyroid cancer (medulární karcinom štítné žlázy)

MutS, MutL – mutator S, mutator L (reparační proteiny DNA)

NF – Neurofibromatosis von Recklinghausen (neurofibromatóza typu I a typu II)

NMR – spektroskopie nukleární magnetické rezonance

PCR – polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)

PHTS – PTEN hamartoma tumor syndrom

PMS2 – gen (postmeiotic segregation increased 2)

PNS – periferní nervová soustava

PTEN – gen (phosphatase and tensin homologue)

PTT – protein truncation test

RB – retinoblastom

RBI – gen (retinoblastom 1)

SDS-PAGE – polyakrylamidová elektroforéza s detergentem dodecyl sulfátem sodným

SNP – single nucleotide polymorphism

SSCP – single strand conformation polymorphism

TP53 – gen (tumor protein p53)

VHL – Von Hippel-Lindauova choroba

VHL – gen (von Hippel-Lindau tumor suppressor, E3 ubiquitin protein ligase)