

Zasady dziedziczenia predyspozycji do nowotworów

Szacuje się, że około 30% wszystkich nowotworów powstaje w wyniku wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji (1). Świadczą o tym przede wszystkim analizy zgodności zachorowań wśród bliźniaków jednojajowych, a więc identycznych genetycznie. Jeśli jeden z nich zachoruje np. na raka prostaty czy piersi, to prawdopodobieństwo, że drugi bliźniak będzie dotknięty nowotworem tego samego narządu wynosi odpowiednio ok. 40 i 30% (2). Ponadto jeśli uwzględnimy również przypadki zachorowań na nowotwory, ale o innej lokalizacji, np. raka piersi u jednej osoby, a raka żołądka u drugiej, to zgodność wśród bliźniaków jednojajowych jest jeszcze wyższa.

Przyjmuje się, że nowotwory dziedziczne powstają najczęściej w wyniku predyspozycji jednogenowej lub wielogenowej.

Jednogenowa predyspozycja do nowotworów

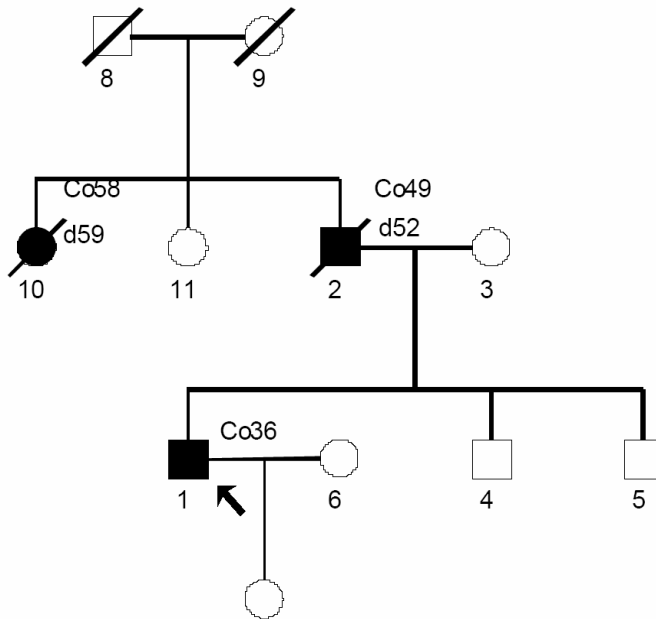
W tym typie chorób genetycznych mutacje konstytucyjne (tj. obecne we wszystkich komórkach organizmu) w pojedynczym genie są główną przyczyną zachorowania. We wszystkich nowotworach występują mutacje genów. Są to jednak w zdecydowanej większości tak zwane mutacje somatyczne, które od konstytucyjnych różnią się tym, że występują jedynie w tkance nowotworowej. Na obecnym etapie rozwoju nauki, wśród dziedzicznych przyczyn nowotworów niemal wyłącznie rozpoznawana jest predyspozycja jednogenowa z rodowodowymi cechami dziedziczenia autosomalnie dominującego. Według modelu dziedziczenia Mendla każdy osobnik ma dwie kopie (allele) genu odpowiedzialnego za daną cechę lub chorobę, zajmujące identyczną pozycję (lokus) na homologicznych chromosomach. Każde dziecko otrzymuje jedną kopię genu od ojca, drugą zaś od matki. Zgodnie z zasadami dziedziczenia jednogenowego dominującego, posiadanie zaburzenia - wrodzonej mutacji już tylko w jednej kopii genu powoduje predyspozycję do zachorowania. (3). Reguła ta jest zachowana wówczas, gdy gen związany z rozwojem nowotworów dziedzicznych jest protoonkogenem, jak np. RET, którego mutacje konstytucyjne predysponują do zespołu MEN2. W większości nowotwory dziedziczne powstają u nosicieli mutacji w tzw. genach supresorowych (antyonkogenach) jak np. p53, czy w genach naprawy uszkodzeń DNA jak np. MSH2, które molekularnie mają charakter recesywny. U nosicieli mutacji takich genów dochodzi do rozwoju nowotworów dlatego, że z bardzo wysoką częstością u tych osób występuje w ciągu życia inaktywacja drugiego allele (najczęściej poprzez delecję) (4).

Rodowodowo dziedziczenie jednogenowe autosomalnie dominujące charakteryzuje występowanie zachorowań:

- 1) w każdym kolejnym pokoleniu (pionowa transmisja)
- 2) zarówno u mężczyzn jak i u kobiet
- 3) u blisko 50% krewnych (5)

Przykładowy rodowód przedstawiono na ryc. 1.

Ryc. 1. Rodzina z zespołem Lyncha - z rodowodowymi cechami choroby jednogennej autosomalnie dominującej

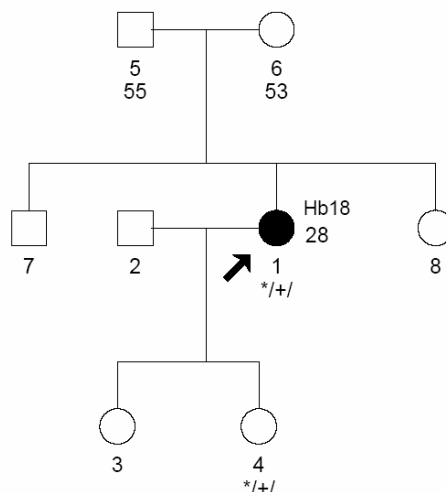


W rodzinie tej obserwuje się też coraz młodszy wiek pojawiania się nowotworów w każdym kolejnym pokoleniu (tak zwana antycypacja).

Cech charakterystycznych dla dziedziczenia jednogennego dominującego nie stwierdza się w sytuacjach:

- a) mutacji germinalnych (tj. w plemnikach lub komórkach jajowych) „de novo” – w takich przypadkach nie występują zachorowania w pokoleniach przodków probanta (osoby zasięgającej porady genetycznej); mutacja jest przekazywana na następne pokolenia - ryc. 2;

Ryc. 2. Rodzowód rodziny z chorobą wywołaną mutacją germinalną „de novo” w obrębie genu VHL

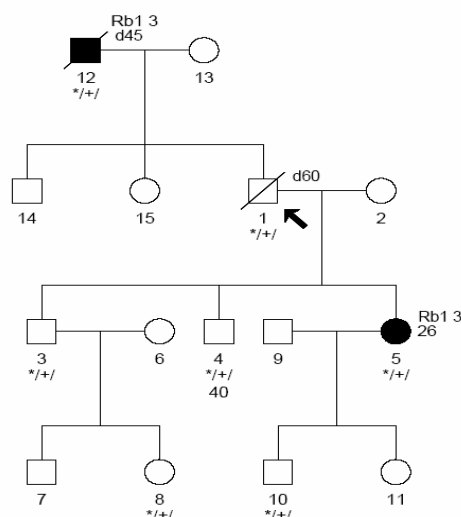


- b) mutacji mozaikowych, tj. obecnych tylko w niektórych tkankach; mutacje takie powstają zwykle „de novo” w okresie zarodkowym; w takich przypadkach obserwuje się zachorowania u pojedyń-

czej osoby w rodzinie, a mutacja jest przekazywana na następne pokolenia tylko wówczas, gdy występuje w komórkach terminalnych;

- c) mutacji o niskiej penetracji; penetrację definiujemy jako stosunek liczby osób chorych do liczby nosicieli mutacji; w zespołach predyspozycji do nowotworów sięga ona nawet 0.8-0.9; w przypadkach mutacji o niskiej penetracji jest on dużo niższy i wówczas w rodzinie chorują tylko pojedyncze osoby (6); przykładowy rodowód pokazano na ryc. 3;

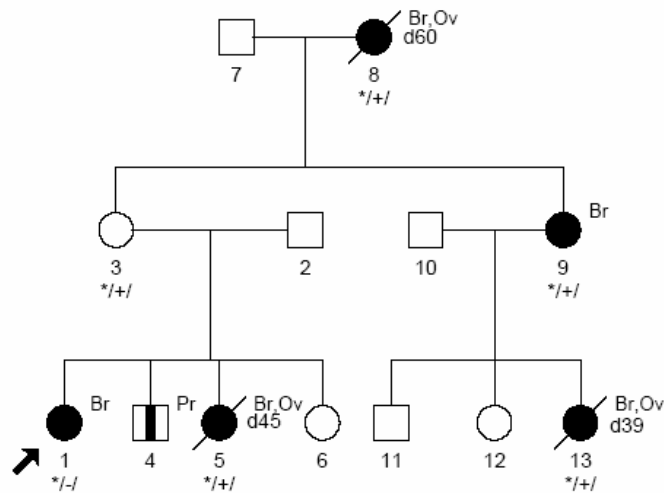
Ryc. 3. Rodowód rodziny z niską penetracją mutacji genu Rb1



- d) zwiększonej częstości występowania nosicieli mutacji w kolejnych pokoleniach; zjawisko to opisa-
liśmy niedawno u potomstwa nosicielek mutacji genu BRCA1- wśród córek stosunek nosicielek do
nie-nosicielek mutacji wyniósł około 2:1 zamiast oczekiwanego 1:1 (7); zjawisko to wydaje się
prawdopodobne szczególnie dla mutacji wykazujących „efekt założyciela”, tj. takich, które się sze-
roko rozprzestrzeniły;
- e) mutacji skutkujących zachorowaniem tylko u jednej płci; na przykład nosicielami mutacji BRCA1
są zarówno mężczyźni jak i kobiety, na raka jajnika chorują jednak tylko kobiety z tą zmianą;
- f) w „małych” rodzinach z niewielką liczbą osób.

Oceniając rodowód rodziny obciążonej nowotworami dziedzicznymi należy również pamiętać
o tzw. fenokopkach - pojawianiu się przypadkowych, nie związanych z nosicielstwem mutacji zachorowań na nowotwory w rodzinie, wywołanych np. czynnikami środowiskowymi (8). Na poniższej ry-
cinie przedstawiono przykładowy rodowód - z 4 rakami piersi wywołanymi dziedziczną mutacją genu
BRCA1 oraz 1 rakiem piersi u osoby nie będącej nosicielem tej mutacji. U potomstwa tej pacjentki nie
stwierdza się dziedzicznego obciążenia.

Ryc. 4. Fenokopia - rak piersi nie związany z mutacją konstytucyjną w rodzinie z mutacją BRCA1



Wielogenowa predyspozycja do nowotworów

W przypadku tego typu predyspozycji na nowotwory zachorowuje zwykle tylko pojedyncza osoba w rodzinie. Wielogenowa predyspozycja do nowotworów może być związana z wysokim lub niskim ryzykiem zachorowania.

W wyniku prowadzonych w naszym Ośrodku badań jak dotąd poznano geny/mutacje nieznacznie modyfikujące ryzyko nowotworów w 92% nie selekcionowanych raków piersi (99% raków piersi rozpoznanych po 50. roku życia), 89% raków jelita grubego, 72% czerniaków złośliwych, 36% raków jajnika oraz 27.5% raków prostaty. Wydaje się, że uszkodzenia DNA nieznacznie modyfikujące ryzyko zachorowania odpowiadają głównie za mało nasilone rodzinne agregacje zachorowań. Taki patomechanizm może mieć ważne znaczenie kliniczne, bowiem słaba rodzinna agregacja nowotworów jest częsta.

Współdziałanie „słabych” mutacji w wielu genach oraz dodatkowo wpływ czynników środowiskowych może znacząco zwiększać ryzyko nowotworów złośliwych różnych narządów. Współdziałanie linearne (akumulacja zmian) występuje jeśli całkowite ryzyko zachorowania na nowotwór składa się z sumy ryzyk związanych z poszczególnymi „słabymi” mutacjami w wielu genach, na przykład w przypadku dwukrotnego wzrostu ryzyka zachorowania u nosiciela mutacji w genie A oraz mutacji w genie B (jeśli obie te mutacje są związane z 50% wzrostem ryzykiem zachorowania). W innych przypadkach występuje współdziałanie nieliniowe (interakcja zmian)- na przykład przy pięciokrotnym wzroście ryzyka u nosiciela wyżej wymienionych mutacji.

Piśmiennictwo

1. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch J. Hereditary cancer in adults. *Cancer Detect Prev* 1995; 19 (3): 219-33.
2. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, et al. The Swedish Twin Registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med* 2002; 252 (3): 184-205.
3. Knudson A. Mutation and cancer: a statistical study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971, 68, 820-3.
4. Friedman JM. Genetics and epidemiology, congenital anomalies and cancer. *Am J Hum Genet* 1997, 60, 469-73.
5. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer-the syndrome, the genes, historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87, 1114-24.
6. Lubiński J. Hereditary Tumors - Prophylactics, Early diagnosis, Treatment. *Biotechnologia* 1996, 35, 202-207.
7. Gronwald J, Gorski B, Byrski T, et al. Non-random transmission of mutant alleles to female offspring of BRCA1 carriers. *Nat Genet.* 2003, 40 (9): 719-20.
8. Friedman J, Dill F, Hayden M, et al. *Genetyka*, wydanie I polskie pod redakcją J. Limona. Urban&Partner, Wrocław 1997.

9. Lubiński J et al. Molecular analyses in diagnostics of high genetic predisposition to malignancies. *Oncol Pol* 2000, 3, 93-7.

Legenda do rodowodów przedstawionych na rycinach 1-4.

Co36- rak jelita grubego rozpoznany w 36 roku życia

d52- zgon w 52 roku życia

Rb1 3- siatkówczak rozpoznany w 3 roku życia

Hb - „hemangioblastoma” siatkówki

Ov - rak jajnika

Pr - rak prostaty

*+/ - nosiciel mutacji konstytucyjnej

*-/ - osobnik nie będący nosicielem mutacji konstytucyjnej