

Hungarian Medical Journal

A központi idegrendszert érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	A központi idegrendszert érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere
Article Type:	Összefoglaló közlemény
Keywords:	központi idegrendszer, daganat szindróma, genetika
Corresponding Author:	Tibor Hortobágyi, M.D., Ph.D., FRCPath University of Debrecen Medical and Health Sciences Centre Debrecen, HUNGARY
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University of Debrecen Medical and Health Sciences Centre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Balázs Murnyák, MSc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Balázs Murnyák, MSc Rita Szepesi, MD Tibor Hortobágyi, M.D., Ph.D., FRCPath
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>A központi idegrendszeri tumorok többsége sporadikus és csak ritkán mutat családon belüli halmozódást. A tumorokkal kapcsolatba hozható családi daganatszindrómák általában autoszomális domináns öröklődésmentet követnek. A kialakuló daganatok jellemzően a sporadikus tumoroknál fiatalabb korban jelentkeznek, bilaterálisak, multiplexek vagy multifokálisak. A betegségek hátterében olyan gének mutációi állnak, melyek a sejtciklus szabályozásában, a sejtnövekedésben és differenciációban, illetve a DNS hibajavításában játszanak szerepet. A sporadikus tumorok kialakulásáért felelős molekuláris eltérések teljes feltérképezéséhez, illetve terápiás célpontok kifejlesztéséhez hozzájárul az öröklődő tumorszindrómák mutációinak vizsgálata is. Összefoglaló közleményünk a központi idegrendszer daganataira hajlamosító legfontosabb örökletes tumorszindrómákat és azok molekuláris genetikai jellemzőit mutatja be.</p>

1 **A központi idegrendszert érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere**

2
3 **Molecular genetics of familial tumour syndromes of the Central Nervous System**

4
5 ¹Murnyák Balázs, MSc; ^{2,3}Szepesi Rita MD; ¹Hortobágyi Tibor*, MD, PhD, FRCPath, EFN

6
7 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Pathológiai Intézet, Neuropathológiai
8 Tanszék; ²Orvosi Rehabilitáció és Fizikális Medicina Tanszék; ³Neurológiai Tanszék;
9 Debrecen

10
11
12 *Levelező szerző: Dr. Hortobágyi Tibor

13 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet, Neuropathológiai
14 Tanszék; 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

15 Telefon: (06-52) 255-248, e-mail: hortobagyi@med.unideb.hu

16
17
18
19 **Nyilatkozatok**

20 Szerzői nyilatkozat: A szerzők kijelentik, hogy elolvasták a szerzői instrukciókat és hogy
21 jelen közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshova beküldésre sem
22 került.

23 Anyagi támogatás: A közlemény a Nemzeti Agykutatási Program (NAP) támogatásával
24 valósult meg (KTIA_13_NAP-A-II/7.; KTIA_13_NAP-A-V/3.).

25 Szerzői munkamegosztás: A kézirat megszövegezésében mindhárom szerző részt vett (MB,
26 RSz és HT), a kézirat végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

27 Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

1 A központi idegrendszert érintő családi daganatszindrómák molekuláris háttere

3 Összefoglalás

4 A központi idegrendszeri tumorok többsége sporadikus és csak ritkán mutat családon belüli
5 halmozódást. A tumorokkal kapcsolatba hozható családi daganatszindrómák általában
6 autoszomális domináns öröklődésmentet követnek. A kialakuló daganatok jellemzően a
7 sporadikus tumoroknál fiatalabb korban jelentkeznek, bilaterálisak, multiplexek vagy
8 multifokálisak. A betegségek hátterében olyan gének mutációi állnak, melyek a sejtciklus
9 szabályozásában, a sejtnövekedésben és differenciációban, illetve a DNS hibajavításában
10 játszanak szerepet. A sporadikus tumorok kialakulásáért felelős molekuláris eltérések teljes
11 feltérképezéséhez, illetve terápiás célpontok kifejlesztéséhez hozzájárul az öröklődő
12 tumorszindrómák mutációinak vizsgálata is. Összefoglaló közleményünk a központi
13 idegrendszer daganataira hajlamosító legfontosabb örökletes tumorszindrómákat és azok
14 molekuláris genetikai jellemzőit mutatja be.

16 **Kulcsszavak:** központi idegrendszer, daganat szindróma, genetika

18 **Abstract**

1
2 19 Although most of the central nervous system tumours are sporadic, rarely they are associated
3
4 20 with familial tumour syndromes. These disorders usually present with an autosomal dominant
5
6 21 inheritance and neoplasia develops at younger age than in sporadic cases. Most of these
7
8 22 tumours are bilateral, multiplex or multifocal. The causative mutations occur in genes
9
10 23 involved in cell cycle regulation, cell growth, differentiation and DNA repair. Studying these
11
12 24 hereditary cancer predisposition syndromes associated with nervous system tumours can
13
14 25 facilitate the deeper understating of the molecular background of sporadic tumours and the
15
16 26 development of novel therapeutic agents. This review is an update on hereditary tumour
17
18 27 syndromes with nervous system involvement with emphasis on molecular genetic
19
20 28 characteristics and their clinical implications.
21
22

23 30 **Keywords:** central nervous system, cancer syndrome, genetics
24
25
26 31
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

32 **Rövidítések**

33

34 **AT/RT** = atípusos teratoid/rhabdoid tumor; **CNC** = Carney komplex; **HIF-1 α** = hipoxia
35 indukálta faktor-1 α ; **HNPCC** = örökletes nem-polipózis vastagbél karcinóma, hereditary
36 nonpolyposis colorectal carcinoma; **LFS** = Li-Fraumeni szindróma; **MPNST** =
37 malignus perifériás ideghüvelytumor, malignant peripheral nerve sheath tumor; **mTOR** =
38 emlős rapamicin célfehérje, mammalian target of rapamycin; **NF-1** = 1-es típusú
39 neurofibromatózis; **NF-2** = 2-es típusú neurofibromatózis; **PDGF** = vérlemezke eredetű
40 növekedési faktor receptor, platelet-derived growth factor; **PMS** = psammomatózus
41 melanotikus schwannóma, psammomatous melanotic schwannoma; **PNET** = primitív
42 neuroektodermális tumor, primitive neuroectodermal tumours; **RTPS** = rhabdoid tumor
43 prediszpozíció szindróma, rhabdoid tumor predisposition syndrome; **SEGA** =
44 szubependimális óriássejtes asztrocitóma; **SHH** = Sonic hedgehog; **VEGF** =
45 vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, vascular endothelial growth factor; **VHL** = von
46 Hippel-Lindau betegség

47

48 **Bevezetés**

1
2 49 A központi idegrendszer primer daganatai alkotják az összes tumor közel 2-3%-át [1].
3
4 50 A központi idegrendszeri neopláziáinak genetikai faktorairól keveset tudunk, kapcsolatuk az
5
6 51 egyes familiáris daganatszindrómákkal viszont jól ismert. A legtöbb primer agydaganat
7
8 52 sporadikus eredetű, de közel 5-10%-uk olyan súlyos, örökletes genetikai faktorhoz köthető,
9
10 53 mint az 1-es és a 2-es típusú neurofibromatózis vagy a Li-Fraumeni szindróma. A familiáris
11
12 54 daganatok legfőbb közös jellemzői, hogy az adott családon belül generációkon át halmozottan
13
14 55 fordulnak elő, a sporadikus formával ellentétben a tumor rendszerint fiatalabb korban
15
16 56 jelentkezik. Több családtagban is ugyanaz az - adott esetben igen ritka - tumortípus fejlődik
17
18 57 ki, melyek jellemzően bilaterálisak és multiplexek [2, 3]. A betegségek néhány kivételtől
19
20 58 eltekintve általában autoszomális domináns öröklődésmentet követnek, tehát 50% az esély
21
22 59 arra, hogy a hibás allél tovább adódjon a következő generációnak. A központi idegrendszer
23
24 60 daganataira hajlamosító legfontosabb örökletes tumorszindrómák genetikai és epidemiológiai
25
26 61 jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

26 62 A daganatok patogenezise multifaktoriális, többlépcsős folyamatok eredménye,
27
28 63 aminek háttérében a sejtekben létrejövő mutációk folyamatos felhalmozódása áll [4]. A
29
30 64 sporadikus daganatok esetében a mutációk általában későbbi életkorban, a szomatikus
31
32 65 sejtekben *de novo* keletkeznek. Ezzel ellentétben az öröklött daganatok esetében már a
33
34 66 csírasejtek is tartalmazzák a daganatok kialakulásáért felelős mutációt. Ennek következtében a
35
36 67 családi daganatszindrómában érintetteknél fokozott a neopláziák kialakulásának esélye, mivel
37
38 68 minden sejtjük már a születés pillanatától kezdve is hordoz valamilyen genetikai eltérést [5].
39
40 69 Fontos kiemelni, hogy mivel a mutációk a csírasejtekben is jelen vannak, akár tovább is
41
42 70 adódhatnak az utódoknak.

43 71 A különböző daganatokra hajlamosító családi tumorszindrómákban a háttérében álló
44
45 72 vagy tumorszindrómákat okozó génmutációk feltérképezése és hatásaik vizsgálata
46
47 73 elősegítheti a sporadikus tumorok genetikai háttérének, patogenezisének a megértését és új,
48
49 74 célzott daganatterápiák kidolgozását is. Közleményünk célja a központi idegrendszer
50
51 75 daganataira hajlamosító örökletes tumorszindrómák és azok molekuláris genetikai háttérének
52
53 76 bemutatása.

54
55 77

78 1. táblázat: A központi idegrendszer daganataira hajlamosító legfontosabb örökletes
79 tumorszindrómák genetikai és epidemiológiai jellemzői

Szindróma	Öröklődés	Előfordulási gyakoriság	Gén	Idegrendszeri daganatok
1-es típusú neurofibromatózis	AD	1:3000	<i>NF1</i> (17q11.2)	Asztrocitómák (látópálya)
2-es típusú neurofibromatózis	AD	1:33000 - 40000	<i>NF2</i> (22q12.2)	Meningeómák
Schwannomatózis	AD	Nem ismert	<i>SMARCB1</i> (22q11)	Komplex schwannómák
Sclerosis tuberosa	AD	1:6000 - 10000	<i>TSC1</i> (9q24) <i>TSC2</i> (16p13)	Szubependimális óriássejtes asztrocitóma
Von Hippel-Lindau szindróma	AD	1:31000 - 36000	<i>VHL</i> (3p26)	Hemangioblasztómák
Li-Fraumeni szindróma	AD	1:10000 - 1:25000	<i>TP53</i> (17p13.1)	Asztrocitómák, primitív neuroektodermális tumor
Rhabdoid tumor predispozíció szindróma	AD	kevesebb mint 1:1000000	<i>SMARCB1</i> (22q11)	Atípusos teratoid/rhabdoid tumor
Gorlin szindróma	AD	1:50000	<i>PTCH1</i> (9q22.3)	Medulloblasztóma
Turcot szindróma	AD és AR	Nem ismert	<i>MSH2</i> (2p21) <i>MSH6</i> (2p16.3) <i>MLH1</i> (3p22.2) <i>PMS2</i> (7p22.1)	Glioblasztóma, medulloblasztóma
Carney komplex (1-es típus)	AD	kevesebb mint 1:1000000	<i>PRKARIA</i> (17q24.2)	Pszammomatózus melanotikus schwannóma
Cowden betegség (1-es típus)	AD	1:200000	<i>PTEN</i> (10q23.31)	Cerebelláris diszplasztikus gangliocitóma (Llermitte-Duclos betegség)

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív

83 1-es típusú neurofibromatózis (NF-1)

84 A von Recklinghausen betegségnek is nevezett - perifériás ideghüvely tumorokat
85 eredményező - 1-es típusú neurofibromatózis az egyik leggyakoribb örökletes
86 tumorszindróma. A betegség jellegzetességei a perifériás idegek hüvelyéből kiinduló, többféle
87 sejtet (Schwann sejt, fibroblaszt, masztocita) tartalmazó multiplex neurofibrómák [6]. A
88 neurofibrómák rendszerint fiatal korban jelentkeznek, számuk és méretük az életkorral tovább
89 növekszik. Az NF-1 betegek ötödében a bőrt, kötőszövetet, izmot, ideget, érfalat érintően

90 komplex, gyakran kongenitális plexiform neurofibróma észlelhető [7]. Az esetek közel fele
91 sporadikus megjelenésű, általában 100%-os penetranciával és variábilis expresszióval
92 jellemezhető. Gyakran eltérő klinikai manifesztáció figyelhető meg még ugyanazon családon
93 belül is [8].

94 A betegség kialakulásáért az *NF1* gén mutációi felelősek. A gén a Ras
95 szabályozásában érdekelt - GTP-áz aktivitással rendelkező - neurofibromint kódolja. A
96 neurofibromin egy citoplazmatikus, tumorszupresszor protein, amely legnagyobb
97 mennyiségben a központi és a perifériás idegrendszerben expresszálódik. Funkcióképes
98 fehérje hiányában - a Ras szignalizáció folyamatos aktivitása következtében - túlzott
99 sejtproliferáció figyelhető meg [9]. Érdekesség, hogy a neurofibromin a sclerosis tuberosa
100 szindrómában érintett tuberinnel (TSC2) közös biokémiai útvonalon szabályozza az mTOR-t
101 (mammalian target of rapamycin). Aktivált mTOR mutatható ki az NF-1-hez köthető
102 tumorokban és a neurofibróma eredetű *NF1* deficiens Schwann sejt tenyészetekben is [10].

103 Agydaganatok gyakran alakulnak ki NF-1-ban szenvedő betegeknél. A tumorok
104 többsége I. grádusú pilocitás asztrocitóma, mely gyerekeknél alakul ki és gyakran a látópályát
105 vagy az agytörzset érinti. A páciensek egy részénél kialakulhatnak II-IV. grádusú
106 asztrocitómák is [11]. A gliális daganatok mellett a malignus perifériás ideghüvely eredetű
107 daganat (MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor), valamint neurofibroszarkóma
108 kialakulásának rizikója 10% körülire tehető, a malignus átalakulás leggyakrabban a plexiform
109 daganatokban mutatkozik [10].

111 **2-es típusú neurofibromatózis (NF-2)**

112 A bilaterális akusztikus neurofibróma vagy központi neurofibromatózis néven is
113 ismert 2-es típusú neurofibromatózis az NF-1-el ellentétben kevésbé gyakori [10]. A kórkép
114 legjellegzetesebb és patognomikus vonása a bilaterális, általában fiatal korban megfigyelhető
115 - vestibuláris schwannóma következtében kialakuló – hallásvesztés. Ezenkívül egyéb
116 perifériás, agyi, illetve gerincvelői idegeket is érinthet a betegség [12].

117 A betegség hátterében az *NF2* gén mutációi állnak. Az *NF2* a merlin (moezrin, ezrin,
118 radixin-like protein) nevű proteint kódolja, melynek két fő humán izoformája ismert. Az 595
119 aminosavból álló, 69 kDa molekulatömegű 1-es izoforma tumorszupresszor aktivitást
120 eredményező poszttranszlációs módosuláson esik át [13]. A merlin fokozott expressziója
121 figyelhető meg a Schwann és a meningeális sejtekben, valamint a perifériás idegekben és a

122 szemlencsében. Az *NF2* mutációk és a tumorgenezis közötti pontos kapcsolat kevésbé ismert.
123 A merlin fehérje az intercelluláris növekedés gátlását több jelátviteli útvonalon keresztül
124 hajtja végre, fontos szerepet tölt be a sejtnövekedésben, transzlációban, a glükóz
125 metabolizmusban és az apoptózisban is. Több genotípus-fenotípus korreláció is ismert. Ezek
126 alapján a misszensz mutációk általában enyhébb, a nonszensz és frame-shift mutációk
127 súlyosabb fenotípust eredményeznek, míg a hasítási helyeken bekövetkező mutációk okozta
128 fenotípus variábilis. A *de novo* mutáns betegek 25-30%-ának szomatikus mozaicizmusa van,
129 mely az enyhe sporadikus és klinikailag tünetmentes eseteknek is jellemzője lehet [2, 14].

130 A NF-2 betegek közel felében alakulhat ki összetett meningeóma, melynek mindegyik
131 szövettani altípusát leírták már [10, 15]. Ezenkívül gliómák (főként gerincvelői
132 endimómák), gliális hamartómák, meningioangiomatózis (meningoteliális és fibroblaszt
133 sejtek plakkszerű perivaszkuláris burjánzása), schwannózis (nem neoplasztikus Schwann sejt
134 proliferáció), szemlencse opacitás is nagyobb gyakorisággal fordul elő az NF-2-ben érintett
135 betegekben [14, 16].

136 137 **Schwannomatózis**

138 A schwannomatózis az NF-2-vel rokon ritka kórkép. A betegek hajlamosak
139 többszörös schwannómák kialakulására, viszont az NF-2-re jellemző vesztibuláris
140 schwannóma nem fordul elő. A schwannoma az ideghüvely Schwann sejtjeiből indul ki, és
141 jelentős kollagéndús mátrixot tartalmaz [17].

142 A schwannomatózis molekuláris genetikai háttere kevésbé ismert. Az *NF2* gén
143 inaktivációja a szomatikus sejtekben figyelhető meg. Inkomplett penetrancia és variábilis
144 kifejeződés jellemzi. A 22-es kromoszómán található *SMARCB1* gén inaktivációját is leírták
145 schwannomatózisban. A gén mutációi a familiáris esetek csaknem felében, a sporadikus
146 esetek kevesebb, mint 10%-ában mutatható ki [17]. Az *SMARCB1* eltérései kialakulhatnak a
147 szomatikus, illetve a csírasejtekben is [18].

148 A schwannomatózisra a schwannómák mellett összetett meningeómák kialakulása
149 jellemző, melyek esetében a *SMARCB1* csírasejtbeli mutációja mutatható ki [17, 19].

150 151 **Sclerosis tuberosa**

152 A sclerosis tuberosa egy neurokután szindróma, melyet az arc angiofibromái,
153 epilepszia, kognitív zavarok mellett benignus tumorok és hamartómák jellemeznek az agyban,
154 vesében és szívben, emellett egyéb szervi elváltozások is előfordulhatnak [20].

155 Az esetek több mint 80%-áért a *TSC1* és *TSC2* gének sporadikus mutációi a felelősek,
156 míg a fennmaradó 20%-ot öröklött mutációk eredményezik [21]. A 23 exonból felépülő *TSC1*
157 terméke az 1164 aminosavból álló, 30 kDa molekulatömegű harmatin vagy TSC1. A *TSC2*
158 gén 41 exonnal rendelkezik és a 1807 aminosav hosszúságú, 180 kDa-os tuberin (TSC2)
159 fehérjét kódolja. Az érintett családok körülbelül fele-fele arányban hordozzák valamelyik gén
160 mutációját. A két génnek eddig több, mint ezer allél variánsa ismert. A *TSC1/2* funkcióvesztő
161 mutációi a szubsztrát fehérjék foszforilációja révén az mTOR útvonal aktivációját
162 eredményezik [21, 22]. A klinikailag diagnosztizált TSC betegek 10-15%-nál nem mutatható
163 ki genetikai eltérés. Ennek hátterében alacsony fokú szomatikus mozaicizmus, újabb
164 vizsgálatok szerint feltehetően egy ismeretlen gén mutációja állhat [23]. A kódolt fehérjék az
165 mTOR szignalizációs útvonal upstream szabályozásában (egymással heterodimert formálva)
166 vesznek részt. Az mTOR egy szerin/treonin kináz, koordinálja a növekedési faktoroktól
167 érkező jeleket, szabályozza az olyan sejtfolyamatokat mint a növekedés, transzkripció,
168 transláció és autofágia. Mindkét fehérje defektusa a PI3K/mTOR útvonal kontrollálatlan
169 aktivációját eredményezheti, ami a központi idegrendszer vagy más szövetek neoplasztikus
170 léziójához vezethet. Specifikus genotípus-fenotípus korreláció is ismert, így a genotípus
171 alapján következtetni lehet a betegség lefolyására, a prognózisára vagy a klinikai jellemzőkre
172 is. Például egy sporadikus *TSC1* mutációval rendelkező beteg enyhébb manifesztációra
173 számíthat, mint egy hasonló korú, de *TSC2* mutációt hordozó beteg. Másrészt előfordulhat,
174 hogy a *TSC1* mutációt hordozó beteg súlyosabb neurológiai tünetekkel rendelkezik [21].

175 A kórkép legjellegzetesebb, központi idegrendszeri tumora a szubependimális
176 óriássejtes asztrocitóma (SEGA, subependymal giant cell astrocytoma), amely a betegek 5-
177 20%-ánál alakul ki [24]. A daganat változatos asztrocita karakterű sejteket, köztük bizarr,
178 több magvú sejtformákat tartalmazó benignus neoplázia [25].

180 **Von Hippel Lindau szindróma**

181 A betegségre jellemző a hemangioblasztómák kialakulása a kisagyban, retinában és
182 gerincvelőben. Emellett vesesejtes karcinómák, feokromocitómák, neuroendokrin
183 hasnyálmirigy tumorok, vese és hasnyálmirigy ciszták is megfigyelhetők [26].

184 A kórképet a *VHL* tumorszupresszor gén örökletes mutációi okozzák [27]. A gén a von
1 185 Hippiel Lindau proteint (pVHL) kódolja. A pVHL a hipoxia indukálta faktor-1 α (HIF-1 α)
2 186 proteolitikus degradálását végző VCB-Cul2 E3 ubiquitin ligáz komplex egyik szubsztrát
3 187 specifikus adapter fehérjéje [28]. A hibás HIF-1 α degradáció az angiogén tumorok
4 188 fejlődésének egyik kulcslépése [29]. A VHL gén számos mutációja ismert, melyek delécio,
5 189 misszensz, nonszensz, splicing jellegűek. A pVHL funkcióvesztése több HIF mediált
6 190 transzkripció programot módosíthat, megváltoztatva a sejtek metabolizmusát, emellett
7 191 angiogenezist, inváziót és metasztázist indukálhatnak. Csökkent pVHL szint sejtproliferációt
8 192 indukál és növeli a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF, vascular endothelial
9 193 growth factor), vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor, platelet-derived growth factor
10 194 (PDGF, platelet-derived growth factor) és az eritropoietin expressziót [30]. A
11 195 feokromocitóma és a vesesejtes karcinóma kockázat alapján a VHL betegség két fő típusa
12 196 különíthető el. Az 1-es típusú VHL-t (VHL1) alacsony frekvenciájú feokromocitómák
13 197 jellemzik, a szindrómához köthető összes tumortípus kifejlődhet. A 2-es típusú VHL (VHL2)
14 198 három további altípusra osztható (A, B és C), és a feokromocitómákra való erős hajlam
15 199 jellemzi [31].

200 A központi idegrendszeri daganatok közül a hemangioblasztómák emelhetőek ki. A
201 cerebelláris hemangioblasztómás betegek 30%-a szenved von Hippiel Lindau szindrómában
202 [2]. Központi idegrendszeri hemangioblasztómák a VHL1-ben, valamint a VHL2 A és B
203 altípusában egyaránt kialakulhatnak. A 2C altípusra feokromocitómák jellemzőek, de más
204 VHL-hez kapcsolható neoplázia nem figyelhető meg [31]. A hemangioblasztómák
205 kapillárisokban gazdag, neoplasztikus sztrómális sejteket tartalmazó tumorok, melyek
206 hisztogenezise egyelőre tisztázatlan. A VHL betegeknél jelentkező központi idegrendszeri
207 hemangioblasztómák gyakran többszörösek, általában 33 éves korban jelentkeznek, míg a
208 sporadikus tumorok általában szoliterék és későbbi életkorban manifesztálódnak [32].

209

210 **Li-Fraumeni szindróma (LFS)**

211 Nagyon ritka betegség, eddig mindössze 400 érintett családot írtak le [33]. A betegség
212 számos gyermek és felnőtt kori malignus daganatokra jelent prediszpozíciót. Közülük az
213 emlődaganat, mellékvese-kéreg karcinóma, leukémia és az agydaganatok emelendők ki [34,
214 35]. A szindrómának két alcsoportjának kritériumait a 2. táblázatban foglaltuk össze [2].

215

2. táblázat: A Li-Fraumeni szindróma alcsoportjai

LFS altípusok	Kritériumok
Klasszikus LFS altípus	<ul style="list-style-type: none"> • 45 éves kor előtt szarkóma alakul ki • elsőfokú rokon, akinél 45 éves kor előtt daganatot vagy életkorától függetlenül szarkómát diagnosztizáltak
LFS-szerű altípus	<ul style="list-style-type: none"> • gyermekkori tumor vagy szarkóma • 45 éves kor előtt mellékvese-kéreg vagy agydaganat alakul ki • első- vagy másodfokú rokon, akinél 60 éves kor előtt daganatot diagnosztizáltak

A szindróma kialakulásáért a *TP53* gén öröklött mutációi felelősek. A p53 protein fontos szerepet játszik a sejtproliferációban, apoptózisban és a genom stabilitásának fenntartásában. A mutációk következtében a p53 képtelen lesz ellátni tumorszupresszor funkcióját, ami kontrollálhatatlan sejtosztódáshoz és daganatképződéshez vezethet [36, 37].

Li-Fraumeni szindrómás betegek közel 10%-ban, általában a 45 éves kor előtt gliomák fejlődhetnek ki, továbbá a páciensek több, mint 5%-ánál figyelhetők meg szupratentoriális primer neuroektodermális tumorok, choroid plexus karcinómák és medulloblasztóma. Az *TP53* gén mutációi előfordulhatnak meningeómában is, valamint ritkán ependimóma, oligodendroglióma is jelentkezhet [2, 38].

Gorlin szindróma

A nevoid bazálsejtes karcinómának is nevezett kórképnek eddig több, mint száz klinikai manifesztációt írtak le. Fejlődési rendellenességek mellett elsősorban bazálsejtes karcinóma gyakori előfordulása jellemzi [39].

A szindróma kialakulásáért az esetek közel 80%-ában a Patched tumorszupresszor proteint kódoló *PTCH1* mutációi felelősek. A Patched a celluláris növekedés és az embrionális fejlődés során szerepet játszó Sonic hedgehog (SHH) útvonalban érdekelt transzmembrán receptor fehérje. A *PTCH1* mutációk 20-30%-a *de novo* alakul ki. A mutáns *PTCH1* gén az SHH útvonal kontrollálhatatlan aktiválódását eredményezi, ami végül karcinogenezishez vezet. Jellegzetes genotípus-fenotípus korrelációról egyelőre nem számoltak be [40, 41].

240 A sporadikus eseteknél medulloblasztóma, ritkán meningeóma is kialakulhat. A Gorlin
1 241 szindrómához köthető medulloblasztóma fiatalabb korban fejlődik, ellentétben a sporadikus
2 242 és dezmozoplazmás szövettant mutató medulloblasztómával. Kezelésük megegyezik, de a
3 243 Gorlin szindrómával társuló tumoroknál kedvezőbb kimenetellel kell számolni. A Gorlin
4 244 szindrómában szenvedőkben primitív neuroektodermális tumorok (PNET,
5 245 primitive neuroectodermal tumours) kialakulásának esélye alacsony.

11 246

14 247 **Turcot szindróma**

16 248 A kórképet a multiplex végbél neopláziák (polipok és karcinómák) mellett
17 249 neuroepitális tumorok jelenléte is jellemzi. A kialakuló agydaganatok több, mint 95%-át a 10
18 250 éves kor előtt jelentkező medulloblasztóma és a 30 éves kor előtt kialakuló glioblasztóma
19 251 vagy anaplasztikus asztrocitóma teszi ki [2].

24 252 Genetikai háttere alapján két klinikailag is elkülönülő alcsoportot különböztethetünk
25 253 meg (1-es és 2-es típusú Turcot szindróma). A csoportosítás azonban túlegyszerűsített, mivel
26 254 ritkán a vastagbélrák, a medulloblasztóma és a gliális tumor egyazon betegben is jelentkezhet.
27 255 Az 1-es típusú Turcot szindróma esetén glioblasztóma gyakran társul örökletes nem polipózus
28 256 kolorektális karcinómával (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma). Ebben az
29 257 esetben a DNS mismatch hibajavító gének (*PMS2*, *MLH1*, *MSH2*) csírvonalbeli mutációi
30 258 mutathatók ki [42].

37 259 A glioblasztómával diagnosztizált Turcot szindrómás betegek átlagos túlélése több,
38 260 mint 27 hónap, ami meghaladja a sporadikus glioblasztómás betegeket. A mismatch
39 261 hibajavító gének mutációit hordozó betegeknél az NF-1 klinikai jellemzői figyelhetők meg,
40 262 mert hibajavító mechanizmus képtelen helyreállítani az *NF1* génben keletkezett mutációkat. A
41 263 2-es típusú Turcot szindrómában a medulloblasztóma mellett gyakran fordulhat elő familiáris
42 264 adenomatózus polipózis, amit az *APC* gén mutációi eredményeznek [2].

48 265

51 266 **Carney komplex (CNC)**

53 267 A McCune-Albright szindrómával klinikai hasonlóságot mutató betegség, mely
54 268 számos endokrin, bőr, szív és neurális daganatra prediszponál [43].

57 269 A betegek közel fele hordozza a *PRKARIA* gén örökletes mutációit, a gén eltéréseit a
58 270 *de novo* kialakuló esetekben is leírták [8]. A *PRKARIA* tumorszupresszor gén a ciklikus

271 nukleotid-függő jelátviteli útvonal fontos celluláris összetevőjét, a cAMP-függő protein kináz
1 272 A 1-es típusú alfa alegységét kódolja [44]. Annak ellenére, hogy a CNC ritka betegség, hazai
2 273 eset is ismert, a *PRKARIA* gén egy új, 2. intronban található ivs2-1G>A splice mutációt
3 274 Halászka és munkatársai azonosították [45].
4
5
6

7 275 Carney komplex betegségben a központi idegrendszer érintően kialakulhat
8 276 psammomatózus melanotikus schwannóma (PMS) [43]. A PMS egy ritka perifériás
9 277 ideghüvely daganat, jelentős melanin pigmentációval és psammoma testek formájában
10 278 mikrokalcifikációval. A tumor gyakran multicentrikus, agresszív növekedés és metasztázis
11 279 képződés is jelentkezhet [46].
12
13
14
15
16

17 280

18 281 **Cowden betegség**

19 282 A Cowden szindróma egy ritka, multiplex hamartomatózus elváltozásokkal járó
20 283 örökletes kórkép. A betegség főként felnőtt korban alakul ki, a hamartómák mellett
21 284 rendellenesen növekedő benignus elváltozások jellemzik. Megnövekedett hajlamot mutatnak
22 285 mind jóindulatú, mind malignus tumorok kialakulására egyaránt [47].
23
24
25
26
27
28

29 286 Kialakulásáért a kilenc exonból felépülő *PTEN* gén mutációja a felelős, amely egy 403
30 287 aminosavból álló foszfatázt kódol [8]. A protein overexpressziója sejttípustól függően a
31 288 sejtciklus felfüggesztését vagy apoptózis indukciót okozhat. Számos misszensz mutációja
32 289 ismert, melyek elsősorban az ötös exont érintik. Egy másik gén, a *BMPRIA* kóroki szerepe is
33 290 felmerült [48].
34
35
36
37
38

39 291 A Cowden betegség gyakran társulhat a felnőttkorban jelentkező cerebelláris
40 292 diszplasztikus gangliocitómával, más néven Llermitte-Duclos betegséggel. Szövettanilag a
41 293 cerebellum granuláris sejtrétegét diszpláziás ganglion sejtek foglalják el, annak
42 294 megvastagodását okozva. A hisztogenezis tisztázatlan; valószínűleg inkább hamartómáról és
43 295 nem valódi neopláziáról van szó. A szindróma kapcsolatba hozható emlő, pajzsmirigy (nem-
44 296 medulláris karcinóma) és endometrium karcinóma emelkedett gyakoriságával is [8].
45
46
47
48
49
50

51 297

52 298 **Rhabdoid tumor predispozíció szindróma** (RTPS, rhabdoid tumor predisposition
53 299 syndrome)
54
55
56

57 300 A fossa posterior malignus infantilis agytumorával társult szindróma; a malignus
58 301 atípusos teratoid/rhabdoid tumor tartozik (AT/RT, atypical teratoid/rhabdoid tumor) ide. A
59
60
61
62
63
64
65

302 változatos szövettani képet mutató daganatok primitív neuroepiteliális, neuroektodermális és
1 303 mesenchimális sejteket egyaránt tartalmaznak [49]. A betegség a *SMARCB1* gén öröklött
2 304 heterozigóta mutációival hozható összefüggésbe, a gén eltérései a vesében és lágyszövetekben
3 305 is ismertek. A kódolt fehérje az ATP-dependens SW1/SNF komplex része és a transzkripció
4 306 faktorok promóterekhez való hozzáférését regulálják [50].
5
6
7
8

9 307

11 308 **Következtetés**

14 309 A központi idegrendszer daganatai ritkán familiáris daganatszindrómákban is
15 310 kialakulhatnak. Az leggyakoribb asszociációt mutató agytumorok közé tartozó asztrocitómák,
16 311 meningiomák és a medulloblasztóma mellett létrejöhet egyéb, a központi idegrendszert érintő
17 312 ritka neoplázia is. Kialakulásukért olyan, a legtöbb sporadikus daganatokban is gyakran
18 313 érintett gének eltérései játszanak szerepet, mint a *TP53*, *NF1/2* vagy a *SMARCB1*. A
19 314 betegségek vizsgálata tehát választ adhat a jóval gyakoribb, *de novo* daganatok patogenezisére
20 315 és progressziójára is, illetve segítheti a megfelelő terápiás stratégiák kialakítását.
21
22
23
24
25
26

27 316

29 317 **Irodalomjegyzék**

- 31 318 [1.] *Riemenschneider, M. J. Reifenberger, G.*, Molecular neuropathology of gliomas. *Int J*
32 319 *Mol Sci*, 2009, 10(1), 184-212.
- 34 320 [2.] *Hottinger, A. F. Khakoo, Y.*, Neurooncology of familial cancer syndromes. *J Child*
35 321 *Neurol*, 2009, 24(2), 1526-1535.
- 38 322 [3.] *Shinagare, A. B., Giardino, A. A., Jagannathan, J. P., et al.*, Hereditary cancer
39 323 syndromes: a radiologist's perspective. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 197(6), 1001-
40 324 1007.
- 43 325 [4.] *Monsalve, J., Kapur, J., Malkin, D., et al.*, Imaging of cancer predisposition
44 326 syndromes in children. *Radiographics*, 2011, 31(2), 263-280.
- 47 327 [5.] *Reilly, K. M.*, Brain tumor susceptibility: the role of genetic factors and uses of mouse
48 328 models to unravel risk. *Brain Pathol*, 2009, 19(1), 121-131.
- 51 329 [6.] *Viskochil, D. H.*, It takes two to tango: mast cell and Schwann cell interactions in
52 330 neurofibromas. *J Clin Invest*, 2003, 112(12), 1791-1793.
- 54 331 [7.] *Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., et al.*, Guidelines for the diagnosis and
55 332 management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 2007, 44(2), 81-
56 333 88.
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 334 [8.] *Suárez, C., Rodrigo, J. P., Ferlito, A., et al.*, Tumours of familial origin in the head
1 335 and neck. *Oral Oncology*, 2006, 42(10), 965-978.
- 3 336 [9.] *Rodriguez, F. J., Stratakis, C. A. Evans, D. G.*, Genetic predisposition to peripheral
4 337 nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney
5 338 complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3), 349-367.
- 8 339 [10.] *Ferner, R. E.*, Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century
9 340 perspective. *Lancet Neurol*, 2007, 6(4), 340-351.
- 11 341 [11.] *Rodriguez, F. J., Perry, A., Gutmann, D. H., et al.*, Gliomas in neurofibromatosis type
12 342 1: a clinicopathologic study of 100 patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(3),
13 343 240-249.
- 15 344 [12.] *Plotkin, S. R., Singh, M. A., O'Donnell, C. C., et al.*, Audiologic and radiographic
16 345 response of NF2-related vestibular schwannoma to erlotinib therapy. *Nat Clin Pract*
17 346 *Oncol*, 2008, 5(8), 487-491.
- 19 347 [13.] *Schulz, A., Zoch, A. Morrison, H.*, A neuronal function of the tumor suppressor protein
20 348 merlin. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2, 82-82.
- 22 349 [14.] *Baser, M. E., Friedman, J. M., Joe, H., et al.*, Empirical development of improved
23 350 diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Genet Med*, 2011, 13(6), 576-581.
- 25 351 [15.] *Murnyák, B., Csonka, T. Hortobágyi, T.*, Molecular pathology of meningiomas. [A
26 352 meningeomák molekuláris patológiája.] *Ideggyogy Sz*, 2014, (közlésre elfogadva) [in
27 353 Hungarian]
- 28 354 [16.] *Louis, D. N., Ramesh, V. Gusella, J. F.*, Neuropathology and molecular genetics of
29 355 neurofibromatosis 2 and related tumors. *Brain Pathology*, 1995, 5(2), 163-172.
- 31 356 [17.] *van den Munckhof, P., Christiaans, I., Kenter, S. B., et al.*, Germline SMARCB1
32 357 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential
33 358 location of cranial meningiomas at the falx cerebri. *Neurogenetics*, 2012, 13(1), 1-7.
- 35 359 [18.] *Margol, A. S. Judkins, A. R.*, Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors.
36 360 *Cancer Genet*, 2014.
- 38 361 [19.] *Melean, G., Velasco, A., Hernandez-Imaz, E., et al.*, RNA-based analysis of two
39 362 SMARCB1 mutations associated with familial schwannomatosis with meningiomas.
40 363 *Neurogenetics*, 2012, 13(3), 267-274.
- 42 364 [20.] *Kwiatkowski, D. J. Manning, B. D.*, Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of
43 365 multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 Spec No. 2, 251-258.
- 45 366 [21.] *Crino, P. B.*, Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol*,
46 367 2013, 125(3), 317-332.

- 368 [22.] *Ehninger, D.*, From genes to cognition in tuberous sclerosis: implications for mTOR
1 369 inhibitor-based treatment approaches. *Neuropharmacology*, 2013, 68, 97-9105.
- 3 370 [23.] *Qin, W., Kozlowski, P., Taillon, B. E., et al.*, Ultra deep sequencing detects a low rate
4 371 of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex. *Hum Genet*, 2010, 127(5), 573-
5 372 582.
- 8 373 [24.] *Fukumura, S., Watanabe, T., Takayama, R., et al.*, Everolimus Treatment for an Early
9 374 Infantile Subependymal Giant Cell Astrocytoma With Tuberous Sclerosis Complex. *J*
10 375 *Child Neurol*, 2014.
- 14 376 [25.] *Jaiswal, S., Vij, M., Jaiswal, A. K., et al.*, Squash cytology of subependymal giant cell
15 377 astrocytoma: report of four cases with brief review of literature. *Diagn Cytopathol*,
16 378 2012, 40(4), 333-336.
- 19 379 [26.] *Lonser, R. R., Butman, J. A., Huntoon, K., et al.*, Prospective natural history study of
20 380 central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J*
21 381 *Neurosurg*, 2014, 120(5), 1055-1062.
- 25 382 [27.] *Maher, E. R., Neumann, H. P. Richard, S.*, von Hippel-Lindau disease: a clinical and
26 383 scientific review. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19(6), 617-623.
- 29 384 [28.] *Okuda, H., Saitoh, K., Hirai, S., et al.*, The von Hippel-Lindau tumor suppressor
30 385 protein mediates ubiquitination of activated atypical protein kinase C. *J Biol Chem*,
31 386 2001, 276(47), 43611-43617.
- 34 387 [29.] *Jia, D., Tang, B., Shi, Y., et al.*, A deletion mutation of the VHL gene associated with a
35 388 patient with sporadic von Hippel-Lindau disease. *J Clin Neurosci*, 2013 20(6), 842-
36 389 847.
- 39 390 [30.] *Zhuang, Z., Frerich, J. M., Huntoon, K., et al.*, Tumor derived vasculogenesis in von
40 391 Hippel-Lindau disease-associated tumors. *Sci Rep*, 2014, 4.
- 43 392 [31.] *Igaz, P.*, Genetics of neuroendocrine tumours, hereditary tumour syndromes.[A
44 393 neuroendokrin daganatok genetikája, öröklődő daganatszindrómák.] *Orvosi Hetilap*,
45 394 2013, 154(39), 1541-1548. [Hungarian]
- 48 395 [32.] *Wanebo, J. E., Lonser, R. R., Glenn, G. M., et al.*, The natural history of
49 396 hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau
50 397 disease. *J Neurosurg*, 2003, 98(1), 82-94.
- 54 398 [33.] *Nagy, P., Lahm, E. Pápai, Z.*, Rare hereditary tumours. [Ritka örökletes daganatok.]
55 399 *Magyar Onkologia*, 2014, 58(2), 94-97. [Hungarian]

- 400 [34.] *Mai, P. L., Malkin, D., Garber, J. E., et al.*, Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical
1 401 research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet*, 2012,
2 402 205(10), 479-487.
- 3
4
5 403 [35.] *Murnyák, B., Csonka, T., Hegyi, K., et al.*, Occurrence and molecular pathology of
6 404 high grade gliomas. [Magas grádusú gliomák előfordulása és molekuláris patológiája.]
7 405 *Ideggyogy Sz*, 2013, 66(9-10), 312-321. [Hungarian]
- 8
9
10 406 [36.] *Gonzalez, K. D., Noltner, K. A., Buzin, C. H., et al.*, Beyond Li Fraumeni Syndrome:
11 407 clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*, 2009,
12 408 27(19204208), 1250-1256.
- 13
14
15 409 [37.] *Murnyák, B., Csonka, T., Klekner, A., et al.*, Occurrence and molecular pathology of
16 410 low grade gliomas. [Alacsony grádusú gliális daganatok előfordulása és molekuláris
17 411 patológiája.] *Ideggyogy Sz*, 2013, 66(9-10), 305-311. [Hungarian]
- 18
19
20 412 [38.] *Csonka, T., Murnyák, B., Szepesi, R., et al.*, Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1)
21 413 and p53 labelling index correlates with tumour grade in meningiomas. *Folia*
22 414 *Neuropathologica*, 2014, 52(2), 111-120.
- 23
24
25 415 [39.] *Geneviève, D., Walter, E., Gorry, P., et al.*, Gorlin syndrome presenting as prenatal
26 416 chylothorax in a girl. *Prenatal Diagnosis*, 2005, 25(11), 997-999.
- 27
28
29 417 [40.] *Fujii, K. Miyashita, T.*, Gorlin syndrome (nevroid basal cell carcinoma syndrome):
30 418 Update and literature review. *Pediatr Int*, 2014, 56(5), 667-674.
- 31
32
33 419 [41.] *Lo Muzio, L.*, Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J*
34 420 *Rare Dis*, 2008, 3, 32-32.
- 35
36
37 421 [42.] *Chung, H. J., Oh, S. T., Kim, J. G., et al.*, Turcot Syndrome: A Case Report in an
38 422 Unsuspected Setting. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 16(2), 411-414.
- 39
40
41 423 [43.] *Salpea, P. Stratakis, C. A.*, Carney complex and McCune Albright syndrome: an
42 424 overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell*
43 425 *Endocrinol*, 2014, 386(1-2), 85-91.
- 44
45
46 426 [44.] *Horvath, A., Bertherat, J., Groussin, L., et al.*, Mutations and polymorphisms in the
47 427 gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an
48 428 update. *Hum Mutat*, 2010, 31(4), 369-379.
- 49
50
51 429 [45.] *Halászlaki, C., Takács, I., Patócs, A., et al.*, Novel mutation in a patient with Carney
52 430 complex. [Új genetikai mutáció a Carney-komplex-betegség magyarországi esetének
53 431 hátterében.] *Orvosi Hetilap*, 2011, 152(20), 802-804. [Hungarian]
- 54
55
56 432 [46.] *Almeida, M. Q. Stratakis, C. A.*, Solid tumors associated with multiple endocrine
57 433 neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 203(1), 30-36.
- 58
59
60
61
62
63
64
65

434 [47.] *Hobert, J. A. Eng, C.*, PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med*,
1 435 2009, 11(10), 687-694.
2
3 436 [48.] *Zhou, X. P., Woodford-Richens, K., Lehtonen, R., et al.*, Germline mutations in
4 437 BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of
5 438 Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(4),
6 439 704-711.
7
8 440 [49.] *Nagai, S., Kurimoto, M., Ishizawa, S., et al.*, A rare astrocytic tumor with rhabdoid
9 441 features. *Brain Tumor Pathol*, 2009, 26(1), 19-24.
10
11 442 [50.] *Bourdeaut, F., Lequin, D., Brugieres, L., et al.*, Frequent hSNF5/INI1 germline
12 443 mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(1), 31-38.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65