

A neuroendokrin daganatok genetikája, öröklődő daganatszindrómák

Igaz Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A neuroendokrin daganatok kialakulására több öröklődő daganatszindróma hajlamosít, és az ezekben szereplő molekuláris mechanizmusok a daganatok döntő többségét kitevő sporadikus előfordulású daganatokban is kimutathatóak. A multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa, a von Hippel–Lindau-szindróma, a neurofibromatosis 1-es típusa és a sclerosis tuberosa a legfontosabb daganatszindrómák, amelyek neuroendokrin daganatra hajlamosítanak. Ezek mindegyike autoszomális domináns öröklésmenetet követ. A főbb érintett molekuláris útvonalak közé tartozik a Ras-MAPK jelátviteli út, a hypoxia indukálta faktor-1 α , az mTOR-jelátvitel, amelyek a sporadikus daganatokban is fontos szerepet játszanak és potenciális molekuláris célpontként is szóba jöhetnek a neuroendokrin daganatok kezelésében. Az összefoglaló közlemény az öröklődő daganatszindrómák főbb jellemzőit, molekuláris genetikáját és a sporadikus daganatok kialakulásában szerepet játszó patomechanizmusokat tárgyalja. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1541–1548.

Kulcsszavak: neuroendokrin daganat, öröklődő daganatszindróma, genetika, epigenetika

Genetics of neuroendocrine tumours, hereditary tumour syndromes

Neuroendocrine tumours occur in some hereditary tumour syndromes, and the molecular pathophysiological mechanisms involved in these are also important in their sporadic counterparts which representing the majority of neuroendocrine tumours. These syndromes include multiple endocrine neoplasia type 1, von Hippel–Lindau syndrome, neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis. All these follow an autosomal dominant inheritance. The primarily affected molecular pathways are Ras-MAPK signalling, hypoxia induced factor 1 α , and mTOR signalling that are also involved in sporadic tumours and may even represent potential molecular targets of therapy. In this review, the major characteristics of hereditary tumour syndromes, their molecular genetics and the pathophysiological mechanisms involved in sporadic tumours are discussed. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 1541–1548.

Keywords: neuroendocrine tumour, hereditary tumour syndrome, genetics, epigenetics

(Beérkezett: 2013. augusztus 8.; elfogadva: 2013. augusztus 22.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

CIMP = CpG-sziget-metilátor fenotípus; HIF-1 α = hypoxia indukálta faktor-1 α ; IGF-2 = inzulinszerű növekedési faktor-2; MAPK = mitogén aktiválta proteinkináz; MEN-1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa; mTOR = mammalian target of rapamycin; NF-1: neurofibromatosis 1-es típusa; PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; VHL = von Hippel–Lindau-szindróma

A neuroendokrin daganatok döntő többsége sporadikus előfordulású, ritkán azonban monogénesen öröklődő daganatszindrómák talaján alakulnak ki. Az öröklődő daganatszindrómák kórereditének számos részlete ismertté vált az utóbbi évek kutatásai alapján, és e patomechanizmusok jelentőségét a sporadikus daganatokban is kimutatták. A neuroendokrin daganatokra hajlamo-

sító öröklődő daganatszindrómák közé tartozik az autoszomális domináns öröklésmentet követő multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa, a von Hippel–Lindau-szindróma, a neurofibromatosis 1-es típusa és a sclerosis tuberosa [1]. Az öröklődő daganatszindrómákat a szervezet valamennyi sejtjét érintő csírsejtes mutációk okozzák. Az összefoglaló közlemény a neuroendokrin daganatokra hajlamosító öröklődő daganatszindrómák molekuláris genetikáját, kórereditét, majd a sporadikus daganatokban szereplő kórfolyamatokat tekinti át.

Multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN-1)

A MEN-1-szindróma ritka, autoszomális domináns öröklődésű daganatszindróma, amelynek prevalenciája 1:30 000 körüli. Három legfőbb megjelenési formája a hyperparathyreosis, a duodenopancreaticus neuroendokrin daganatok és a hypophysis adenomái. Legnagyobb penetranciájú eltérése a hyperparathyreosis, ami az érintettek 50 éves korára szinte mindenkiben kialakul, így penetranciája (adott genotípus esetén a fenotípus megjelenésének esélye) 100% körüli. A MEN-1-ben előforduló primer hyperparathyreosis legtöbbször valamennyi mellékpajzsmirigyét érintő hyperplasia formájában jelentkezik, szinte mindig benignus, ugyanakkor a sporadikus hyperparathyreosishoz képest általában fiatalabb életkorban jelentkezik. Harmincöt évesnél fiatalabb korban jelentkező primer hyperparathyreosis esetén ezért MEN-1-irányú genetikai vizsgálat javasolt [2, 3, 4].

A MEN-1-szindrómában előforduló duodenopancreaticus neuroendokrin daganatok az érintettek 30–80%-ában alakulnak ki. Ezek között mind hormontermelő, mind hormonálisan inaktív daganatok előfordulnak. A hormontermelő daganatok közül a gastrinoma a leggyakoribb, ami az esetek több mint felében rosszindulatú, áttétképző daganat. A sporadikusan észlelt gastrinoma nagyon ritka, és ezek körülbelül egynegyede MEN-1 talaján alakul ki, ezért különösen fiatal korban észlelt gastrinoma esetén is indokolt a MEN-1-irányú genetikai vizsgálat. Insulinoma ritkábban fordul elő, és ez a sporadikus insulinomához hasonlóan általában benignus eltérés. A glucagonoma és VIPoma MEN-1-ben is nagyon ritkán fordul elő. Rendkívül ritka esetekben előfordul, hogy a MEN-1-hez társult duodenopancreaticus daganat pancreasra nem jellemző ectopiás hormont, például Cushing-szindrómát okozó adrenokortikotropint (ACTH) vagy corticotrop releasing hormont választ el, illetve növekedési releasing hormon termelése esetén acromegalia is kialakulhat [2, 3, 4].

A MEN-1 harmadik fő manifesztációja a hypophysisadenoma, amelynek penetranciája 15–50% közötti. A sporadikus hypophysisadenomákhoz képest a MEN-1-hez társult hypophysisdaganatok agresszívebbek, gyorsabban nőnek és fiatalabb korban jelentkezhetnek. Mind hormonálisan inaktív, mind hormontermelő (prolaktin,

növekedési hormon, ritkán ACTH, nagyon ritkán TSH) daganatok előfordulnak [4].

A MEN-1 egyéb megjelenési formái közül kiemelendők a mellékvesekéreg-daganatok (25–40%), amelyek legtöbbször jóindulatúak és nem hormontermelők. Az esetek mintegy 10%-ában a duodenopancreaticuson kívüli egyéb lokalizációban is előfordulnak neuroendokrin daganatok, így bronchus- és thymuskiindulásúak is. A MEN-1-hez társuló thymus neuroendokrin daganatok gyakran agresszívok, áttétképzésre hajlamosak. A thymus neuroendokrin daganatok kialakulásának megelőzése céljából, a primer hyperparathyreosis miatt indokolt műtét során, profilaktikus thymectomy elvégzése szóba jöhet [4]. A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusával szemben, ahol a medullaris pajzsmirigyák megelőzése céljából a profilaktikus thyreoidectomia végzése a betegség kezelésének alapvető eleme, MEN-1-ben a mellékpajzsmirigy műtete során elvégzendő profilaktikus thymectomyán kívül egyéb megelőző műtét nem jön szóba. A sporadikusan észlelt thymus neuroendokrin daganatok körülbelül 25%-ának háttérében MEN-1-szindróma áll, így a MEN-1-irányú genetikai vizsgálat thymus neuroendokrin daganat esetén is indokolt. MEN-1-ben előfordulnak nem endokrin daganatok is, amelyek elsősorban a bőrt és a központi idegrendszert érintik, például angiofibroma, ependymoma, meningeoma [2, 3, 4]. A MEN-1 manifesztációit az 1. táblázat mutatja be.

A MEN-1-szindróma klinikai diagnózisát akkor állíthatjuk fel, ha egy egyénben két vagy több típusos MEN-1-asszociált daganat mutatható ki. Familiáris MEN-1-ről akkor beszélhetünk, ha egy egyénben MEN-1-társult daganat és egy elsőfokú rokonban a MEN-1 klinikai diagnózisa állítható fel. E helyütt érdemes a fenokópia jelentőségét bemutatnunk. Fenokópia esetén a daganatok társulása genetikai meghatározottságú betegség gyanúját kelti anélkül, hogy a háttérben valóban genetikai betegség állna. Ez leginkább akkor fordulhat elő, ha két viszonylag gyakori betegség társulása kelti a daganatszindróma képét. Mivel mind a primer hyperparathyreosis, mind a hypophysis daganatai gyakoriak az átlagnépességben, ezek kombinációja is előfordul. A fenokópia genetikai betegségtől történő elkülönítéséhez genetikai vizsgálat szükséges [4].

A MEN-1 patogenezisében a *MEN-1* gén mutációit azonosították, amelynek terméke a menin fehérje. A *MEN-1* gén tumorszuppresszornak tartható, amelynek fehérjeterméke számos alapvető sejtéletteni folyamattal van kapcsolatban. Ezek közül is kiemelendők a transzkripció faktorok (például junB, c-jun, NF- κ B), a transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) által aktivált jelátviteli utak, AKT-jelátviteli út [3, 5]. Az AKT-aktiváció gátlása révén a menin az mTOR (mammalian target of rapamycin) aktivációját is gátolja [5]. A *MEN-1* gén mutációi, a menin a sejtosztódásban, genomstabilitás biztosításában és a sejtciklus szabályozásában betöltött szerepének megzavarása révén vezethetnek daganatnövekedéshez [3].

1. táblázat | A MEN-1-szindróma összetevői és gyakoriságuk

Endokrin megjelenési formák		Nem endokrin megjelenési formák	
Daganat	Gyakoriság (%)	Daganat	Gyakoriság (%)
<i>Hyperparathyreosis</i>	90–100	Arc-angiofibroma	85–90
	30–80	Collagenoma	70
<i>Endokrin pancreasdaganat</i>			
Gastrinoma	40	Lipoma	20–30
Insulinoma	10	Leiomyoma (nyelőcső, tüdő, rectum, uterus)	10
Hormonálisan inaktív	20	Meningioma	5–8
Glucagonoma, VIPoma, GRFoma, somatostatinoma	2	Ependymoma	1
<i>Hypophysisdaganat</i>			
	15–50		
Prolactinoma	20		
Hormonálisan inaktív	5		
GH-secreting	5		
GH+PRL termelő	5		
ACTH-termelő	2		
TSH-termelő	<1		
<i>Mellékvesekéreg-daganat</i>			
	25–40		
<i>Neuroendokrin daganat</i>			
Gyomor	8–10		
Thymus	2		
Bronchus	2		

A MEN-1 gén 10 exonból áll, és benne nagyszámú, közel 1500 különböző mutációt mutattak már ki. A mutációk többsége a gén működését alapvetően zavaró hatású, így a pontmutációk (egy nukleotid cseréje) között korai láncvégződésel járó nonsense, leolvasási keret elmozdulásával járó frameshift mutációk, az érett RNS kialakulását zavaró splicing mutációk és kiesések (deletiók) is előfordulnak. A tumorszuppresszor gének inaktiválásához általában a gén, illetve a fehérjetermék működését durván zavaró mutációk szükségesek. A MEN-1-mutációk döntő többsége öröklődő, de *de novo* mutációk is előfordulnak. Mutációs tűzfészkek (hotspot) a MEN-1 génben sajnos nem ismertek, vagyis nincsenek olyan génrégiók, ahol a mutációk más régiókhoz képest gyakrabban fordulnának elő. Ez a genetikai diagnózist megnehezíti, mivel így a teljes gén rutinszerű vizsgálata szükséges. Genotípus-fenotípus összefüggések sem ismertek, vagyis adott mutáció esetén a várható klinikai fenotípust nem tudjuk megjósolni [2, 3, 4].

Tumorszuppresszorként a MEN-1 esetében érvényesülhet a Knudson-féle kétlépcsős daganatképződés mechanizmusa. A MEN-1-beteg ugyanis csak egy hibás allélt örököl, míg a daganat kialakulásához mindkét MEN-1 allél elvesztése szükséges. Mindkét MEN-1 allél csírasejtes formában nem lehet hibás (MEN-1-homozigócia), mivel ez az étellel nem lehetne összeegyeztethető. Mindkét allél elvesztését a Knudson-elmélet úgy magyarázza, hogy a csírasejtes formában örökölt mutáció mellett a második allél elvesztése csak az érintett

szervben következik be egy szomatikus (testi) mutáció formájában. E jelenséget a heterozigócia elvesztése (loss of homozygosity) jelzi [2, 3, 4].

A MEN-1-mutációk kimutatásához manapság elsősorban direkt szekvenálást alkalmazunk. Bár a molekuláris genetikai vizsgálat érzékenysége magas, az esetek közel 10%-ában nem sikerül a MEN-1 génben mutációt igazolnunk. Ilyenkor felmerül, hogy a szabályozó régió mutációja vagy más gén mutációja áll a háttérben. A MEN-1-hez hasonló megjelenésű daganatszindróma alakul ki a *CDKN1B* gén (*p27kip1*) nonsense mutációja esetén, amit hypophysisadenoma (elsősorban acromegalia), primer hyperparathyreosis, vese-angiomyolipoma és hererák jellemez. E szindrómát újabban MEN-4 néven ismerik. Neuroendokrin daganatok előfordulása MEN-4-ben kevésbé jellemző [6].

Von Hippel–Lindau-szindróma (VHL-szindróma)

A VHL-szindróma szintén autoszomális domináns öröklődésű, MEN-1-hez hasonló prevalenciájú ritka kórkép (1:36 000). A VHL-szindrómára világos sejtes veserák, retinaangioma, központi idegrendszeri, főként cerebellaris haemangioblastoma, a középfül endolymphaticus daganatai, hasnyálmirigycysta, cystadenoma és neuroendokrin daganatok, epididymis cystadenoma, valamint pheochromocytoma kialakulása jellemző. A VHL-szindróma két alcsoportra osztható a pheochromocycy-

2. táblázat | A VHL-szindróma altípusai és összetevőik

VHL1	Vesecysták és carcinoma, retinalis és központi idegrendszeri haemangioblastomák, pancreastumorok és cysták, epididymis cystadenoma
VHL2A	Központi idegrendszeri haemangioblastomák, phaeochromocytoma, epididymis cystadenoma
VHL2B	Vesecysták és carcinoma, retinalis és központi idegrendszeri haemangioblastomák, pancreastumorok és cysták, phaeochromocytoma, epididymis cystadenoma
VHL2C	Phaeochromocytoma egyedül, gyakran kétoldali formában

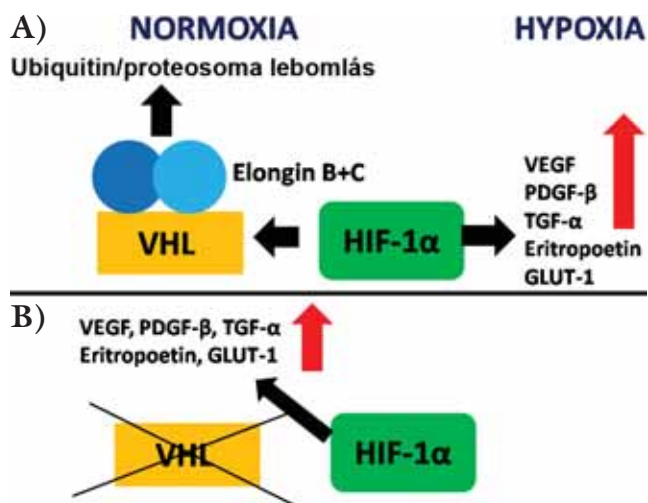
toma előfordulása alapján, 1-es típusában phaeochromocytoma nem fordul elő, míg a 2-es típusban előfordul. A 2-es típust további három altípusra osztjuk: VHL2A-ban a világos sejtveserák kockázata kicsi, VHL2B-ben nagy, míg VHL2C-ben kizárólag phaeochromocytoma fordul elő. A VHL-szindróma altípusait és ezek összetevőit a 2. táblázat mutatja be [7, 8, 9].

A VHL-ben előforduló neuroendokrin daganatok a pancreasban fordulnak elő az érintettek 5–10%-ában, általában lassú növekedésűek és áttétképzésük ritka. Többségében hormonálisan inaktív daganatok, 50%-ban multifokálisak. A sporadikus pancreas neuroendokrin daganatokhoz képest felismerésük korábban történik. (Átlagban 35 éves korban, szemben a sporadikusakra jellemző 58 évvel.) A pancreas neuroendokrin daganatok általában 3 cm átmérő alattiak, döntően benignusak, nagyon lassan nőnek. A 3 cm feletti átmérőjűek 20%-a májáttétet ad [8, 9].

Ritka betegségről lévén szó, a kezelésére, követésére vonatkozó általánosan elfogadott irányelvek nem léteznek, de a centrumok többségének javaslata alapján a legtöbb VHL-hez társult neuroendokrin daganat esetén nem szükséges évenként kontroll képalkotó vizsgálat végzése, hanem lassú növekedésük miatt ez két évente elegendő. A daganat eltávolítása javasolt pancreas-, fejnyak lokalizáció esetén 2 cm-nél, test-farok lokalizáció esetén 3 cm-nél nagyobb átmérő felett. A malignus neuroendokrin daganatok okozta halálozás nem jellemző VHL-ben, csak a betegek 2–7%-ánál halálok.

A VHL-szindróma hátterében a három, nagyméretű exonból álló VHL-tumorsuppresszor gén mutációit mutatták ki. MEN-1-hez hasonlóan itt is a gén, illetve fehérje működését alapvetően megzavaró nonsense, frameshift pontmutációk és deletiók előfordulása jellemző. Mutációs tűzfészek és érdemi genotípus-fenotípus összefüggések itt sem ismertek. A VHL-szindróma molekuláris genetikai vizsgálatában is elsősorban a direkt szekvenálást használjuk. A kórismét nehezíti, hogy az esetek 10–15%-ában mozaikosság fordulhat elő, aminek következtében adott egyénben több sejtvonal mutatható ki, és a mutáció nem mindegyiket érinti. Ennek nyomán bekövetkezhet az, hogy a vérből a mutáció nem mutatható ki [1, 7, 10].

A VHL-szindróma kórereditében a hypoxia indukálta faktor-1 α (HIF-1 α) fokozott kifejeződése az elsődleges. A HIF-1 α az érújdonképződés szabályozásában alapvető transzkripciós faktor, ami normális oxigénten-



1. ábra

A VHL-szindróma molekuláris patogenezisének sematikus ábrázolása. A VHL-fehérje a HIF-1 α lebontásában játszik fontos szerepet, ahhoz kapcsolódva az Elongin-B és -C fehérjék segítségével azt a proteosoma-ubiquitin lebontás felé tereli.

A) A HIF-1 α normális körülmények között csak hypoxia esetén aktív, míg normoxia esetén a VHL-fehérje révén lebomlik. A HIF-1 α több, érújdonképződésben fontos fehérje, így a VEGF, thrombocytaderetű növekedési faktor- β (PDGF- β), transzformáló növekedési faktor- α (TGF- α), GLUT-1 (glükóztanszporter-1), eritropoetin kifejeződését serkenti.

B) A VHL gén mutációi esetén a VHL-fehérje nem működőképes, és ennek következtében a HIF-1 α normoxia esetén is aktív marad és az angiogenesis fokozása révén vezet daganatnövekedéshez

zió esetén lebomlásra kerül, míg hypoxia esetén több angiogenesisben fontos tényező, így a vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), thrombocytaderetű növekedési faktor (platelet derived growth factor – PDGF), eritropoetin fokozott termelődését eredményezi. A VHL-gén terméke, a VHL-fehérje élettani feladata a HIF-1 α fehérje lebontásának elősegítése, aminek révén az elongin-B és -C fehérjékhez kapcsolódva, a HIF-1 α -t az ubiquitinlebontási út felé tereli. A VHL-gén mutációi esetén a HIF-1 α normoxia esetén is aktív marad, és ennek nyomán az angiogenesiset segítve vezet daganatnövekedéshez (1. ábra). A VHL-szindrómára jellemző daganatok ennek következtében jellemzően érdúsak. A VHL-szindróma kezelésében az angiogenesis gátló tirozinkináz-inhibitor sunitinib hatásosságát jelzik egyes esettanulmányok [11, 12].

A neurofibromatosis 1-es típusa (NF-1)

Az NF-1 (szerzői néven Recklinghausen-kór) a leggyakoribb öröklődő daganatszindróma, amelynek prevalenciája 1:4500 körüli. A többi kórképhez hasonlóan autoszomális domináns öröklésmentet követ. Jellemzői a bőreltérések, amelyek között tejeskávészínű (café au lait) foltok, puha tapintatú neurofibromák, irishamartómák (Lisch-nodusus) előfordulása jellemző. A neurofibromákból malignus neurofibrosarcoma is kialakulhat. NF-1-ben az opticusglioma kialakulása a legjellemzőbb, de emellett egyéb agydaganatok, lágyszövet-sarcoma, gyermekkori myeloid leukaemia, pheochromocytoma is előfordul [13]. A gyomor-bél rendszer neuroendokrin daganatai közül NF-1-ben leginkább a duodenalis somatostatinoma jellemző [14]. A duodenalis somatostatinoma nagyon ritka a sporadikus népességben, észlelése esetén NF-1-re mindenképpen gondolnunk kell. Appendix, mediastinalis és más szervi kiindulású neuroendokrin daganatok is előfordulnak. Az NF-1 diagnosztikus kritériumait a 3. táblázat mutatja be [15].

Az NF-1 molekuláris hátterében az *NF-1* gén mutációit mutatták ki. A tumorszuppresszorok közé tartozó *NF-1* gén a neurofibromin fehérjét kódolja, ami a Ras-mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátvitel gátlásában vesz részt. Az mTOR fehérje egy szerintreonin kináz, ami alapvető sejtéleti funkciók, így a sejtosztódás, -differenciálódás szabályozásában fontos szerepet játszik. A neurofibromin hibás vagy csökkent működése a Ras-mTOR jelátvitel fokozott aktivitásán keresztül vezet daganatnövekedéshez. Az NF-1 gén az egyik legnagyobb emberi gén, 60 exonból áll, 300 kb nagyságú. Mérete miatt a legtöbb centrumban nem végeznek rutinszerű genetikai vizsgálatot az NF-1 kórismézésére, hanem a diagnózis klinikai [1, 7, 16]. Az utóbbi időben már hazánkban is elérhető az NF-1 genetikai vizsgálata.

Az *NF-1* mutációinak körülbelül 80%-a pontmutáció, és tumorszuppresszor génről lévén szó, itt is a gén, illetve géntermék működését alapvetően megzavaró nonsense és frameshift mutációk előfordulása a legjel-

lemzőbb. Az NF-1 genetikai diagnózisát tovább nehezíti a VHL-szindróma esetében már ismertetett mozaicizmus, ami NF-1-ben is előfordul, így a perifériás vér vizsgálata egyes esetekben nem mutatja ki a betegség- okozó mutációt.

Sclerosis tuberosa

A sclerosis tuberosa (szerzői néven Bourneville-betegség) ritka, elsősorban központi idegrendszerű érintettséggel járó hamartomatosis, amelynél az esetek kis részében neuroendokrin daganatok kialakulása is előfordul. Prevalenciája 1:5000 és 1:10 000 közötti. Bőreltérések (hypomelanoticus maculák, arc-angiofibromák, körömfibromák), vese-angiomyolipoma, multiplex és diffúz hamartómák, a szív rhabdomyomája, neurológiai eltérések, mentális retardáció jellemzi. A domináló idegrendszeri eltérések miatt a betegek többsége neurológiai osztályon jelentkezik [17].

Gyomor-bél rendszeri neuroendokrin daganatok ritkán, de előfordulnak sclerosis tuberosában, amelyek leginkább a hasnyálmirigyben alakulnak ki (insulinoma, gastrinoma, nem funkcionáló pancreasdaganat). A neuroendokrin rendszer más daganatainak, így pheochromocytoma, medullaris pajzsmirigy-rák, mellékpajzsmirigy-adenoma, hypophysadenoma kialakulását is megfigyelték [18].

A sclerosis tuberosa molekuláris hátterében két gén, a *TSC-1* és *TSC-2* mutációit mutatták ki. A *TSC-2* kifejeződése az agyra és szívre jellemző, ami magyarázhatja e szervek érintettségét sclerosis tuberosában. A *TSC-1* a hamartin, a *TSC-2* a tuberin fehérjét kódolja, amelyek a sejtciklus szabályozásában vesznek részt. A *TSC-1*-ben láncterminációval járó nonsense pontmutációk és deletiók fordulnak elő elsősorban, míg a *TSC-2*-ben aminosavcserére vezető missense pontmutációk előfordulása jellemző. A sclerosis tuberosa kórereditében az mTOR-jelátviteli út zavara elsődleges. Az mTOR jelátvitelét gátló everolimus hatásmódja alapján hatékony szer lehet a sclerosis tuberosa kezelésében, és erre intenzív vizsgálatok folynak [17].

3. táblázat | A neurofibromatosis 1-es típusának diagnosztikus kritériumai (1997, NIH-konszenzuskonferencia alapján). E kritériumok közül kettő fennállása szükséges a kórisme felállításához

1.	Hatnál több 5 mm-nél nagyobb átmérőjű tejeskávészínű folt pubertás előtt, illetve 25 mm-nél nagyobb méretű pubertást követően
2.	Kettő vagy több bármilyen típusú neurofibroma vagy egy plexiform jellegű neurofibroma
3.	Opticusglioma
4.	Szeplőképződés az arcon vagy inguinalis régióban
5.	Kettő vagy több Lisch-nodusus (irishamartoma)
6.	Jellegzetes csontlaesio (éksont szárnyát érintő, sphenoid dysplasia vagy hosszú csöves csont corticalisának elvékonyodása), pseudoarthrosis vagy a nélkül (a pseudoarthrosis általában csontdysplasia gyógyulási zavara nyomán alakul ki)
7.	Elsőfokú rokon neurofibromatosis 1-nek megfelelő klinikai képpel

Sporadikus neuroendokrin daganatokban észlelt molekuláris genetikai eltérések

Az öröklődő daganatszindrómák háttérben álló gének szomatikus mutációit, illetve az érintett útvonalak jelentőségét a sporadikus neuroendokrin daganatok körében is kimutatták. Az utóbbi években elterjedt nagy áteresztőképességű bioinformatikai vizsgálatok számos génextpressziós eltérést mutattak ki a neuroendokrin daganatokban, amelyek mind a patogenezis feltárása, mind potenciális új terápiás célpontok azonosítása szempontjából nagy jelentőségűek [19].

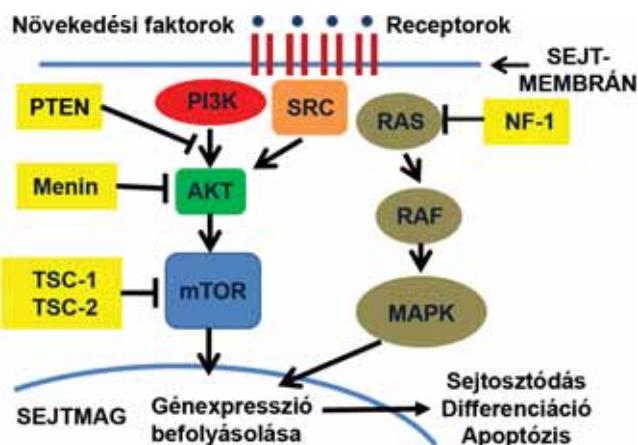
A gyomor-bél rendszer sporadikus neuroendokrin daganatai körében a pancreas- és bél eredetű daganatok molekuláris eltérései különbözőek, ami molekuláris szinten támasztja alá a daganatok eltérő klinikai viselkedését [10, 16].

Számos kromoszóma eltérést írtak le sporadikus pancreas neuroendokrin daganatokban, így a 7-es, 17-es és 20-as kromoszóma hosszú karjának többletét (7q, 17q, 20q), ami onkogének jelenlétét jelezheti a kromoszómarégiókban, valamint a feltételezhetően tumorszuppresszor géneket hordozó 6q, 11q és 11p (11-es kromoszóma rövid karja) vesztését. A legtöbb kromoszómális eltérést a nem funkcionáló pancreas neuroendokrin daganatokban írták le, ezeket a malignus, majd a benignus insulinoma követi, míg legritkábban a gastrinomákban fordulnak elő. Bél eredetű neuroendokrin daganatokban az alábbi kromoszómavesztések voltak a leggyakoribbak: 18q22, 11q22–q23, 16q21, valamint a 4p14 kromoszómarészlet nyeresége [10].

A *MEN-1* gén mutációi, illetve a *MEN-1* gént is hordozó 11q kromoszómaszakasz kiesése a sporadikus hasnyálmirigy neuroendokrin daganatok egyik legjellemzőbb eltérése. A *MEN-1* gén szomatikus mutációit Moore és mtsai eredményei alapján a sporadikus nem funkcionáló daganatok mintegy 30%-ában, az insulinomák 7%-ában, a gastrinomák 33%-ában, a VIPomák 44%-ában, a glucagonomák 67%-ában mutatták ki [20].

A génextpressziós eltérések közül a daganatok patogenezisében alapvető sejtcikluszavar jelentőségét jelzik a ciklinek, ciklindependens kinázok megváltozott kifejeződése. A ciklin-D1 fokozott kifejeződését például pancreas neuroendokrin daganatokban több munkacsoport is leírta [10]. Az apoptózis szabályozásában fontos *Bcl-2* és *Bax* gének expressziós eltéréseit is kimutatták [7].

A sporadikus neuroendokrin daganatokra jellemző molekuláris utak közül az mTOR/AKT/PI3K (PI3K: foszfátidilinozitol-3-kináz) jelátvitel, src (sarcoma) -kinázok, valamint számos receptor-tirozinkináz szerepe emelhető ki. E receptor-tirozinkinázokat több növekedési faktor, így az epidermalis növekedési faktor (epidermal growth factor – EGF), fibroblastnövekedési faktor (fibroblast growth factor – FGF), vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor – PDGF), vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular en-



2. ábra

A sporadikus neuroendokrin daganatok patogenezisében szerepet játszó főbb patomechanizmusok. Növekedési faktorok (például VEGF, epidermalis növekedési faktor [EGF], inzulinszerű növekedési faktor-1 [IGF-1]) receptoraikhoz kötődve több, egymással összefüggő jelátviteli utat aktiválnak. Ezek közé tartozik a PI3K/AKT/mTOR, az SRC, Ras-Raf-MAPK jelátvitel. A gátlásban részt vevő fehérjéket sárgával emeltük ki

dothelial growth factor – VEGF), inzulinszerű növekedési faktor (insulin-like growth factor – IGF) aktiválja, amelyek szerepe a daganatok kialakulásában szintén nagy fontosságú [7, 16]. Az mTOR-jelátvitel szabályozásában fontos a sclerosis tuberosa patogenezisében említett *TSC-2* gén, valamint a *PTEN* (foszfátáztenzin-homológ) tumorszuppresszor gén. Az mTOR jelátvitelét gátló *PTEN* és *TSC-2* csökkent kifejeződését a pancreaskiindulású neuroendokrin daganatok többségében kimutatták. A *PI3K* és *AKT* fokozott expressziója több daganatra jellemző. E jelátviteli utak több szinten és számos ponton kapcsolódnak egymáshoz [16] (2. ábra).

E molekuláris eltérések között több potenciális gyógyszeres célpont is szóba jön [21]. A PI3K- és AKT-gátló vegyületek közül többet tanulmányoznak preklinikai és klinikai vizsgálatokban. A fokozott mTOR-aktivitás gátlására a legígéretesebb a már klinikai gyakorlatban is alkalmazott everolimus, de további gátlószerek is fejlesztés alatt állnak [22]. Az angiogenetikus faktorok fokozott kifejeződése alapján a tirozinkináz-gátló sunitinib hatékony kezelési alternatívát képviselhet. Egyelőre a pancreas neuroendokrin daganatainak kezelésében igazolták hármas fázisú klinikai vizsgálatokban az everolimus és sunitinib hatékonyságát [23, 24], de valószínűleg más, gyomor-bél rendszeri kiindulású neuroendokrin daganatok kezelésében is hatékonyak lehetnek.

Epigenetikai eltérések és genominstabilitás neuroendokrin daganatokban

Az utóbbi években elérhetővé váltak a nagy áteresztőképességű bioinformatikai vizsgálatok, amelyek új mechanizmusok, így a szekvenciaeltérésekkel nem társuló epigenetikai folyamatok (metilációs eltérések, mikro-RNS-ek) alapvető jelentőségét is jelzik több daganat, így

a neuroendokrin daganatok patogenezisében is [25]. A rosszindulatú daganatok egyik fő molekuláris ismérve, a genominstabilitás neuroendokrin daganatokban is fontos jelenség, amire több adat is utal, és az epigenetikai eltérésekkel szoros kapcsolatban áll [26]. A genominstabilitás vizsgálatára három fő molekuláris genetikai megközelítés alkalmas, ezek: 1. a mikroszatellita-instabilitás, 2. kromoszómainstabilitás és 3. a metilációs mintázat vizsgálata, beleértve a CpG-sziget-metilátor fenotípust (CIMP) [27]. A mikroszatelliták rövid ismétlődő nukleotidszekvenciák (2–4 nukleotid ismétlődik), amelyeket a klinikai genetikában kiterjedten alkalmaznak (például a kapcsolási vizsgálatokban), és ezek instabilitása a genominstabilitás jó markere. A kromoszomális instabilitás vizsgálatára napjainkban leginkább a bioinformatikai megközelítést használó komparatív genomhibridizációt alkalmazzuk (CGH) [28]. A metilációs mintázat a génexpressziós szabályozásnak alapvető mechanizmusa, például a tumorszuppresszor génnek fokozott metilációja és ezáltal csökkent működése számos különböző emberi daganatban kimutatható volt [29].

A DNS-metiláció mellett további fontos epigenetikai mechanizmusok közé tartozik a DNS-kötő hisztonfehérjék módosulása is, valamint az utóbbi évek egyik legjelentősebb molekuláris biológiai eredményeként felismert mikro-RNS-szintű szabályozás is [30]. A hisztonfehérjékkel kapcsolatos érdekes vonatkozás, hogy a *MEN-1* géntermék menin az MLL- (mixed lineage leukemia) fehérjével is kapcsolatba lép, amelynek hisztonmódosító metiltranszferáz-aktivitása is van [31]. A sporadikus neuroendokrin daganatokban gyakori *MEN-1* génmutációk ennek révén a hisztonok működését is befolyásolhatják.

Gyomor-bél rendszeri neuroendokrin daganatokban több közlemény is beszámolt a genominstabilitás jelentőségéről. A kromoszomális eltérések száma a rosszul differenciált daganatokban nagyobb, mint a jól differenciált neuroendokrin daganatokban. A CIMP jelensége a rosszul differenciált colorectalis neuroendokrin daganatok körében jóval gyakoribb volt, mint az elő- és középbél jól differenciált neuroendokrin daganataiban [27]. A mikroszatellita-instabilitás a bélrendszeri neuroendokrin daganatokban nem gyakori, itt a CIMP fontosabbnak tűnik [27, 32, 33]. A CIMP-negatív elő- és középbél neuroendokrin daganatainak kórjólátát jobbnak találták, mint a CIMP-pozitív daganatokét, és ezt a Ki-67 proliferációs markerrel is összefüggésbe tudták hozni [32].

A jóindulatú insulinomák metilációja fokozott mértékű [32]. Az insulinomák vonatkozásában további érdekes megfigyelés, hogy az inzulinszerű növekedési faktor-2 (IGF-2)/H19 génlocus metilációs eltérését is leírták, amit az IGF-2 fokozott kifejeződésével hoztak kapcsolatba. A H19 hosszú nem kódoló RNS-ként gátolja az IGF-2 kifejeződését [34], sőt ezek mellett mikro-RNS-ek, így a miR-483 és a miR-675 is szere-

pet játszanak a szabályozásban. A miR-483 fokozott kifejeződése onkogén hatású lehet [35]. Az IGF-2 molekuláris célpontként is szóba jöhet az insulinomák kezelésében. A mikro-RNS-ek kifejeződésének eltérései molekuláris markerekként is szóba jöhetnek, így a pancreas neuroendokrin daganatai esetében is [36].

A potenciálisan visszafordítható metilációs mintázat is reményelti új kezelési célpont lehet, és erre intenzív vizsgálatok folynak [37].

Irodalom

- [1] *Igaz, P., Igaz, I., Rácz, K., et al.*: Hereditary tumours of the endocrine pancreas. [Az endokrin pancreas öröklődő daganatai.] *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 195–200. [Hungarian]
- [2] *Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A., et al.*: Consensus. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 5658–5671.
- [3] *Thakker, R. V.*: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 24, 355–370.
- [4] *Igaz, P.*: MEN1 clinical background. In: Balogh, K., Patócs, A. (eds.) *SuperMEN1: Pituitary, parathyroid and pancreas*. Landes Bioscience–Springer, New York, Austin, 2009, 1–15.
- [5] *Wang, Y., Ozawa, A., Zaman, S., et al.*: The tumor suppressor protein menin inhibits AKT activation by regulating its cellular localization. *Cancer Res.*, 2011, 71, 371–382.
- [6] *Tichomirowa, M. A., Daly, A. F., Beckers, A.*: Familial pituitary adenomas. *J. Intern. Med.*, 2009, 266, 5–18.
- [7] *Yao, J. C.*: Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 21, 163–172.
- [8] *Schmitt, A. M., Schmid, S., Rudolph, T., et al.*: VHL inactivation is an important pathway for the development of malignant sporadic pancreatic endocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer*, 2009, 16, 1219–1227.
- [9] *Charlesworth, M., Verbeke, C. S., Falk, G. A., et al.*: Pancreatic lesions in von Hippel–Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J. Gastrointest. Surg.*, 2012, 16, 1422–1428.
- [10] *Zikusoka, M. N., Kidd, M., Eick, G., et al.*: The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2005, 104, 2292–2309.
- [11] *Jimenez, C., Cabanillas, M. E., Santarpia, L., et al.*: Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel–Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel–Lindau disease-related tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 386–391.
- [12] *Jonasch, E., McCutcheon, I. E., Waguespack, S. G., et al.*: Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel–Lindau disease. *Ann. Oncol.*, 2011, 22, 2661–2666.
- [13] *Gutmann, D. H., Aylsworth, A., Carey, J. C., et al.*: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*, 1997, 278, 51–57.
- [14] *Basile, U., Cavallaro, G., Polistena, A., et al.*: Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *J. Gastrointest. Surg.*, 2010, 14, 186–194.
- [15] *DeBella, K., Szudek, J., Friedman, J. M.*: Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 2000, 105, 608–614.
- [16] *Capurso, G., Festa, S., Valente, R., et al.*: Molecular pathology and genetics of pancreatic endocrine tumours. *J. Mol. Endocrinol.*, 2012, 49, R37–R50.
- [17] *Curatolo, P., Bombardieri, R., Jozwiak, S.*: Tuberous sclerosis. *Lancet*, 2008, 372, 657–668.

- [18] Dworakowska, D., Grossman, A. B.: Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr. Relat. Cancer*, 2009, 16, 45–58.
- [19] Duerr, E. M., Mizukami, Y., Ng, A., et al.: Defining molecular classifications and targets in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through DNA microarray analysis. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, 15, 243–256.
- [20] Moore, P. S., Missiaglia, E., Antonello, D., et al.: Role of disease-causing genes in sporadic pancreatic endocrine tumors: MEN1 and VHL. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 32, 177–181.
- [21] Wiedenmann, B., Pavel, M., Kos-Kudla, B.: From targets to treatments: A review of molecular targets in pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2011, 94, 177–190.
- [22] Cingarlini, S., Bonomi, M., Corbo, V., et al.: Profiling mTOR pathway in neuroendocrine tumors. *Target. Oncol.*, 2012, 7, 183–188.
- [23] Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 514–523.
- [24] Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 501–513.
- [25] Karpathakis, A., Dibra, H., Thirlwell, C.: Neuroendocrine tumours: Cracking the epigenetic code. *Endocr. Relat. Cancer*, 2013, 20, R65–R82.
- [26] Hanahan, D., Weinberg, R. A.: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144, 646–674.
- [27] Arnold, C. N., Nagasaka, T., Goel, A., et al.: Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors. *Int. J. Cancer*, 2008, 123, 1556–1564.
- [28] Trask, B. J.: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat. Rev. Genet.*, 2002, 3, 769–778.
- [29] Robertson, K. D.: DNA methylation and human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2005, 6, 597–610.
- [30] Tömböl, Z., Szabó, P., Rácz, K., et al.: Relevance of microRNAs in neoplastic diseases. [A mikro-RNS-ek jelentősége daganatos betegségekben.] *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1135–1141. [Hungarian]
- [31] Yokoyama, A., Wang, Z., Wysocka, J., et al.: Leukemia proto-oncoprotein MLL forms a SET1-like histone methyltransferase complex with menin to regulate Hox gene expression. *Mol. Cell. Biol.*, 2004, 24, 5639–5649.
- [32] Arnold, C. N., Sosnowski, A., Schmitt-Gräff, A., et al.: Analysis of molecular pathways in sporadic neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *Int. J. Cancer*, 2007, 120, 2157–2164.
- [33] Kidd, M., Eick, G., Shapiro, M. D., et al.: Microsatellite instability and gene mutations in transforming growth factor-beta type II receptor are absent in small bowel carcinoid tumors. *Cancer*, 2005, 103, 229–236.
- [34] Nagy, Z., Szabó, D. R., Zsippai, A., et al.: Relevance of long non-coding RNAs in tumour biology. [A hosszú nem kódoló RNS-ek jelentősége a daganatbiológiában.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1494–1501. [Hungarian]
- [35] Veronesi, A., Lupini, L., Consiglio, J., et al.: Oncogenic role of miR-483-3p at the IGF2/483 locus. *Cancer Res.*, 2010, 70, 3140–3149.
- [36] Roldo, C., Missiaglia, E., Hagan, J. P., et al.: MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 4677–4684.
- [37] Larsson, C.: Epigenetic aspects on therapy development for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 2013, 97, 19–25.

(Igaz Péter dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (kiadványok, folyóirat, különnyomat menüpontok alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (OOpenArt).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.