

Örökletes hematológiai malignitások

KOTMAYER LILI¹, KÁLLAY KRISZTIÁN², BÖDÖR CSABA¹

¹MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ²Dél-pesti Centrum-kórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A közlemény megírásához kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal KH17-126718, NVKP_16-1-2016-0004 és K_16#119950 kódszámú pályázata, valamint a Magyar Tudományos Akadémia LP-95021 Lendület és BO/00320/18/5 Bolyai János Kutatási Ösztöndíja és a Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj támogatta.

Levelezési cím:

Dr. Bődör Csaba, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.;
tel.: +36-1-215-7300/54462;
e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2020. január 28.

Elfogadva:

2020. február 11.

A hematológiai malignitások döntő többsége sporadikus kórkép, azonban az esetek egy részében örökletes megbetegedések is megfigyelhetők. A hereditár genetikai eltérések nyomán létrejövő, limfoid és mieloid sejtvonalakat érintő klonális folyamatok heterogén klinikai megjelenéssel társulnak, melyet a genetikai predispozíció nagymértékben befolyásol. A mieloid kórképekben azonosítható predispozíciós szindrómák mendeli öröklésmenete mellett számos kevésbé egyértelmű genetikai rizikófaktor is ismert, melyek jelenléte a familiáris rizikó emelése miatt a betegség családi halmozódásához is vezet. A limfoid rendszert érintő kórképekben sok esetben nem igazolható az egyértelműen betegségasszociált genetikai léziók jelenléte, ezen entitásokban inkább a komplex genotípus öröklődése szerepelhet hereditár etiológiai tényezőként. Az örökletes onkohematológiai kórképek heterogén klinikai manifestációi és a hereditár genetikai rizikófaktorok széles spektruma gyakran okoz diagnosztikai nehézséget, azonban felismerésük a betegek és a közvetlen hozzátartozóik számára a fokozott familiáris rizikó miatt kifejezett terápiás jelentőséggel bír, ezért klinikai gyanújelek és a kandidáns gének ismerete a modern hematológia számára elengedhetetlen. *Magy Onkol* 64:43–55, 2020

Kulcsszavak: hereditár genetikai eltérés, genetikai hajlam, molekuláris onkohematológia, új generációs szekvenálás

The majority of haematological malignancies represent sporadic diseases, but hereditary entities with predisposing genetic alterations have also been described. Diseases of the myeloid and lymphoid cell lineages with genetic predispositions are associated with heterogeneous clinical manifestations, with many symptoms being specific for certain cytogenetic and molecular aberrations. Apart from the myeloid predisposition syndromes with clear Mendelian inheritance patterns, cases with ambiguous predisposing factors are also known, but their role in hereditary leukemogenesis is still poorly understood. The presence of these genetic lesions is usually associated with an increased risk of familial malignancies and often leads to familial disease aggregation. Lymphoid malignancies often lack the disease-associated germline pathogenic variants, with their propensity to familial aggregation being most likely explained by their complex genotype serving as a hereditary base to many sporadic diseases. The heterogeneous clinical features and the large number of potentially affected genes tend to make the diagnosis of hereditary haematological malignancies difficult, however the elevated familial risk caused by predisposing genetic alterations underlines the importance of testing for individuals and families with genetic susceptibility.

Kotmayer L, Kállay K, Bődör C. Hereditary haematological malignancies. *Magy Onkol* 64:43–55, 2020

Keywords: hereditary genetic alteration, genetic susceptibility, molecular oncohaematology, next-generation sequencing

BEVEZETÉS

Az onkohematológia egyike az onkológia kiemelkedő területeinek, amely a molekuláris patológia létrejöttének és a különböző genetikai vizsgálati módszerek elterjedésének köszönhetően az elmúlt évtizedekben rendkívül dinamikus fejlődésen ment keresztül. A genetikai vizsgálatok széles körű alkalmazása számos eddig ismeretlen genetikai eltérés kimutatását teszi lehetővé, melyek sok esetben szolgálhatnak prognosztikai és prediktív biomarkerként, de napjainkban az egyes hematológiai entitások etiológiájának tisztázása során is fontos szerephez jutnak. Az új genetikai vizsgálati módszerek alkalmazásával a mind ez idáig fel nem ismert öröklődő genetikai változások is azonosíthatóvá váltak, jelentősen átrajzolva ezzel a hematológiai malignitások patogenezisééről alkotott képünket.

A hagyományos citogenetikai módszerek, mint a kariotipizálás és fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), valamint a DNS-alapú Sanger-szekvenálás mellett az új, nagy áteresztőképességű és érzékenységgű módszerek, mint az új generációs szekvenálás (next generation sequencing, NGS) alapú vizsgálatoknak köszönhetően a korábban sporadikusnak gondolt hematológiai megbetegedések egyre nagyobb hányadáról derül ki, hogy valójában örökletes kórképek, melyek háttérben hereditár genetikai eltérések állnak. A molekuláris genetikai vizsgálatok mellett a nagy betegszámú, átfogó epidemiológiai tanulmányok, valamint az egyes kórképek családi halmozódását bemutató közlemények is alátámasztják a hereditár faktorok szerepét a hematológiai malignitásokban. Ezáltal a korábban ritkának vélt, de a jelenlegi diagnosztikai vizsgálatokkal felismert familiáris és genetikai predispozícióval bíró onkohematológiai kórképek száma az átfogó mutációanalízisnek és a klinikai szemlélet változásának köszönhetően az elmúlt években jelentősen emelkedett, bár számukat a gyakran nem egyértelmű öröklésment és egyéb módosító faktorok miatt valószínűleg továbbra is erősen alábecsüljük [1].

Az egyértelműen mendeli öröklésmentet mutató esetek mellett a hematológiai kórképek esetében gyakori jelenség a betegség családi halmozódása, amely felveti a különböző örökletes genetikai eltérések és a további befolyásoló tényezők együttes szerepét. Az örökletes genetikai eltérések

a legtöbb esetben még az egyes családokon belül is heterogén klinikai képpel társulnak, de számos gén érintettsége esetén tapasztalható változó mértékű penetrancia is, amely szintén diagnosztikai nehézséget okozhat. Mindezek mellett elsősorban a limfoid kórképek esetén ismertek olyan genetikai eltérések, melyek egyes betegséghez asszociáltan fordulnak elő, azonban az öröklésmentben betöltött pontos szerepük jelenleg nem teljesen tisztázott [2, 3].

A familiáris és a genetikai predispozíció talaján kialakuló hematológiai malignitások komplex genetikai hátterének azonosítása, az öröklésmentet befolyásoló faktorok felismerése, valamint a hereditár eltérések által definiált új betegcsoport megfelelő terápiájának kiválasztása a molekuláris patológia és a klinikai onkohematológia közös feladata. Éppen ezért jelen közleményünkben a hazai [4] és nemzetközi [1, 3, 5] szakirodalom áttekintése mellett a hereditár hematológiai malignitások legfontosabb klinikai gyanújeleinek bemutatására és az egyes entitásokban azonosított örökletes (germline) genetikai eltérés ismertetésére is törekszünk.

HEMOPOÉZIS, HEMATOLÓGIAI MALIGNITÁSOK KLASSZIFIKÁCIÓJA

A vér alakos elemei a csontvelői hemopoézis során a hemopoetikus őssejtből (hemopoietic stem cell, HSC) jönnek létre. A pluripotens HSC képes valamennyi sejtvonal irányába történő differenciálódásra, és replikációs potenciáljának köszönhetően biztosítja a csontvelői sejtek folyamatos utánpótlását. A HSC folyamatos osztódása során kolóniaképző egységek (CFU) jönnek létre, melyek létrehozzák a limfoid és mieloid rendszer előalakjait. A különböző transzkripciós faktorok hatására a limfoid progenitorsejtek a csontvelőben, illetve a nyirokszövetekben érett T- és B-limfocitákká, valamint NK-sejtté differenciálódnak, míg a mieloid irányba elköteleződött őssejtek a csontvelőben maradvánnyal az eritocita, megakariocita és granulocita sejtpopulációk létrehozásában vesznek részt.

A vérképzőszerv-rendszert érintő daganatos megbetegedéseket a limfoid és mieloid rendszer érintettsége alapján osztályozhatjuk. A szerzett vagy öröklött genetikai eltérések hatására létrejövő klonális folyamatok rendszert a progenitor és érett sejtek apoptóziskészségének elvesztésével, az érési sor gátlásával és ezáltal az éretlen előalakok felszaporodásával járnak. A különböző genetikai léziók gyakori célpontjai a differenciálódást és sejterést szabályozó transzkripciós faktorok, mint a mieloid kórképekben előforduló *GATA2*, *RUNX1* és *CEBPA* gének mutációi, melyek gyakran prediktív és prognosztikus értékűek, és sok esetben jellegzetes fenotípussal társulnak [6–8]. A mutációanalízis során felismert nagyszámú genetikai lézió patogenezisben betöltött kiemelt szerepe indokolta az entitások osztályozásának revízióját, így az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által kiadott 2016-os klasszifikációban a klinikai és szövettani kép mellett már a genetikai státusz is fontos tényezőként szerepel. A WHO-klasszifikáció egyszerűsített

Rövidítések:

ALL: akut limfoblasztos leukémia, **AML:** akut mieloid leukémia, **BMF:** csontvelő-elégtelenséghez vezető szindróma (bone marrow failure syndrome), **CLL:** krónikus limfocitás leukémia, **CML:** krónikus mieloid leukémia, **ET:** esszenciális trombocitémia, **FISH:** fluoreszcens *in situ* hibridizáció, **GWAS:** genomszintű asszociációs vizsgálat, **HL:** Hodgkin-limfóma, **HSC:** hemopoetikus őssejt, **HSCT:** hemopoetikus őssejt transzplantáció (hematopoietic stem cell transplantation), **MDS:** mielodiszplázias szindróma, **MPN:** mieloproliferatív neoplazmák, **NGS:** új generációs szekvenálás (next generation sequencing), **PM:** primer mielofibrózis, **PV:** policitémia vera, **TBD:** telomerdiszfunkció (telomere biology disorder)

1. TÁBLÁZAT. A vérképzőszerv-rendszer daganatos megbetegedései (WHO-klasszifikáció, 2016 alapján)

A mieloid rendszer daganatos megbetegedései

Mieloproliferatív neoplazmák
 Masztocitózis
 Mieloid/limfoid neoplazmák eozinofiliával *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*-, vagy *PCM1-JAK2* átrendeződéssel
 Mielodiszplasztikus/mieloproliferatív neoplazmák
 Mielodiszplasztikus szindróma
 Mieloid neoplazmák germline predispozícióval
 Akut mieloid leukémia

A limfoid rendszer daganatos megbetegedései

B-sejtes limfoblasztos leukémia
 T-sejtes limfoblasztos leukémia
 Érett B-sejtes limfómák
 Érett T- és NK-sejtes neoplazmák
 Hodgkin-limfóma
 Transzplantáció-asszociált limfoproliferatív betegség
 Hisztiociták és dendritikus sejtes neoplazmák

verziója az 1. táblázatban található. A továbbiakban a mieloid és limfoid rendszer örökletes vagy genetikai predispozíció talaján kialakuló megbetegedéseire fókuszálunk.

A MIELOID SEJTVONALAT ÉRINTŐ ÖRÖKLETES DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK

A mieloid sejtvonalat érintő malignitások változatos genetikai háttérrel rendelkező kórképek, melyek az érintett sejtvonalak számától függően heterogén klinikai képpel társulnak. A mieloid entitások diagnosztikája során az egyes betegségek molekuláris patogenezeise az egyértelmű fenotípus hiánya, az érintett gének széles spektruma és az elvégzett genetikai vizsgálatok korlátozott száma miatt gyakran ismeretlen marad. Mindazonáltal egyre több esetben kerül sor a leukemogenezisben szerepet játszó öröklődő genetikai lézió azonosítására, aminek köszönhetően a WHO legújabb osztályozásában az öröklődő predispozíciót hordozó esetek már új entitásként szerepelnek: mieloid neoplazmák germline hajlamosító tényezővel [2].

Familiáris MDS/AML

Az akut mieloid leukémia (AML) a mieloid sejtek daganatos megbetegedése, amely a csontvelői progenitorsejtek érési blokkjaként jelentkezik [9]. Az érés gátlás következtében felszaporodó mieloid előalakok jelenléte heveny kórlefolyású betegséget eredményez, melynek egyetlen kuratív kezelési módja a hemopoetikus őssejt transzplantáció (HSCT). A mielodiszplázias szindróma (MDS) rendkívül változatos klinikai képpel társuló entitás, amely változó számú sejtvonalat érintő citopénia formájában jelentkezik. Az MDS klinikai manifesztációja (az érintett sejtvonalak számától függően trombocitopénia, anémia, leukopénia és ezek kombinációi)

csontvelő-elégtelenséggel is társulhat, amely sok esetben a betegség első jele lehet. Az MDS-esetek mintegy harmadára jellemző az AML-be történő transzformáció, amely feltételezi a részben közös patomechanizmust, a hasonló funkciójú gének defektusait, valamint egyes hajlamosító tényezők közös jelenlétét, egyben magyarázza a két entitásban azonosítható genetikai léziók közötti nagymértékű átfedést is [2].

Az MDS/AML megbetegedések döntő többsége sporadikus, hátterében nem azonosítható germline genetikai eltérés, és nem lelhető fel pozitív családi anamnézis, azonban napjainkban a széles körű mutációanalízisnek köszönhetően mégis egyre több esetben igazolható a hereditár etiológia. Az elsősorban gyermek- és fiatal felnőtt korban diagnosztizált familiáris esetekben leírt visszatérő genetikai léziók némiképp meglepő módon eltérést mutatnak a rendszerint az idősebb korosztályt érintő sporadikus MDS/AML-től, ami felhívja a figyelmet az egyéb módosító faktorok és eltérő biológiai útvonalak szerepére. A továbbiakban a gyakoribb és nagy klinikai relevanciával bíró germline eltérések bemutatására koncentrálnak, míg a familiáris mieloid kórképekben ez idáig azonosított összes gén és az általuk létrehozott entitások összefoglaló leírása a 2. táblázatban található.

Az örökletes mieloid kórképekben azonosítható germline eltérések a manifeszt MDS/AML-t megelőzően gyakran jellegzetes fenotípussal társuló predispozíciós szindrómákat hoznak létre. Bár az egyes predispozíciós szindrómák hátterében álló autoszomális dominánsan öröklődő mutációk az érintett gének széles spektruma miatt külön-külön ritkák, együttesen az összes MDS/AML megbetegedés 4–15%-áért felelősek [1]. A genetikai eltérés és a szervi manifesztációk alapján a predispozíciós szindrómák három fő csoportra oszthatók, melyek közül fontosságukat tekintve kiemelendők a csontvelő-elégtelenséggel járó germline léziók, valamint az igen gyakran diagnosztikai nehézséget okozó, előzetes trombocita- és szervi diszfunkció nélkül létrejövő szindrómák.

Az előzetes szervi diszfunkciót nem mutató predispozíciós szindrómákban azonosított genetikai léziók a *CEBPA* és a *DDX41* gének germline mutációi [4, 10]. A *CEBPA* gén egy transzkripciós faktort kódol, amely a granulociták differenciálódásában tölt be szerepet, míg az RNS-helikázt kódoló *DDX41* a riboszomális működés résztvevője [10, 11]. A sporadikus kórképekben leírt szomatikus mutációik mellett ismertek a két gén germline eltérései is, melyek fokozott familiáris MDS/AML rizikót jelentenek, bár a jelenleg rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján a germline *CEBPA*-mutációk az MDS kockázatát nem növelik [11].

A predispozíciós szindrómák e csoportja azért bír kiemelt jelentőséggel, mert a manifeszt MDS/AML-t megelőzően nem járnak klinikai tünetekkel, ezért felismerésükre a preklinikai stádiumban igen ritkán kerül sor. Ennek ellenére vizsgálatuk a családi halmozódást mutató esetekben indokolt, hiszen a germline eltérések teljes penetranciával rendelkeznek, hordozásuk az esetek szinte 100%-ában jellegzetesen a késői életkorban manifesztálódó MDS/AML kialakulásához vezet

2. TÁBLÁZAT. A familiáris MDS/AML predispozíciós szindrómái és az egyes kórképekben érintett gének

WHO-osztályozás (2016)	Predispozíciós szindróma	Érintett gének	Öröklésmenet
Predispozíciós szindróma előzetes trombocita- és szervi diszfunkció nélkül	<i>DDX41</i> -érintettség	<i>DDX41</i>	AD
	<i>CEBPA</i> -érintettség	<i>CEBPA</i>	AD
Predispozíciós szindrómák előzetes trombocita-diszfunkcióval	<i>RUNX1</i> -érintettség	<i>RUNX1</i>	AD
	trombocitopénia 2	<i>ANKRD26</i>	AD
	trombocitopénia 5	<i>ETV6</i>	AD
Predispozíciós szindrómák előzetes szervi diszfunkcióval	<i>GATA2</i> -érintettség	<i>GATA2</i>	AD
	Fanconi-anémia*	<i>FANC</i> -géncsalád	AR
	Diamond–Blackfan-anémia*	<i>GATA1</i>	X
		<i>RPL</i> -géncsalád	AD
		<i>RPS</i> -géncsalád	AD
		<i>TSR2</i>	X
	Shwachman–Diamond-szindróma*	<i>SBDS</i>	AR
		<i>DNAJC21</i>	AR
		<i>EFL1</i>	AR
	súlyos veleszületett neutropénia*	<i>ELANE</i>	AD
		<i>HAX1</i>	AR
		<i>GFI1</i>	AD
		<i>G6PC3</i>	AR
		<i>JAGN1</i>	AR
		<i>WAS</i>	X
		<i>DKC1</i>	X
		<i>TERC</i>	AD
	kongenitális diszkeratózis/ telomere biology disorder	<i>TERT</i>	AD, AR
		<i>NOLA3/NOP10</i>	AR
		<i>NOLA2/NHP2</i>	AR
		<i>TINF2</i>	AD
		<i>WRAP53/TCAB1</i>	AR
		<i>CTC1</i>	AR
		<i>RTEL1</i>	AD, AR
		<i>ACD/TPP1</i>	AD, AR
		<i>PARN</i>	AD, AR
		<i>NAF1</i>	AD
		<i>NPM1</i>	
		<i>STN1</i>	AD
Egyéb predispozíciós szindrómák	<i>SAMD9/SAMD9L</i> érintettség	<i>SAMD9</i>	AD
		<i>SAMD9L</i>	AD

AD: autoszomális domináns öröklésmenet, AR: autoszomális recesszív öröklésmenet, X: X-kromoszómához kapcsolt öröklésmenet, AML: akut mieloid leukémia, MDS: mielodiszplázias szindróma, ITP: immuntrombocitás purpura, eADA: eritrocita adenozin-deamináz. *A predispozíciós szindróma a csontvelő-elégtelenséghez vezető szindrómák (bone marrow failure, BMF) csoportjába tartozik

Klinikai tünetek

idősebb korban (>50 év) megjelenő hematológiai malignitás
idősebb korban (>50 év) megjelenő akut mieloid leukémia
enyhe/közepes fokú trombocitopénia, trombocita-diszfunkció, vérzékenység
enyhe trombocitopénia makrocitózis nélkül, trombocita-diszfunkció, vérzékenység
thrombocitopénia, trombocita-diszfunkció, vérzékenység (differenciáldiagnózis: ITP!)
MonoMac-szindróma, Emberger-szindróma, immundeficienciák (dendritikus sejtek, B-sejtek, NK-sejtek), csontvelő-elégtelenség, neutropénia, monocitopénia, limfödéma, atípusos vírusos és bakteriális infekciók
csontvelő-elégtelenség, változó számú sejtvonalat érintő citopénia, hipo-/hiperpigmentált bőr (café au lait foltok), hipogonadizmus, alacsony termet, csontdeformitások (arc, rádiusz), sükettség, kongenitális szív- és vese-rendellenességek, szolid tumorok
makrociter anémia, retikulocitopénia, csontvelő-elégtelenség, csontdeformitások (arc, rádiusz), szív- és vese-rendellenességek, alacsony termet, eADA-szérumszint-emelkedés
izolált neutropénia, exokrin pankréász-szekréció zavarai, csontvelő-elégtelenség, alacsony termet, csontdeformitások (metafízis-diszostózis), immundeficiencia, kongenitális anomáliák
oszteopénia
idegrendszer fejlődési rendellenességei
limfopénia
szívfejlődési rendellenességek
csont- és fogdeformitások
X-hez kapcsolt neutropénia
csontvelő-elégtelenség, körömdisztrófia, bőr pigmentációs zavarai, orális leukoplákia, tüdőfibrozis, máj betegségei, immundeficiencia, vaszkuláris rendellenességek, kongenitális anomáliák, rövid telomerhossz
MIRAGE-szindróma: mielodiszplázia, citopénia, csontvelő-elégtelenség, rekurrens infekciók, mellékvese-elégtelenség, alacsony termet, genitális anomáliák, enteropátia, 7-es monoszómia
ataxia-páncitopénia szindróma: csontvelő-elégtelenség, ataxia, 7-es monoszómia

[12]. Mindemellett a *CEBPA* szomatikus és germline eltérései fontos prognosztikai biomarkerek is, jelenlétük a vad genotípusnál kedvezőbb prognózissal társul, bár ezt más mutációk hordozása módosíthatja [13].

Az előzetes trombocita-diszfunkcióval járó predispozíciós szindrómák a *RUNX1*, *ANKRD26* és *ETV6* transzkripciós faktorok érintettsége nyomán jönnek létre és a familiáris MDS/AML-t megelőzően változó mértékű trombocitopénia-kialakuláshoz vezetnek [1]. A *RUNX1* gén germline eltérései, melyek a familiáris mieloid kórképek legkorábban felismert és leírt genetikai léziói voltak, gátolják a megakariociták működését, ezáltal enyhe/közepes fokú trombocitopéniához és vérzékenységhez vezetnek. Az *ANKRD26* eltérései a trombocitopénia 2 predispozíciós szindrómát hozták létre, míg az *ETV6* transzkripciós represszor germline mutációi a trombocitopénia 5 kórkép létrejöttéért felelősek [1, 14, 15].

Az entitások differenciáldiagnózisa elsősorban a *RUNX1*-mutációk azonosítására irányul, hiszen e germline eltérések nem csak a mieloid malignitások rizikóját fokozzák, hajlamosító szerepüket egyes limfoid kórképekben is leírták már [16]. A csoportba tartozó predispozíciós szindrómák közös jellemzője a trombocitadiszfunkció mellett a változó mértékű penetrancia, amely számos esetben megnehezíti a kórkép felismerését, pedig a manifeszt MDS/AML-t megelőző beteggondozás jelentősen javíthatja a betegek túlélési esélyeit.

A predispozíciós szindrómák utolsó, egyben legnagyobb csoportja a familiáris MDS/AML-t megelőzően szervi diszfunkcióval járó entitások, melyek közül kiemelendők a *GATA2* germline mutációi, valamint a csontvelő-elégtelenséggel (BMF) és telomerdiszfunkcióval járó (TBD) kórképek. Ezen entitások mindegyike olyan fenotípussal társul, melyek már a hereditár mieloid kórkép klinikai manifesztációja előtt felvetik a familiáris eredet gyanúját. A *GATA2* gén, amely egy hemopoézisben részt vevő transzkripciós faktort kódol, valamint a nyirokrendszer fejlődésében is szerepet játszik, a germline genetikai eltérések egyik leggyakoribb célpontja [2, 17]. Germline mutációi egy jellegzetes, többszervi diszfunkcióval járó szindróma kialakulásához vezetnek, melynek vezető tünetei az immunrendszert érintő MonoMac- és a nyirokerekét érintő Emberger-szindróma [18, 19].

A csontvelő-elégtelenséggel járó prediszpozíciós szindrómák már a manifeszt MDS/AML-t megelőzően súlyos tünetekkel járnak, a több sejtvonalat érintő citopénia és az egyéb szervi diszfunkciók adekvát terápia hiányában súlyos vérképzési zavarokhoz vezetnek. A csoportba tartozó prediszpozíciós szindrómákban leírt gének száma meghaladja az 50-et, így az egyes entitások diagnózisa a klinikai tüneteken kívül az egyes gécnsaládok mutációanalíziséen alapszik (1). A *TERC* és *TERT* gének nyomán kialakuló telomerdiszfunkció a familiáris mieloid kórképeken kívül számos egyéb limfoid és szolid tumor kockázatát növeli, ezért a germline eltérést hordozó családok esetében szoros betegkövetés ajánlott (20).

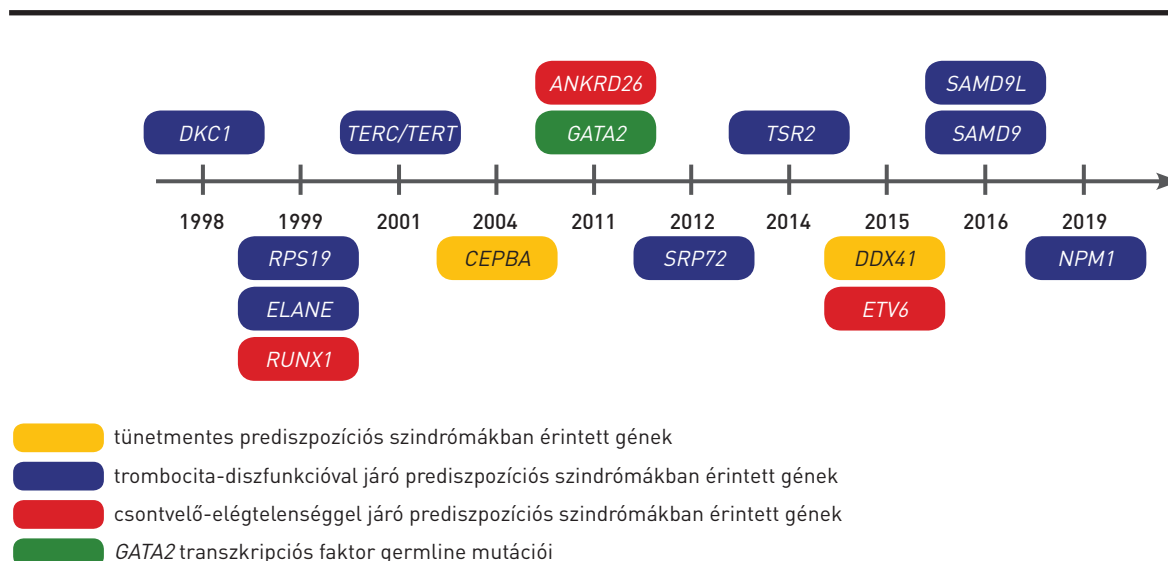
Az ismertetett prediszpozíciós szindrómák a leggyakrabban előforduló örökletes hematológiai malignitások közé tartoznak. A familiáris mieloid kórképekhez asszociált genetikai léziók azonosítása a mutációanalízis során a legtöbb esetben tisztázza a betegség etiológiáját, a germline mutáció mendeli öröklésmenete pedig a klinikai tünetek hiányában is egyértelműen kijelöli a germline eltérést hordozó családtagokat. Mindezek ellenére a prediszponáló genetikai eltérések és ezáltal a hereditér MDS/AML esetek gyakran nem kerülnek felismerésre. A felismert esetek az összes megbetegedés mintegy 10%-át alkotják, azonban a hazai és nemzetközi tanulmányok alapján számukat továbbra is jelentősen alábecsüljük, amely számos tényezővel magyarázható (1, 4).

Az egyes germline eltérések hordozása során tapasztalható inkomplett penetrancia, valamint a családi halmozódás során megfigyelhető eltérő klinikai kép és expresszivitás kihívás elé állítja a hematológusokat. Mindemellett gyakoriak a klinikailag csendes, tüneteket nem mutató prediszponáló genetikai variánsok is, melyek diagnózisa a családi kór-

történet és fizikai tünetek hiánya miatt gyakorlatilag csak genetikai vizsgálatokkal lehetséges. Az életkortól függő penetrancia nem csak az egyes prediszpozíciós szindrómák differenciáldiagnózisát nehezíti, hiszen a jellemzően az idősebb korosztályt érintő MDS/AML esetében a felnőttkori megbetegedések diagnózisa során gyakran fel sem merül, hogy a betegség hátterében örökletes genetikai lézió állhat.

A heterogén klinikai tünetek mellett a familiáris mieloid kórképek esetében az érintett gének széles spektruma is nehezíti a helyes diagnózis felállítását. A jelenleg ismert, familiáris kórképek hátterében álló germline genetikai eltérések és az érintett gének leírásának kronológiai sorrendje az 1. ábrán látható. Míg az új, nagy áteresztőképességű NGS térnyerésének köszönhetően egyre több germline eltérés kerül felismerésre, a rutindiagnosztikában alkalmazott molekuláris genetikai vizsgálatok a leggyakrabban érintett gének analízisére szorítkoznak (4). Ennek ellenére hazánkban az elmúlt időszakban nagyszámú familiáris eset került azonosításra, amely nagyrészt a hematológus és patológus szakorvosok, valamint a laboratóriumi szakemberek közötti szoros együttműködésnek köszönhető (17, 20, 21).

A molekuláris vizsgálatok mellett a klinikai tünetek együttes értékelése is segítheti a familiáris mieloid kórképek azonosítását. Az egyes prediszpozíciós szindrómákra specifikus tünetegyüttesek mellett számos alarmírozó jel utalhat a kórkép hereditér eredetére, melyek közül néhányat a 3. táblázat tartalmaz. A klinikai szemlélet változásának köszönhetően egyre nagyobb igény mutatkozik egy, a klinikai tüneteken alapuló előzetes diagnosztikai algoritmus kidolgozására, amely segítheti az egyes kórképekben érintett gének azonosítását (4, 22).



1. ÁBRA. Az egyes prediszpozíciós szindrómákban azonosított germline eltérések által érintett gének. A genetikai vizsgálatok fejlődésével egyre több germline eltérés és prediszpozíciós szindróma kerül leírásra. Az ábra a familiáris MDS/AML legnagyobb klinikai relevanciával rendelkező germline mutációit tartalmazza azonosításuk szerinti időrendi sorrendben, azonban a kórképekben napjainkig leírt gének száma meghaladja a 90-et

3. TÁBLÁZAT. Az MDS familiáris eredetűre utaló gyanújelek

Életkor az MDS manifesztációjakor
Gyermekkor
Fiatalfelnőtt kor (<50 év)
Személyes vagy családi anamnézis
Ismert csontvelő-elégtelenség vagy aplasztikus anémia
Ismertetlen eredetű citopénia, vérzékenység, makrocitózis
Visszatérő, atípusos fertőzések
Családtagok között előforduló hematológiai malignitás*
Családtagok között előforduló szolid tumor germline predispozícióval*
Családtagok között fiatal életkorban (<50 év) előforduló daganyatos megbetegedés*
Több daganatos megbetegedés együttes megjelenése
Kemoterápiát/sugárterápiát követő toxicitás, nem várt komplikáció
Fizikális eltérések
Alacsony termet
Bőrt és függelékeit érintő eltérések
Körömdisztrófia
Bőr hipo/hiperpigmentáltsága (café au lait foltok)
Orális leukoplákia
Idiopátiás tüdőfibrózis
Idiopátiás májbetegség
Endokrinopátia
Limfödéma
Vázrendszeret érintő eltérések
Arcdeformitások
Metafizis-diszplázia
Hüvelykujj, rádiusz deformitásai
Csípőficam
Egyéb kongenitális eltérések
Genetikai vizsgálatok
Kromoszómaaberrációk
7-es kromoszóma monoszómiája
7-es izokromoszóma
8-as kromoszóma triszómiája
20q-deleció
Molekuláris diagnosztikai eltérések (pl. familiáris MDS-ben leírt gének mutációi)
Lehetséges HSCT-donor családtag

Babushok DV et al. [65] alapján módosítva. MDS: mielodiszplázias szindróma, HSCT: hemopoetikus őssejt transzplantáció. *Első- és másodfokú rokonsági kapcsolat

A klinikai szemlélet változása és az egyre nagyobb számú elvégzett molekuláris és citogenetikai vizsgálat lehetőséget teremt a hereditár predispozíciót hordozó betegek azonosítására, amely egyúttal a sporadikus esetektől eltérő terápiás megközelítést is igényel. Az örökletes genetikai lézió detektálását követően minden esetben indokolt a családtagok vizsgálata, hiszen a mutációt hordozó egyének preklinikai stádiumban történő betegkövetése és az időben történő beavatkozás lassíthatja az esetlegesen bekövetkező

progressziót („watch and wait” stratégia) [21]. Mindemellett a családtagok szoros követése a beteg terápiáját is befolyásolhatja, hiszen a HSCT során a családi halmozódást mutató esetekben ki kell zárni annak a lehetőségét, hogy a recipiens a hozzátartozó donortól a germline eltérést hordozó csontvelőt kapjon [22, 23].

Mieloproliferatív neoplazmák

A mieloid rendszer terminálisan érett sejttalakjainak fokozott proliferációjával járó mieloproliferatív neoplazmák (MPN) csoportját négy kórkép alkotja: esszenciális trombocitémia (ET), policitémia vera (PV), primer mielofibrózis (PM) és krónikus mieloid leukémia (CML) [2]. Az egy vagy több sejtvonalat érintő klonális megbetegedések patogenezisében szerepet játszó genetikai eltérések közül a CML-ben azonosítható Philadelphia-kromoszóma és a transzlokáció eredményeképp létrejött *BCR-ABL1* fúziós gén volt az első, hematológiai kórképben azonosított genetikai lézió, jelenléte pedig napjainkban már a CML diagnózisának egyik alapfeltételévé vált [24]. A Philadelphia-negatív MPN entitások genetikai hátterének megismerésére csak az elmúlt évtizedben került sor. A PV-megbetegedések többségében, valamint az ET- és PM-esetek mintegy 50–60%-ában azonosítható szomatikus *JAK2* V617F pontmutáció mellett számos más gén érintettsége is ismert, melyek közül kiemelendők a *CALR* gén szomatikus mutációi [25, 26]. A *CALR* gén 9-es exonját érintő eltérések a *JAK2*-negatív ET- és PM-betegek közel 80%-ában azonosíthatók [27].

Bár az MPN-esetek túlnyomó többsége *de novo* mutációk eredményeképp létrejövő sporadikus kórkép, ismertek hereditár eltérést hordozó örökletes megbetegedések is. A családi halmozódást mutató, vagyis legalább két családtagot érintő MPN prevalenciája a szakirodalmi adatok alapján 7,6–11%, azonban a familiáris MDS/AML esetekhez hasonlóan feltehetőleg ezen entitások gyakoriságát is jelentősen alábecsüljük [28–30]. A betegségcsoportba tartozó entitások közül a Philadelphia-negatív kórképekben figyelhető meg hereditár etiológia, a CML szinte kizárólag sporadikus formában fordul elő, így a továbbiakban nem tárgyaljuk részletesen [31]. A Philadelphia-negatív entitásokban azonosítható örökletes mutációk általában a sporadikus megbetegedések patogenezisében is részt vevő *MPL*, *CBL* és *TET2* géneket érintik [29]. A *JAK2* gén ritka hereditár variánsai közül a GGCC haplotípus bír kiemelt jelentőséggel, amely a többi örökletes eltéréshez hasonlóan fokozott MPN-rizikót jelent, azonban a betegség családi halmozódása ezen eltérés jelenlétével nem magyarázható [32].

A germline eltérések mellett a familiáris MPN betegek jelentős része hordoz szomatikus mutációt is, melyek rendszerint a *JAK2*, *MPL*, *TET2* és *CALR* gének valamelyikét érintik. Ezen eltérések szerepe az örökletes kórkép manifesztációjában a családi halmozódást mutató esetek között megfigyelhető különbségekben látható, az eltérő szerzett mutációk eltérő klinikai képet eredményezhetnek még azonos

germline eltérés hordozása esetén is [28, 29, 33]. A szomatikus mutációk módosító hatására jó példa a jelenlétükben megfigyelhető anticipáció folyamata, melynek során a szerzett mutációt hordozó családtagok esetében a betegség fiatalabb életkorban manifesztálódik, mint a csupán germline genetikai léziót hordozó hozzátartozókban. Érdekes módon a familiáris MPN betegek germline eltérései mellett a szomatikus mutációkra való „predispozíció” is öröklődik, azonban a jelenség genetikai háttere jelenleg még nem tisztázott [28].

Az örökletes kóreredit felismerésére a specifikus klinikai tünetek hiányában gyakran nem kerül sor, hiszen a familiáris esetek klasszikus MPN-fenotípussal társulnak és a sporadikus megbetegedésekhez hasonló gyakorisággal vezetnek trombotikus epizód kialakulásához, valamint mielofibrózisba, illetve AML-be történő progresszióhoz [27]. Így hiányzó specifikus klinikai kép miatt ezen örökletes kórképek gyanúját a családi halmozódás és az azonosított genetikai lézió germline eredetének igazolása veti fel. A családtagok esetében az MPN fokozott rizikója mellett gyakran trombotikus események sorozata hívja fel a figyelmet az örökletes patogén variáns jelenlétére [28].

A hereditár MPN a familiáris MDS/AML kórképektől eltérően nem társul a betegséget megelőző klinikai tünetekkel, a betegségben azonosítható germline genetikai eltérések nem vezetnek predispozíciós szindróma kialakulásához. Éppen ezért az MPN-asszociált mutációk örökletes jellegének igazolása e kórképek esetében elsősorban az érintett családtagok azonosítása miatt bír nagy jelentőséggel, közvetlen klinikai relevanciája a beteg szempontjából csekély, hiszen a familiáris és sporadikus megbetegedések terápiája nem különbözik egymástól.

A LIMFOID RENDSZERT ÉRINTŐ HEREDITER MALIGNITÁSOK

Bár a mieloid kórképekéhez viszonyítva a limfoid rendszer örökletes daganatos megbetegedéseinek feltérképezése és patogenezisük megismerése még gyerekcipőben jár, számos limfoid entitásban ismertek olyan hereditár genetikai léziók vagy komplex genotípusok, melyek jelenléte hajlamosító tényezőként szerepel a csoportba tartozó örökletes kórképek kialakulása során. Az alacsony betegszámú vizsgálatok alapján az örökletes limfoid kórképek esetében a mieloid megbetegedésektől eltérően az azonosított genetikai eltérések patogenezisben betöltött szerepe nem egyértelmű. Mindemellett azonban jelenlétükben fokozott a familiáris kórképek rizikója, így vizsgálatuk napjainkban számos onkohematológiai kutatás tárgyát képezi.

A hemopoézis során a HSC-ből létrejövő limfoid előalakok a csontvelői és nyirokszöveti niche-ben hozzák létre az érett, funkciójukat ellátni képes immunsejteket. A folyamatban részt vevő transzkripciós faktorok defektusai, valamint a sejtfel-színi biomarkerek és az intracelluláris jelátviteli folyamatok fehérjeinek sérülései a mieloid kórképekhez hasonlóan éréségtlálás, fokozott sejtproliferáció és csökkent apoptotikus

válaszkészség formájában jelentkeznek. A limfoid rendszert érintő malignitások WHO-osztályozása a morfológiai megjelenés mellett a sejteredet, a klinikai megjelenés, valamint a citogenetikai és molekuláris eltérések jelenlétén alapszik, amely alapján két fő csoportként a Hodgkin-limfóma (HL) és a non-Hodgkin-limfómák különíthetők el [2]. A B-sejt-eredetű HL és a non-Hodgkin-limfómák csoportjába tartozó B- és T-sejtes leukémiák, valamint plazmasejtes malignitások a limfoid érési sor különböző fázisaiban megkezdett érett és éretlen sejtek felszaporodásával járó megbetegedések, melyek egyszerűsített klasszifikációja a 4. táblázatban található.

4. TÁBLÁZAT. A limfoid kórképek osztályozása (2016-os WHO-klasszifikáció alapján)

Prekurzor-sejtes limfoid neoplazmák

B-sejtes limfoblasztos leukémia rekurrens genetikai eltéréssel
 ALL t(9;22)(q34.1;q11.2) transzlokációval; *BCR-ABL1*
 ALL t(v;11q23.3) transzlokációval; *K7W724*-átrendeződéssel
 ALL t(12;21)(p13.2;q22.1) transzlokációval; *ETV6-RUNX1*
 ALL hiperdiploiditással
 ALL hipodiploiditással
 ALL t(5;14)(q31.1;q32.1) transzlokációval; *IGH/L3*
 ALL t(1;19)(q23;p13.3) transzlokációval; *TCF3-PBX1*
BCR-ABL1-like ALL (Philadelphia-like ALL)
 ALL iAMP21-eltéréssel
 Másképp nem osztályozható ALL (ALL-NOS)
 T-sejtes limfoblasztos leukémia
 NK-limfoblasztos leukémia

Érett B-sejtes neoplazmák

Krónikus limfocitás leukémia / kis-sejtes limfocitás leukémia
 B-sejtes prolimfocitás leukémia
 Marginális zóna limfóma
 Hajas sejtes leukémia
 Limfoplazmocitás limfóma
 Plazmasejtes neoplazmák
 Mielóma multiplex
 MALT-limfóma
 Follikuláris limfóma
 Primer kután follikuláris limfóma
 Köpenysejtes limfóma
 Diffúz nagy B-sejtes limfóma
 Burkitt-limfóma
 High-grade B-sejtes limfóma

Érett T- és NK-sejtes neoplazmák

T-sejtes prolimfocitás leukémia
 Felnőtt T-sejtes leukémia/limfóma
 Mikózis fungoides
 Sezary-szindróma
 Anaplasztikus nagysejtes limfóma

Hodgkin-limfóma

Immundeficiencia-asszociált limfoproliferatív kórképek

Hisztiociták és dendritikus sejtes neoplazmák

ALL: akut limfoblasztos leukémia

A limfoid megbetegedések túlnyomó része a mieloid entitásokhoz hasonlóan sporadikusan fordul elő, a hereditár etiológiájú esetek száma igen kicsi. A rutin mutációanalízis során azonosított genetikai léziók általában *de novo* mutációk, melyek nem támasztják alá az örökletes kóreredetet. A limfoid kórképekben előforduló mutációk vizsgálata a diagnosztikai és terápiás algoritmusok számára mégis kiemelt jelentőséggel bír, hiszen prognosztikai és prediktív biomarkerként való alkalmazásuk segíti az adekvát és személyre szabott terápia kiválasztását, mindemellett számos lézió szolgál a célzott terápiás gyógyszerek célpontjaként, ezért vizsgáltuk a sporadikus és hereditár esetekben egyaránt indokolt.

Annak ellenére, hogy az örökletes genetikai eltérés sokszor még a családi halmozódást mutató esetekben sem azonosítható, a limfoid kórképek familiáris rizikója az összes daganatos megbetegedés között az egyik legmagasabb [3, 34]. A jelenség genetikai háttere nem teljesen ismert, azonban az újabb genomszintű vizsgálatok eredményei alapján ezekben a kórképekben a germline genetikai lézió helyett egy komplex genotípus öröklődik, amely a későbbiekben fokozott rizikót jelent a limfoid megbetegedések sporadikus formáira [3]. A mieloid entitásoktól eltérő multigénis öröklésment szinte az összes limfoid megbetegedés etiológiai tényezőjeként szerepelhet, így ismertek például a gyermekkori akut limfoblasztos leukémia (ALL), a krónikus limfocitás leukémia (CLL), a follikuláris limfóma (FL) valamint a Hodgkin-limfóma (HL) komplex hajlamosító genetikai variánsai is [34–37].

Hodgkin-limfóma

A klasszikus Hodgkin-limfóma a B-limfociták fokozott proliferációjával járó, kedvező prognózisú kórkép, amely a klinikai viselkedés és a szövettani jellegzetességek alapján elkülönül a non-Hodgkin-limfómáktól. A rendszerint egy régiót érintő nyirokcsomó-megnagyobbodásként manifesztálódó entitás jellegzetesen a fiatalabb korosztályt érinti [2]. A HL patogenezisében kiemelt jelentőséggel bír az Epstein-Barr-vírus-fertőzés, azonban a fertőzést nem hordozó betegek esetében a kórkép etiológiája gyakran tisztázatlan marad. A sporadikus HL genetikai hátterére jellemző az érett B-sejtekben csak átmeneti aktivitást mutató JAK/STAT, valamint NF- κ B jelátviteli pályák egyes elemeinek és regulátorainak szomatikus mutációi, valamint az e gének lokuszait érintő DNS-kópiaszám-változással járó citogenetikai defektusok [38, 39]. Utóbbi eltérések a szakirodalmi adatok alapján a sporadikus megbetegedések több mint 20%-ában detektálható és prognosztikai biomarkerként alkalmazható genetikai léziók [40].

A HL ritka familiáris formáiban a sporadikus esetekhez viszonyítva kisebb számú betegségasszociált genetikai lézió detektálható. A sporadikus megbetegedésekben azonosítható jelátviteli pályák elemeinek és a hemopoézist reguláló transzkripciós faktorok mutációi a jelenlegi álláspont szerint nem játszanak szerepet a hereditár HL patogenezisében [38]. A humán leukocita antigén komplexet (HLA) és néhány germline patogén variáns (NPAT, ACAN, KDR, DICER1) leszámítva

az örökletes betegség genetikai rizikófaktorai nem ismertek, amely felveti az egyéb tényezők szerepét a leukemogenezis során [41–44].

Az egyértelmű genetikai predispozíció hiányának ellenére a HL familiáris rizikója elsőfokú rokon betegsége esetén 3–4-szeresére emelkedik, de más limfoid kórkép jelenléte az érintett családokban szintén jelentősen fokozza a HL kialakulásának kockázatát [3, 37]. A családi halmozódást mutató, familiáris megbetegedésekkel asszociált örökletes eltérések azonosítására éppen ezért nagy szükség van, így a teljesgenom-szekvenálás (WGS) alkalmazása és a nagy betegszámú epidemiológiai tanulmányok szerepe a familiáris HL kutatásában és diagnosztikájában egyaránt kiemelt jelentőséggel bír [37, 45].

Non-Hodgkin-limfómák

A non-Hodgkin-limfómák számos entitást felölelő betegségcsoport, melyek az összes hematológiai megbetegedés legnagyobb hányadát felelősek. A csoportba tartozó entitások az érett T- és B-limfociták, vagy azok előalakjainak proliferációjával járnak, további osztályozásuk a klinikai kórlefordulás alapján lehetséges. A kórképek közül gyakoriságát és klinikai relevanciáját tekintve kiemelkedik az FL, valamint a limfoblasztos leukémiák csoportjába tartozó gyermekkori ALL és a CLL, amely a leggyakrabban előforduló onkohematológiai kórkép a fejlett országokban [2].

A non-Hodgkin-limfómák többsége az eddig bemutatott hematológiai malignitásokhoz hasonlóan sporadikus megbetegedés, azonban a csoportba tartozó számos betegségnek ismertek familiáris predispozíciói is. A ritka örökletes szindrómáktól eltekintve e genetikai predispozíciók nem rendelkeznek egyértelmű mendeli öröklésmenttel, azonban a limfoid entitások rizikójának emelésével a kórképek családi halmozódását okozzák [46].

Gyermeekkori akut limfoblasztos leukémia

A gyermekkori onkohematológiai kórképek közül gyakoriságukat tekintve kiemelkedik a korábban ismertetett AML és a limfoid kórképek csoportjába tartozó ALL. Bár mindkét entitásban előfordulhatnak örökletes esetek, a két kórkép predisponáló genetikai tényezői nagyban különböznek egymástól. A familiáris AML patogenezisében szerepet játszó predispozíciós szindrómáktól eltérően a gyermekkori ALL hajlamosító eltérései szinte egyáltalán nem ismertek, azonosításuk jelenleg is számos tanulmány tárgyát képezi.

Az ALL általában a B-sejt-blasztokat érintő megbetegedés (B-ALL), amely a limfoid sejtsorok kiérésének hirtelen gátlásaként jelentkezik. Az éretlen, CD19-pozitív B-limfocita előalakok fokozott proliferációjával járó entitás az összes eset mintegy 75%-ában gyermekkorban manifesztálódik, egyben a leggyakoribb gyermekkori daganatos megbetegedés [2]. A heveny lefolyású kórkép korábban kedvezőtlen prognózissal társult, azonban a rizikóbecslésen alapuló terápiaválasztásnak köszönhetően napjainkban már az esetek 80–90%-

ában teljes gyógyulás érhető el [47, 48]. A rizikóstratifikáció a klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett citogenetikai és molekuláris genetikai léziók jelenlétén alapszik, melyek jellemzően *de novo* mutációként jelennek meg a döntően sporadikus megbetegedésekben.

Az örökletes ALL-esetek etiológiájának vizsgálata során számos hajlamosító genetikai eltérést azonosítottak, melyek nagy része a sporadikus esetekben is leírt prognosztikai és prediktív markerek, valamint molekuláris gyógyszer-célpontok génjeit érintő polimorfizmusok. A GWAS-tanulmányok elemzése alapján ilyen prediszponáló tényezők a 7p12.1 (*IKZF1*), 7p12.2 (*DDC*), 9q21.3 (*CDKN2A*), 9q21.31, 10p12.2 (*PIP4K2A* közelében), 10p14 (*GATA3*), 10q21.2 (*ARID5B* közelében), 10q26.13 (*LHPP*), 11p15 (*LMO1*), 12q23.1 (*ELK3*), 14q11.2 (*CEBPE* közelében), 21q22.2 (*ERG*) kromoszómaregiók egyes „rizikólokuszait” érintő örökletes polimorfizmusok [35, 49–55]. Mindemellett olyan eltérések is ismertek, melyek bizonyos B-ALL alcsoportokhoz asszociáltan fordulnak elő, így például a hiperdiploid ALL-ben familiáris hajlamosító tényezőként azonosították az 5q31.1, 6p21.31 (*BAK1*) és 10q21.2 (*ARID5B*) lokuszok, ETV6-RUNX1 ALL-ben pedig a 17q21.32 (*IGF2BP1*) lokusz polimorfizmusait [53, 56].

Az öröklődő komplex genotípus és a hereditár polimorfizmusok a sporadikus megbetegedések prediszponáló genetikai tényezői, azonban ALL-ben ismertek ritka, germline mutációt hordozó valódi familiáris esetek is. A sporadikus esetekben is érintett *IKZF1* gén germline mutációi mellett ismertek a korábban familiáris mieloid malignitásokban azonosított ETV6 és PAX5 transzkripciósfaktorok hereditár eltérései is [57–59]. Ezek a familiáris MDS/AML predispozíció szindrómáira hasonlító megbetegedések, valamint a sporadikus ALL-hez asszociált hereditár eltérések az összes gyermekkori ALL meglehetősen kis hányadéért felelősek, azonban a sporadikus betegséghez asszociált hereditár eltérésekhez hasonlóan gyanú esetén az emelkedett familiáris rizikó miatt vizsgálatuk elengedhetetlen.

Krónikus limfocitás leukémia

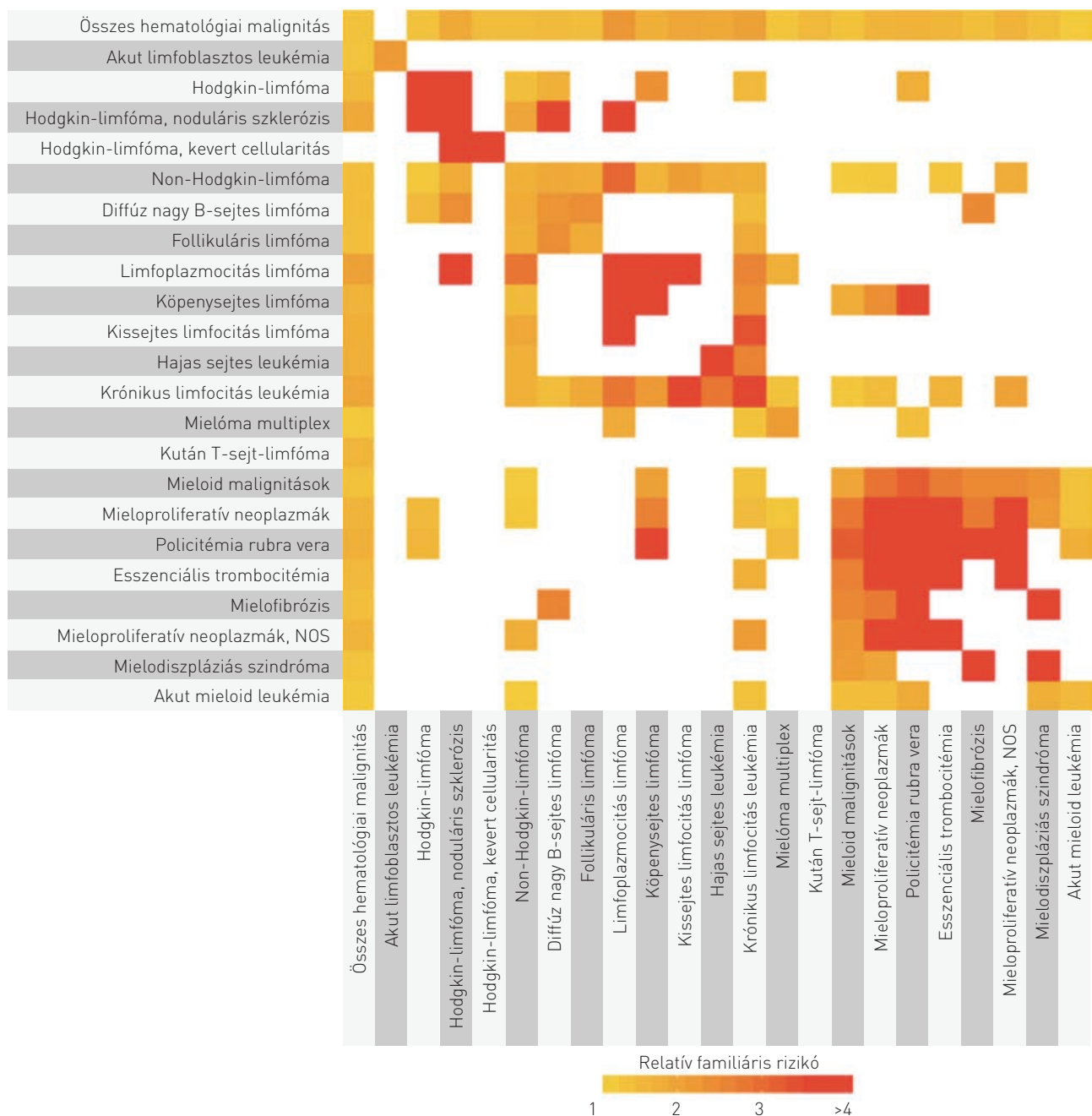
A CLL érett CD5-pozitív B-sejtes malignitás, amely elsősorban az idősebb korosztályt érinti [2]. A jellemzően indolens lefolyású kórkép gyakran tünetmentes, de a betegek egy részénél a CLL-t aspecifikus tünetek kísérik (fáradékonyság, láz, éjszakai verejtékezés). A klinikailag heterogén megjelenésű CLL kezelése komplex terápiás protokollok alapján történik. A betegek mintegy harmada a kezelést nem igénylő „ultrastabil CLL” csoportba tartozik, míg az esetek további egyharmadában már az elsővonalbeli terápiával hosszas remisszió érhető el. A fennmaradó betegpopuláció esetében a kórkép rapidan progrediál, amely indokolja a gyors beavatkozást és az agresszívabb kezelési stratégiák alkalmazását [60]. A változatos klinikai megjelenés a sporadikus CLL heterogén genetikai hátterével magyarázható. A kórképben előforduló nagyszámú *de novo* genetikai variáns közül több citogenetikai és molekuláris lézió szolgál prognosztikai és

prediktív biomarkerként, melyek igen pontos prognosztikai besorolást tesznek lehetővé [61].

A többi limfoid entitáshoz hasonlóan a CLL-es megbetegedések többsége sporadikus, a betegség hátterében álló mutációk *de novo* jelennek meg a proliferáló B-sejt-klónokban, azonban a széles körű epidemiológiai tanulmányok és ikervizsgálatok eredményei alapján a CLL-ek mintegy 21%-ában fellelhető valamilyen hereditár tényező [46]. Az örökletes CLL extrém ritka entitás, familiáris megbetegedések csak igen kis számban ismertek, azonban az utóbbi időben a GWAS-tanulmányok több „rizikólokuszt” is leírtak, melyeken bekövetkező báziscserék növelik a CLL kialakulásának kockázatát, és amelyek öröklődése a betegség családi halmozódásához vezet [34, 46]. E lokuszok közül kiemelendők a HLA-antigéneket kódoló régiók (6q21.32), melyek polimorfizmusai az örökletes HL patogenezisben is szerepet játszanak [37]. Érdekes módon a BCL2-inhibitor venetoklax célpontjával szolgáló apoptotikus regulátor fehérje génjében (*BCL2*) bekövetkező báziscserék is növelik a CLL familiáris rizikóját, amely a gén leukemogenezisben betöltött összetett szerepére utal [46].

Bár az elmúlt években számos további gén (*P2X7*, *TNFA*, *BCL6*, *MRD1*) és intracelluláris útvonal (DNS-repair, oxidatív stressz útvonal, gyulladáshoz és immunfolyamatok) génjeinek érintettségét igazolták familiáris CLL-ben, az egyértelműen betegségasszociált germline eltérések hiánya valószínűsíti a limfoid kórképekre jellemző multigén, komplex genotípus jelenlétét [62]. A kisszámú azonosított germline eltérés közül kiemelendők a telomerműködésben részt vevő shelterin komplex tagjait érintő mutációk. A *POT1* és *ACD* gének germline mutációit több familiáris CLL-ben szenvedő család genetikai vizsgálata során leírták már, amely alapján a telomerdiszfunkcióhoz vezető mutációk a mieloid kórképekhez hasonlóan a hereditár limfoid entitások patogenezisében is fontos szereppel bírnak [63]. A prediszponáló genetikai háttér hordozása a hematológiai kórképek közül a CLL esetében vonja maga után a familiáris rizikó legnagyobb emelkedését. A családi halmozódást mutató esetekben az elsőfokú családtag megbetegedése esetén a CLL rizikója 7,5–8,5-szeresére emelkedik, de más onkohematológiai kórkép kialakulásának kockázata is drasztikusan növekszik [3, 46, 62, 64].

A széles körű epidemiológiai tanulmányok és ikervizsgálatok alapján az örökletes mieloid és limfoid megbetegedések esetében a genetikai rizikófaktor jelenléte nem csak az adott entitás familiáris rizikóját fokozza. A jelenség CLL esetén igen hangsúlyos, a kórkép családi előfordulása extrém mértékben növeli a további vérképző szervi daganatok megjelenésének esélyét az érintett családokban. Az irodalmi adatok alapján a CLL genetikai predispozíciói elsősorban a familiáris limfoid malignitások kialakulásának kockázatát emelik, így a betegség jelenléte az elsőfokú rokonok körében a HL rizikóját körülbelül 1,7-szeresére, a non-Hodgkin-limfómákét 3,1-szeresére emeli. Mindemellett nem sejtvonal-specifikus predispozíciók is ismertek, melyek



2. ÁBRA. Az egyes hematológiai malignitások familiáris rizikójának emelkedése más onkohematológiai kórkép előfordulása esetén. Sud A et al [3] alapján módosítva (NOS: not otherwise specified)

közül a mieloproliferatív kórképek fokozott familiáris rizikója kifejezett, CLL mellett kialakulásuk esélye az elsőfokú rokonok esetében az eredeti rizikó közel háromszorosára növekszik (3, 62). A mieloid és limfoid rendszer kórképei és az egyes entitások jelenlétével asszociált familiáris rizikó közötti összefüggés a 2. ábrán látható.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az onkohematológiai esetek túlnyomó része nem rendelkezik hereditár etiológiával, azonban ahogy az ismertetett öröklődő mieloid és limfoid malignitások alapján látható, a különböző genetikai predispozíciók szinte minden hematológiai kórképben fellelhetők.

A mieloid rendszer daganatos megbetegedései rendszerint autoszomális domináns öröklésmentet mutató germline mutációk nyomán jönnek létre, azonban a sokszor inkomplett penetrancia és a további genetikai léziók erősen befolyásolják a létrejövő klinikai képet. A limfoid rendszert érintő kórképek esetében nem beszélhetünk egyértelműen körülírható predispozíciós szindrómákról, az egyes betegségasszociált patogén variánsok jelenléte helyett inkább a komplex genetikai háttér jelenti a familiáris megbetegedések fő rizikófaktorát. Mindezek mellett a limfoid entitásokban sok olyan kórképasszociált eltérést ismerünk, melyek szerepe a leukemogenezis során gyakran nem tisztázott, azonban öröklődésük hozzájárul az egyes megbetegedések családi halmozódásához.

Az örökletes hematológiai kórképekben ismert egyes predisponáló genetikai eltérések gyakran több entitásban is azonosíthatók. Mindemellett a familiáris limfoid és mieloid

kórképek kölcsönösen fokozhatják egymás rizikóját, amely a hematológiai entitások széles spektrumának családi halmozódását eredményezheti az érintett családok esetében.

A hereditár onkohematológiai megbetegedések rendkívül színes betegségcsoport, melynek diagnosztikája és személyre szabott terápiája még a nemzetközi viszonylatokat tekintve is kezdetleges, azonban a klinikai tünetek felismerésének és az átfogó mutációanalízisnek köszönhetően egyre több eset és új entitás kerül leírásra. Az azonosított genetikai variánsok és az érintett családok egyre nagyobb száma ideális modellbetegséggé teszi ezeket a kórképeket a leukemogenezis molekuláris hátterének vizsgálatához. Emiatt ezen entitások csoportja jelenleg is az onkohematológia aktív kutatási területét képezi, és ezáltal nagyban hozzájárul a hematológiai megbetegedések diagnosztikájának és terápiájának folyamatos fejlődéséhez is.

IRODALOM

- Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood* 133:1071–1085, 2019
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. Bosman FT, et al. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017, pp. 587
- Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood* 134:960–969, 2019
- Király PA, Kállay K, Marosvári D, et al. Familiáris myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia klinikai és genetikai háttere. *Orv Hetil* 157:283–289, 2016
- Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 30:287–289, 2017
- Katsumura KR, Bresnick EH, Group GFM. The GATA factor revolution in hematology. *Blood* 129:2092–2102, 2017
- Sood R, Kamikubo Y, Liu P. Role of RUNX1 in hematological malignancies. *Blood* 129:2070–2082, 2017
- Avellino R, Delwel R. Expression and regulation of C/EBPα in normal myelopoiesis and in malignant transformation. *Blood* 129:2083–2091, 2017
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 373:1136–1152, 2015
- Obrochta E, Godley LA. Identifying patients with genetic predisposition to acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 31:373–378, 2018
- Radomska HS, Huettner CS, Zhang P, et al. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Mol Cell Biol* 18:4301–4314, 1998
- Rafei H, DiNardo CD. Hereditary myeloid malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol* 32:163–176, 2019
- Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood* 113:3088–3091, 2009
- Noris P, Perrotta S, Seri M, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood* 117:6673–6680, 2011
- Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 47:180–185, 2015
- West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci* 1310:111–118, 2014
- Bodor C, Renneville A, Smith M, et al. Germ-line GATA2 p.THR354MET mutation in familial myelodysplastic syndrome with acquired monosomy 7 and ASXL1 mutation demonstrating rapid onset and poor survival. *Haematologica* 97:890–894, 2012
- Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 118:2653–2655, 2011
- Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 43:929–931, 2011
- Kotmayer L, Kiss R, Király AP, et al. Familiáris myelodysplasiás szindrómában szenvedő család genomikus kópiaszám-változásainak vizsgálata multiplex ligatíofüggő szondaamplifikációval. *Hematológia-Transzfuziológia* 51, 2018
- Király AP, Kállay K, Gángó A, et al. Familial acute myeloid leukemia and myelodysplasia in Hungary. *Pathol Oncol Res* 24:83–88, 2018
- Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol* 28:55–68, 2015
- Galera P, Hsu AP, Wang W, et al. Donor-derived MDS/AML in families with germline GATA2 mutation. *Blood* 132:1994–1998, 2018
- Greaves M. Leukaemia 'firsts' in cancer research and treatment. *Nat Rev Cancer* 16:163–172, 2016
- Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, et al. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget* 2:485–490, 2011
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27:1861–1869, 2013
- Langabeer SE, Haslam K, Linders J, et al. Molecular heterogeneity of familial myeloproliferative neoplasms revealed by analysis of the commonly acquired JAK2, CALR and MPL mutations. *Fam Cancer* 13:659–663, 2014
- Maffioli M, Genoni A, Caramazza D, et al. Looking for CALR mutations in familial myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 28:1357–1360, 2014
- Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol* 25:5630–5635, 2007
- Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, et al. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells Mol Dis* 49:170–176, 2012
- Meza-Espinoza JP, Vasquez-Jimenez EA, Barajas-Torres RL, et al. BCR/ABL1 transcripts in healthy individuals: a comparative analysis between first-degree relatives of patients with chronic myelogenous leukemia and subjects without antecedents of the disease. *Ann Clin Lab Sci* 49:703–709, 2019
- Olcaýdu D, Rumi E, Harutyunyan A, et al. The role of the JAK2 GGCC haplotype and the TET2 gene in familial myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 96:367–374, 2011
- Lundberg P, Nienhold R, Ambrosetti A, et al. Somatic mutations in calreticulin can be found in pedigrees with familial predisposition to myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123:2744–2745, 2014

34. Law PJ, Sud A, Mitchell JS, et al. Genome-wide association analysis of chronic lymphocytic leukaemia, Hodgkin lymphoma and multiple myeloma identifies pleiotropic risk loci. *Sci Rep* 7:41071, 2017
35. Vijayakrishnan J, Kumar R, Henrion MY, et al. A genome-wide association study identifies risk loci for childhood acute lymphoblastic leukemia at 10q26.13 and 12q23.1. *Leukemia* 31:573–579, 2017
36. Skibola CF, Berndt SI, Vijai J, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region. *Am J Hum Genet* 95:462–471, 2014
37. Sud A, Thomsen H, Law PJ, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma identifies key regulators of disease susceptibility. *Nat Commun* 8:1892, 2017
38. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 9:15–27, 2009
39. Kato M, Sanada M, Kato I, et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459:712–716, 2009
40. Steidl C, Telenius A, Shah SP, et al. Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed-Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. *Blood* 116:418–427, 2010
41. Bandapalli OR, Paramasivam N, Giangioffe S, et al. Whole genome sequencing reveals DICER1 as a candidate predisposing gene in familial Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 143:2076–2078, 2018
42. Saarinen S, Aavikko M, Aittomäki K, et al. Exome sequencing reveals germline NPAT mutation as a candidate risk factor for Hodgkin lymphoma. *Blood* 118:493–498, 2011
43. Ristolainen H, Kilpivaara O, Kamper P, et al. Identification of homozygous deletion in ACAN and other candidate variants in familial classical Hodgkin lymphoma by exome sequencing. *Br J Haematol* 170:428–431, 2015
44. Rotunno M, McMaster ML, Boland J, et al. Whole exome sequencing in families at high risk for Hodgkin lymphoma: identification of a predisposing mutation in the KDR gene. *Haematologica* 101:853–860, 2016
45. Borchmann S, Engert A. The genetics of Hodgkin lymphoma: an overview and clinical implications. *Curr Opin Oncol* 29:307–314, 2017
46. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood* 126:2265–2273, 2015
47. Egyed B, Kovács G, Kutszegi N, et al. Új és hagyományos irányok a gyermekkorú akut lymphoblastos leukaemia biológiájában és ellátásában. *Orv Hetil* 159:786–797, 2019
48. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int* 60:4–12, 2018
49. Enciso-Mora V, Hosking FJ, Sheridan E, et al. Common genetic variation contributes significantly to the risk of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 26:2212–2215, 2012
50. Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41:1006–1010, 2009
51. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, et al. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. *Nat Genet* 42:492–494, 2010
52. Al-Absi B, Razif MFM, Noor SM, et al. Contributions of IKZF1, DDC, CDKN2A, CEBPE, and LM01 gene polymorphisms to acute lymphoblastic leukemia in a Yemeni population. *Genet Test Mol Biomarkers* 21:592–599, 2017
53. Vijayakrishnan J, Qian M, Studd JB, et al. Identification of four novel associations for B-cell acute lymphoblastic leukaemia risk. *Nat Commun* 10:5348, 2019
54. Beuten J, Gelfond JA, Piwkham D, et al. Candidate gene association analysis of acute lymphoblastic leukemia identifies new susceptibility locus at 11p15 (LM01). *Carcinogenesis* 32:1349–1353, 2011
55. Qian M, Xu H, Perez-Andreu V, et al. Novel susceptibility variants at the ERG locus for childhood acute lymphoblastic leukemia in Hispanics. *Blood* 133:724–729, 2019
56. Trevino LR, Yang W, French D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41:1001–1005, 2009
57. Churchman ML, Qian M, Te Kronnie G, et al. Germline genetic IKZF1 variation and predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 33:937–948, 2018
58. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol* 16:1659–1666, 2015
59. Shah S, Schrader KA, Waanders E, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 45:1226–1231, 2013
60. Kiss R, Papp G, Krizsán S, et al. Genomikus kópiaszám-eltérések szűrése krónikus limfoid leukémiában multiplex ligációfüggő szomdaamplifikációval. *Hematológia-Transzfuziológia* 51, 2018
61. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343:1910–1916, 2000
62. Goldin LR, Slager SL. Familial CLL: genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 339–345, 2007
63. Speedy HE, Kinnersley B, Chubb D, et al. Germ line mutations in shelter-in complex genes are associated with familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128:2319–2326, 2016
64. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 94:647–653, 2009
65. Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 57:520–536, 2016