KAZUISTIKA: PRAVDĚPODOBNĚ PATOGENNÍ GERMINÁLNÍ VARIANTA V GENU *PALB2* PROKÁZANÁ U MLADÉ PACIENTKY S KARCINOMEM PRSU VZNIKLÁ DE NOVO

Horská A., Piskáčková T., Krulišová V., Michalovská R., Vlčková Z.
GHC GENETICS s.r.o.

GHC GENETICS

Úvod:

Genetické poradenství a molekulárně genetická analýza pomocí metody NGS (Next Generation sequencing) v současné době umožňuje diagnostiku nádorových predispozic v rodinách pacientů s výskytem nádorových onemocnění v osobní a rodinné anamnéze, a tím zásadně přispívá ke zlepšení a zefektivnění prevence výskytu či závažného průběhu onkologických onemocnění. V rámci onkologické problematiky se setkáváme jak s nádory sporadickými (tedy bez průkazu jednoznačně definované genetické predispozice), a to cca v 90% případů, tak s nádory dědičnými, podmíněnými germinálními mutacemi v genech asociovaných s tzv. dědičnými nádorovými syndromy.

Jedním z nejčastějších hereditárních nádorových syndromů, se kterým se v genetické ambulanci setkáváme, je Syndrom dědičného karcinomu prsu a vaječníku, tzv. HBOC syndrom (Hereditary Breast and Ovarian Cancer). Je známo vícero genů, které tento syndrom podmiňují, mmj. geny *BRCA1*, *BRCA2* a *PALB2*. V naprosté většině případů se u výše zmiňovaných genů jedná o germinální mutace, tedy mutace děděné z generace na generaci s autozomálně dominantní dědičností. Germinální de novo mutace v genech *BRCA1/2* jsou mimořádně vzácné, přičemž celosvětově byly dosud popsány pouze v jednotlivých případech. Co se týče genu *PALB2*, dle dostupných zdrojů byla dosud popsána pouze jediná de novo germinální mutace v tomto genu.

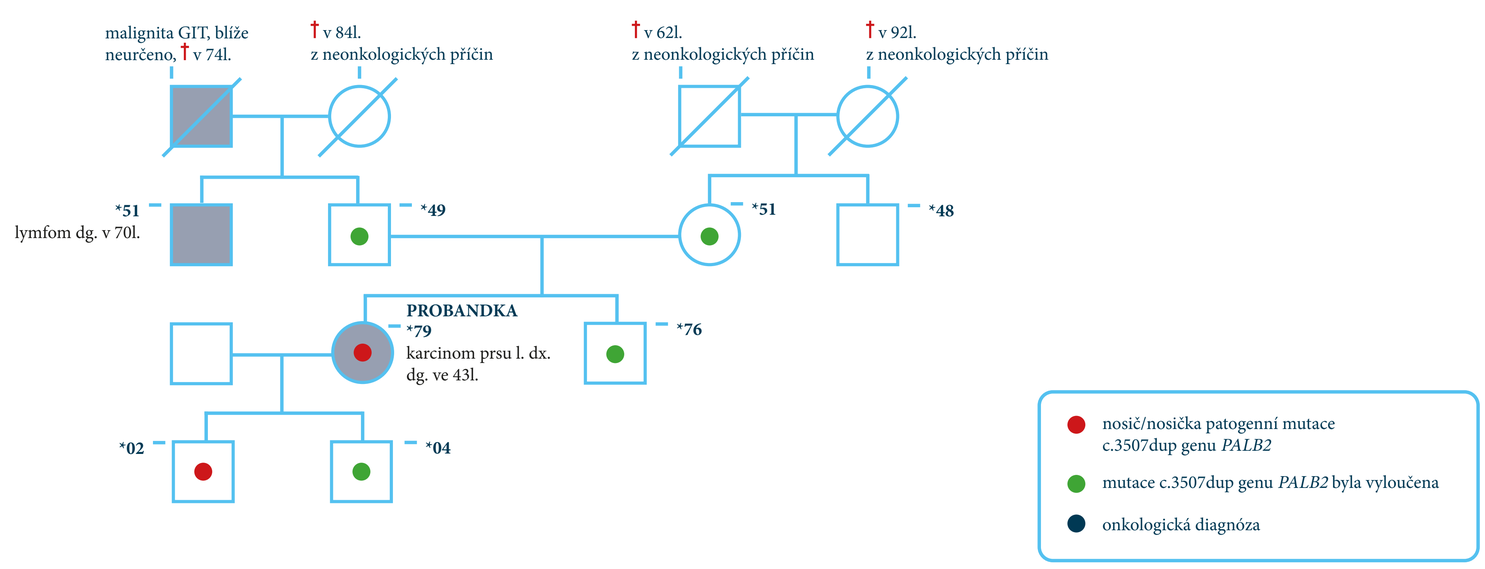
Níže uvádíme kazuistiku z našeho pracoviště GHC Genetics popisující případ pacientky s karcinomem prsu, která byla na základě osobní anamnézy vyšetřena pro suspektní přítomnost hereditární nádorové predispozice, a byla u ní prokázána de novo vzniklá pravděpodobně patogenní mutace v genu *PALB2* (hodnocená jako kauzální ve vztahu ke karcinomu prsu u probandky). **V případě naší kazuistiky se tedy jedná o velmi vzácný případ germinální de novo vzniklé mutace genu *PALB2*.**

Kazuistika:

Naší probandkou byla 43letá žena s recentně diagnostikovaným pravostranným karcinomem prsu, po proběhlém operačním řešení, podstupující adjuvantní chemoterapii. V rodině probandky byl dále zjištěn výskyt nádorových onemocnění v paternální linii ve vyšším věku, nebyl zaznamenán žádný výskyt nádorových chorob u osob v nízkém věku (*viz obr. č.1 – Rodokmen*). Probandka na základě osobní anamnézy splnila klinická indikační kritéria pro testování Syndromu hereditárního karcinomu prsu a vaječníku, a bylo u ní indikováno molekulárně genetické vyšetření hereditárních nádorových predispozic metodami masivního paralelního sekvenování a digitální MPLA na onkopanelu KAPA HyperCap custom design 4.0 (Roche).

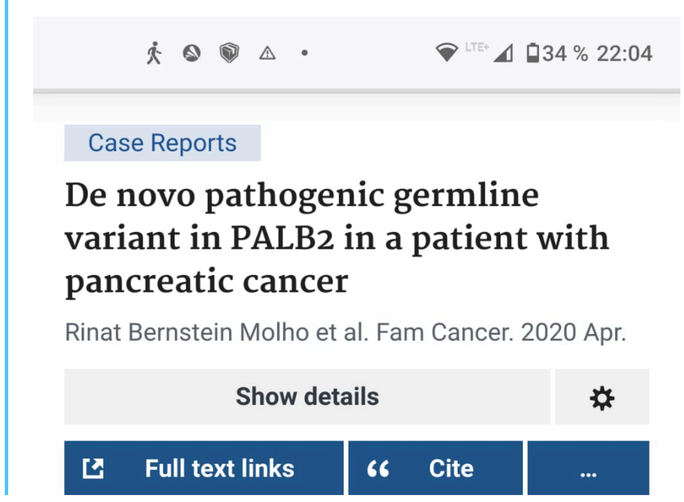
Provedené molekulárně genetické vyšetření prokázalo u probandky v heterozygotním stavu přítomnost sekvenční varianty c.3507dup (p.His1170SerfsTer20) v genu *PALB2* (NM_024675.3), nález byl verifikován sekvenováním dle Sangera z druhého nezávislého vzorku DNA (*viz obr. č.2*). Výše uvedená varianta genu *PALB2* dosud nebyla popsána v mezinárodní mutační databázi ClinVar. Způsobuje ale posun čtecího rámce a vznik předčasného terminačního kodónu, čímž může vést k tvorbě zkráceného nefunkčního proteinu. Většina variant způsobujících posun čtecího rámce (frameshift) v genu *PALB2* je hodnocena jako patogenní a je asociována s HBOC syndromem. Z výše uvedených důvodů **naše laboratoř klasifikovala variantu c.3507dup jako pravděpodobně patogenní** (class 4). Výše uvedenou mutaci genu *PALB2* současně pokládáme za kauzální ve vztahu ke karcinomu prsu u probandky. **Gen *PALB2* patří mezi predispoziční geny ve vztahu k HBOC syndromu podobně jako geny *BRCA1* a *BRCA2*. Patogenní mutace v genu *PALB2* v heterozygotním stavu jsou spojeny s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu – dle nejnovějších studií je celoživotní kumulativní riziko pro nosičky mutace genu *PALB2* cca 40-60%.**

Obr. č.1 – Rodokmen



Obr. č.2 – Záznam DNA Dynamo software (Sangerovo sekvenování)

Obr. č.3 - Rinat Bernstein Molho et al. Fam Cancer. 2020 Apr., De novo pathogenic germline variant in PALB2 in a patient with pancreatic cancer



Dědičnost:

Mutace v genu *PALB2* se dědí s autozomálně dominantně, tj. pro potomky nosiče mutace bez rozdílu pohlaví platí 50% riziko, že tuto mutaci zdědí. **V naprosté většině případů jsou germinální mutace v tzv. nádorových genech zděděné od jednoho z rodičů; de novo mutace, obzvláště v genech asociovaných s HBOC syndromem, jsou extrémně vzácné.** Z tohoto důvodu jsme v rámci námi uváděné kazuistiky předpokládali výskyt mutace genu *PALB2* u jednoho z rodičů naší probandky (na základě genealogie nebylo možno dědičnou linii určit, oba rodiče probandky ve věku 72 a 75 let jsou onkologicky zdraví a v jejich rodinách nebyl zjištěn výskyt nádorových onemocnění v mladém věku). Prediktivní testování mutace c.3507dup genu *PALB2* bylo doporučeno jak oběma rodičům, tak bratrovi a oběma synům probandky.

Provedené prediktivní molekulárně genetické vyšetření metodou Sangerova sekvenování vyloučilo přítomnost mutace c.3507dup jak u matky, tak u otce probandky. Při analýze jsme následně vyloučili možnost nonpaternity. Výsledek probandky byl současně potvrzen pozitivitou mutace u jednoho z jejích synů; u bratra probandky byla mutace genu *PALB2* shodně jako u rodičů vyloučena. **Varianta c.3507dup genu *PALB2* u naší probandky byla tedy uzavřena jako de novo vzniklá varianta**. Následnou rešerší jsme zaznamenali pouze jeden článek z roku 2020 popisující de novo patogenní mutaci genu *PALB2*, konkrétně se jednalo o mutaci c.3455del (p.Pro1152Hisfs*11) prokázanou u pacienta s karcinomem pankreatu (*Zdroj: Rinat Bernstein Molho et al. Fam Cancer. 2020 Apr., De novo pathogenic germline variant in PALB2 in a patient with pancreatic cancer; viz obr. č.3*). **V našem případě se tedy jedná o velmi vzácný případ germinální de novo vzniklé mutace genu *PALB2*.**

Ambulance
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8

Napište nám
info@ghcgenetics.cz

Bezplatná linka
+420 800 390 390

Web
ghcgenetics.cz

KAZUISTIKA_PALB2.indd 1
12.04.2024 9:50