

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ & ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ

ΕΥΣΤΑΘΙΑΔΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ
2. ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ
3. ΠΑΠΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

ΛΑΡΙΣΑ

2024



Πρόλογος

Η συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διατριβή εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, “Γενετική του ανθρώπου και Συμβουλευτική Γενετική” του τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Δήμα Κ. για την ανάθεση του θέματος και την επιστημονική του καθοδήγηση στα αρχικά βήματα της συγγραφής της εργασίας. Την καθηγήτρια κα. Τραχανά Β. για τις πολύτιμες υποδείξεις της. Τις καθηγήτριες κα. Τσέζου Α. και την κα. Παπαθανασίου Ι. για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου.

Τέλος, η διατριβή αυτή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση της οικογένειάς μου καθ’ όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.



Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract	4
Εισαγωγή.....	5
1 Σύνδρομο Li Fraumeni.....	7
1.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	7
1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	9
1.3 Διάγνωση.....	10
1.4 Θεραπεία	11
2 Νευροϊνωμάτωση.....	14
2.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	14
2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	15
2.3 Διάγνωση.....	17
2.4 Θεραπεία	18
3 Ρετινοβλάστωμα	21
3.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	21
3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	23
3.3 Διάγνωση.....	24
3.4 Θεραπεία	25
4 Νεφροβλάστωμα	27
4.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	27
4.1.1 Οικογενές Νεφροβλάστωμα	28
4.1.2 Σύνδρομο Beckwith – Wiedemann.....	28
4.1.3 Σύνδρομο WAGR και Σύνδρομο Denys Drash	29
4.1.4 Σύνδρομο Perlman και Σύνδρομο Bphring – Opitz.....	30
4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	30
4.3 Διάγνωση.....	31
4.4 Θεραπεία	32
5 Γενετική προδιάθεση για καρκίνο του Γαστρεντερικού συστήματος.....	34
5.1 Οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση	34
5.1.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	34
5.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	35
5.1.3 Διάγνωση.....	35
5.1.4 Θεραπεία	36
5.2 Σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης	36
5.2.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	36
5.2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά	37



5.2.3	Διάγνωση.....	37
5.2.4	Θεραπεία	38
6	Πολλαπλή Ενδοκρινής Νεοπλασία.....	39
6.1	Περιγραφή νόσου και γενετική βάση.....	39
6.2	Κλινικά χαρακτηριστικά	40
6.3	Διάγνωση.....	40
6.4	Θεραπεία	41
7	Γενετική προδιάθεση για Λεμφοβλαστική Λευχαιμία	43
7.1	Σύνδρομο Down.....	43
7.2	Σύνδρομο Noonan και RASopathies	43
8	Νοσήματα σχετικά με αδυναμία επιδιόρθωσης και αστάθεια του DNA	45
8.1	Γενετική βάση και παραδείγματα νοσημάτων	45
8.2	Αναιμία Fanconi	45
8.2.1	Περιγραφή νόσου.....	45
8.2.2	Κλινικά χαρακτηριστικά	46
8.2.3	Διάγνωση.....	47
8.2.4	Θεραπεία	47
8.3	Σύνδρομο CMMRD	48
8.3.1	Περιγραφή συνδρόμου.....	48
8.3.2	Κλινικά χαρακτηριστικά	49
8.3.3	Διάγνωση.....	49
8.3.4	Θεραπεία	50
8.4	Αταξία Τηλαγγειεκτασία.....	50
8.4.1	Περιγραφή νόσου.....	50
8.4.2	Κλινικά χαρακτηριστικά	52
8.4.3	Διάγνωση.....	53
8.4.4	Θεραπεία	53
8.5	Μελαχρωματική Ξηροδερμία	54
8.5.1	Περιγραφή νόσου.....	54
8.5.2	Κλινικά χαρακτηριστικά	56
8.5.3	Διάγνωση.....	57
8.5.4	Θεραπεία	57
9	Ανοσοανεπάρκειες και παιδιατρικοί καρκίνοι	59
10	Συμπεράσματα.....	63
	Βιβλιογραφία	65



Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική διατριβή εξετάζει τη σύνθετη σχέση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και παιδιατρικών καρκίνων, με έμφαση στην κατανόηση των γενετικών μηχανισμών που συμβάλλουν στην καρκινογένεση σε παιδιά με συγκεκριμένες κληρονομικές μεταλλάξεις. Η μελέτη αναλύει διάφορα γενετικά σύνδρομα και νόσους, όπως το Σύνδρομο Li-Fraumeni, η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1, το Ρετινοβλάστωμα, η αναιμία Fanconi κ.α που συνδέονται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας στην παιδική ηλικία.

Επιπλέον, καταδεικνύεται η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και της εξατομικευμένης θεραπείας για τη βελτίωση της πρόγνωσης και της επιβίωσης των παιδιών με καρκίνο. Τονίζεται τη σημασία των γενετικών προφίλ στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, που στοχεύουν συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια που επηρεάζονται από τις γενετικές μεταλλάξεις.

Abstract

This thesis examines the complex relationship between genetic predisposition and pediatric cancers, with an emphasis on understanding the genetic mechanisms that contribute to carcinogenesis in children with specific inherited mutations. The study analyses several genetic syndromes and diseases such as Li-Fraumeni Syndrome, Neurofibromatosis type 1, Retinoblastoma, Fanconi anemia etc. that are directly associated with an increased risk of developing malignancy in childhood.

Furthermore, the importance of early diagnosis is demonstrated, as well as the personalized treatment to improve the prognosis and survival of children with cancer. The thesis highlights the significance of genetic profiling in the development of individualized therapies that target specific molecular pathways affected by genetic mutations.



Εισαγωγή

Η γενετική προδιάθεση αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εμφάνιση παιδιατρικών καρκίνων. Οι καρκίνοι που εμφανίζονται σε παιδιά συχνά διαφέρουν από τους αντίστοιχους σε ενήλικες, τόσο ως προς τη βιολογία όσο και ως προς την αιτιολογία τους. Ο καρκίνος στα άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν είναι συνηθής, σε σχέση με τους καρκίνους των ενηλίκων, ωστόσο αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από νόσο στα παιδιά (Ward et al., 2014). Με την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μέτρων και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, την ανάπτυξη της χημειοθεραπείας, και μετέπειτα φαρμάκων ειδικά προσαρμοσμένων στα χαρακτηριστικά του εκάστοτε τύπου καρκίνου, υπάρχει δραστική αύξηση στην επιβίωση.

Είναι άγνωστο σε ποιο βαθμό ο παιδιατρικός καρκίνος μπορεί να αποδοθεί σε τυχαίες μεταλλάξεις, περιβαλλοντικούς παράγοντες ή παθολογικές γενετικές παραλλαγές που έχουν κληρονομηθεί από τον πατέρα ή τη μητέρα. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν την ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης. Για παράδειγμα η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού για τον ίδιο ή παρόμοιο τύπο καρκίνου με αυτόν που έχει εμφανίσει ο ασθενής, η εμφάνιση πολλαπλών διαφορετικών καρκίνων στον ίδιο ασθενή ή η εμφάνιση κακοήθειας σε νεαρότερη ηλικία από την αναμενόμενη για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι με την πάροδο των ετών θα αυξηθεί η κληρονομικότητα του καρκίνου της παιδικής ηλικίας καθώς αυξάνονται τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, φορέων παθολογικών γονιδίων, οι οποίοι μετέπειτα αναπαράγονται και μεταβιβάζουν τα παθολογικά γονίδια στους απογόνους τους (Stjernfelt, 2019). Το γεγονός αυτό, καθιστά ακόμη πιο σημαντικό τον προσδιορισμό του γενετικού προφίλ των παιδιατρικών καρκίνων.

Είναι αρκετά τα γενετικά σύνδρομα που έχουν συσχετιστεί με καρκινογένεση μέσω ποικίλων μηχανισμών. Θα μπορούσε κανείς να διακρίνει τρία είδη αυτών. Ο πρώτος είναι η αποσιώπηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, όπως συναντάται στο σύνδρομο Li Fraumeni. Ένας δεύτερος μηχανισμός είναι οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για την επιδιόρθωση του DNA, κάτι που συναντάται στην αναιμία Fanconi και την Αταξία Τηλεγγειεκτασία. Τέλος, ένας τρίτος μηχανισμός γενετικής προδιάθεσης καρκίνου σχετίζεται με τα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας και θα αναλυθεί στη συνέχεια (Nelson et al, 2019).

Η κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης για τον παιδιατρικό καρκίνο έχει σημαντικές επιπτώσεις και στον τομέα της θεραπείας. Η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών πάνω σε συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις έχει ήδη επιδείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, το ρετινοβλάστωμα, ένας καρκίνος των ματιών που



εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά, συνδέεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο RB1. Η γνώση της γενετικής βάσης αυτού του καρκίνου έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στην προστασία της όρασης των ασθενών (Friend et al., 1986).

Η συνεχής έρευνα στον τομέα της γενετικής και των παιδιατρικών καρκίνων αναμένεται να αποκαλύψει περαιτέρω συνδέσεις και να οδηγήσει σε βελτιωμένες προσεγγίσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία. Οι πρόοδοι στην τεχνολογία της γονιδιωματικής ανάλυσης και οι εξελίξεις στην εξατομικευμένη ιατρική προσφέρουν νέες δυνατότητες για την κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης και την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών (Tabori et al., 2017).

Συνοψίζοντας, η εστίαση στη γενετική διάγνωση και στην εξατομικευμένη θεραπεία αποτελεί τη βάση για την βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο.



1 Σύνδρομο Li Fraumeni

1.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Το Σύνδρομο Li Fraumeni (LFS) είναι μια σπάνια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη προδιάθεση για διάφορους τύπους καρκίνου. Περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους γιατρούς Li και Fraumeni το 1969, οι οποίοι εντόπισαν μια οικογένεια με υψηλή συχνότητα σαρκωμάτων σε νεαρή ηλικία, καθώς και άλλων κακοηθειών όπως ο καρκίνος του μαστού σε προεμμυνοπαυσιακές γυναίκες, του εγκεφάλου και του φλοιού των επινεφριδίων (Li & Fraumeni, 1969).

Τυπικά, οι ασθενείς με σύνδρομο LFS αναπτύσσουν πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους κατά τη διάρκεια της ζωής τους ή σύγχρονα. Εκτός από τους τυπικούς όγκους, άλλοι όγκοι που σχετίζονται με το σύνδρομο LFS είναι ο όγκος του Wilms, ο φυλλοειδής όγκος του μαστού, το νευροβλάστωμα και ο καρκίνος του παγκρέατος. (Nelson et al, 2019).

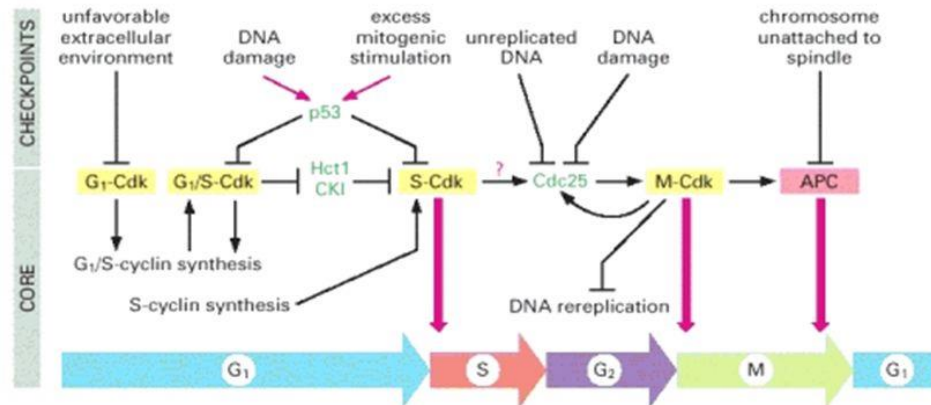
Η γενετική βάση του LFS έγκειται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, έναν από τους πιο σημαντικούς καταστολείς όγκων στον οργανισμό (Malkin et al., 1990). Η πρωτεΐνη p53, που παράγεται από το γονίδιο, χαρακτηρίζεται από πολλούς επιστήμονες ως "φύλακας του γονιδιώματος" λόγω των δραστηριοτήτων της που αποσκοπούν στη διατήρηση της γονιδιωματικής σταθερότητας. Πρόκειται για ένα μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει πολυάριθμες κυτταρικές λειτουργίες και υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Λειτουργεί ως ένας μοριακός διακόπτης, ελέγχοντας την έκφραση διαφόρων γονιδίων σε απόκριση του κυττάρου σε εξωτερικά ερεθίσματα, συμμετέχοντας στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και του μεταβολισμού του κυττάρου (Feroz, 2020).

Στα φυσιολογικά κύτταρα, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης p53 διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα λόγω της μικρής ημίσειας ζωής της. Ωστόσο, ως απάντηση σε καταστάσεις που προκαλούν κυτταρικό στρες όπως η υποξία, η βλάβη του DNA ή η ενεργοποίηση κάποιου ογκογονιδίου, η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιεί την έκφραση διαφόρων γονιδίων που προκαλούν τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, επιδιορθώνουν το DNA ή οδηγούν στην απόπτωση του κυττάρου (Ozaki T., 2011).

Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη p53, στο σημείο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου G1/S, ελέγχει το DNA και ανιχνεύει τυχόν βλάβη στο γενετικό υλικό. Σε περίπτωση παρουσίας λάθους, η p53 δεν επιτρέπει την μετάβαση στη φάση S προτού γίνει επιδιόρθωση της βλάβης. Η πρωτεΐνη p53 το επιτυγχάνει αυτό λειτουργώντας ως



μεταγραφικός παράγοντας για την πρωτεΐνη p21, η οποία λειτουργεί ως αναστολέας του κυτταρικού κύκλου εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των κινασών CDK4/6 (εικόνα 1.1). Σε περίπτωση που η βλάβη δεν επιδιορθώνεται, η πρωτεΐνη p53 ξεκινά τη διαδικασία της απόπτωσης του κυττάρου (Feroz, 2020).



Cell Cycle Regulation

- **G₁, S, G₂ DNA Damage Checkpoints**
 - DNA damage activates p53
 - p53 regulates genes that arrest cell cycle
 - Cdk inhibitor proteins
- **G₂ Unreplicated DNA Checkpoint**
 - Prevents progression until DNA replication is complete
 - Signal unknown, but results in the inactivation of M cyclin/cdk
- **M-Phase Spindle-Assembly Checkpoint**
 - Prevents premature Anaphase
 - Signal unknown, but proteins are recruited to unattached kinetochores
 - APC inhibition
- **M-Phase Chromosome-Segregation Checkpoint**
 - Prevents cytokinesis
 - Ensures chromosomes have been correctly separated

Εικόνα 1.1: Κυτταρικός κύκλος και σημεία ελέγχου (Dr.Fakoya)

Μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 συναντώνται συχνά σε καρκινικά κύτταρα. Το μεταλλαγμένο παράγωγο του γονιδίου, δεν έχει τη δυνατότητα να αναστείλει τον κυτταρικό κύκλο και να ενεργοποιήσει τα ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA σε περίπτωση παρουσίας βλάβης, με αποτέλεσμα το καρκινικό κύτταρο να μεταβαίνει στη φάση S του κύκλου και να αναπαράγεται ανεξέλεγκτα. Επιπρόσθετα, η μεταλλαγμένη p53 δεν δύναται να ξεκινήσει τη διαδικασία κυτταρικού θανάτου. (Ozaki T., 2011)

Αξίζει να σημειωθεί πως το TP53, πέρα από τη γνωστή ογκοκατασταλτική του ιδιότητα, συντονίζει και άλλες κυτταρικές και αναπτυξιακές λειτουργίες μεταξύ των οποίων και η αγγειογένεση. Συγκεκριμένα, φυσιολογικά, η πρωτεΐνη p53 ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την αντι-αγγειογένεση και συνεπώς αναστέλλει τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Στα καρκινικά κύτταρα, η πρωτεΐνη χάνει αυτή την ιδιότητά της και έτσι δεν αποτρέπει ο σχηματισμός αγγείων που αιματώνουν τον όγκο και του δίνουν τη δυνατότητα να αναπτυχθεί και να οδηγήσει στην εμφάνιση μεταστάσεων (Feroz, 2020).



Οι μεταλλάξεις στο TP53 μπορεί να κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, ή να εμφανίζονται σποραδικά (σωματικές μεταλλάξεις). Οι ασθενείς με κληρονομική μετάλλαξη στο TP53 έχουν περίπου 70-90% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου στη διάρκεια της ζωής τους, συχνά πριν την ηλικία των 30 ετών (Bougeard et al., 2015). Η κληρονομικότητα του LFS ακολουθεί ένα αυτοσωμικό επικρατές μοτίβο, πράγμα που σημαίνει ότι κάθε παιδί ενός προσβεβλημένου ατόμου έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει τη μετάλλαξη.

Η αναγνώριση και διάγνωση του LFS είναι κρίσιμη για την έγκαιρη παρέμβαση και διαχείριση της νόσου. Η γενετική συμβουλευτική και ο προληπτικός έλεγχος, όπως η τακτική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (MRI) και άλλες διαγνωστικές τεχνικές, μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των καρκίνων σε άτομα με LFS (Villani et al., 2011).

1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Το Σύνδρομο Li Fraumeni (LFS) παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών λόγω της ποικιλίας των τύπων καρκίνου που μπορεί να εμφανιστούν σε φορείς των μεταλλάξεων του γονιδίου TP53. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του LFS περιλαμβάνουν την εμφάνιση καρκίνου σε νεαρή ηλικία, την παρουσία πολλαπλών και πρωτοπαθών όγκων και την ανάπτυξη σπάνιων τύπων καρκίνου.

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου είναι η εμφάνιση καρκίνου σε πολύ νεαρή ηλικία. Τα περισσότερα άτομα που φέρουν τις μεταλλάξεις TP53 αναπτύσσουν καρκίνο πριν από την ηλικία των 30 ετών, με πολλές περιπτώσεις να εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία (Bougeard et al., 2015). Οι καρκίνοι αυτοί περιλαμβάνουν σαρκώματα μαλακών ιστών και οστών, όπως το ραβδομυοσάρκωμα και το οστεοσάρκωμα, καθώς και καρκίνο του μαστού, που είναι ιδιαίτερα συχνός σε γυναίκες με LFS.

Ένα άλλο κλινικό χαρακτηριστικό του LFS είναι η ανάπτυξη πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Πολλά άτομα με LFS θα εμφανίσουν περισσότερους από έναν τύπο καρκίνου, συχνά σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα (Leroy et al., 2011). Αυτή η πολυπρωτοπαθής φύση των όγκων καθιστά το LFS μοναδικό μεταξύ των συνδρόμων προδιάθεσης για καρκίνο.

Η παρουσία σπάνιων και ιδιαίτερων τύπων καρκίνου είναι επίσης κοινή στο LFS. Εκτός από τα σαρκώματα και τον καρκίνο του μαστού, άλλοι τύποι καρκίνου που συχνά σχετίζονται με το LFS περιλαμβάνουν το καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων, το



οποίο είναι πολύ σπάνιο στους γενικούς πληθυσμούς, ο καρκίνος του παγκρέατος και το γλοιοβλάστωμα, ένας πολύ επιθετικός τύπος καρκίνου του εγκεφάλου (Olivier et al., 2003).

Οι καρκίνοι που σχετίζονται με το LFS συχνά έχουν επιθετική βιολογία και υψηλή πιθανότητα μετάστασης. Αυτό σημαίνει ότι οι καρκίνοι αυτοί τείνουν να αναπτύσσονται γρήγορα και να διασπείρονται σε άλλα μέρη του σώματος, κάνοντας τη διάγνωση και τη θεραπεία πιο δύσκολη (Malkin et al., 1990).

Η διάγνωση του LFS βασίζεται συνήθως σε ένα συνδυασμό κλινικών και γενετικών κριτηρίων. Η παρουσία ενός ή περισσότερων από τους προαναφερθέντες τύπους καρκίνου σε ένα άτομο ή στην οικογένειά του μπορεί να οδηγήσει σε υποψία για LFS και να επιφέρει γενετική εξέταση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο TP53 (Tabori et al., 2017).

1.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του Συνδρόμου Li-Fraumeni (LFS) είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που συνδυάζει κλινικά κριτήρια με γενετικές εξετάσεις για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο TP53. Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη και την αποτελεσματική διαχείριση των καρκίνων που σχετίζονται με το LFS.

Τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του LFS έχουν αναθεωρηθεί πολλές φορές από την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τους Li και Fraumeni το 1969. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων καρκίνου σε νεαρή ηλικία, όπως το ραβδομυοσάρκωμα, το οστεοσάρκωμα, ο καρκίνος του μαστού, οι όγκοι του εγκεφάλου και τα αδρενόκορτικά καρκινώματα (Bougeard et al., 2015). Επιπλέον, η παρουσία πολλαπλών πρωτοπαθών όγκων σε ένα άτομο αποτελεί ισχυρή ένδειξη για LFS (Villani et al., 2011).

Η πιο καθοριστική μέθοδος διάγνωσης του LFS είναι η γενετική εξέταση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο TP53. Αυτή η εξέταση συνιστάται σε άτομα με έντονο οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και σε ασθενείς που πληρούν τα κλινικά κριτήρια του συνδρόμου. Οι μεταλλάξεις στο TP53 μπορεί να είναι είτε κληρονομικές είτε σωματικές (Malkin et al., 1990). Η ανίχνευση μιας κληρονομικής μετάλλαξης επιβεβαιώνει τη διάγνωση του LFS και απαιτεί γενετική συμβουλευτική για τα άτομα και τις οικογένειές τους (Tabori et al., 2017).



Για τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με LFS, ο προληπτικός έλεγχος είναι κρίσιμος για την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των καρκίνων. Οι συστάσεις για τον έλεγχο περιλαμβάνουν τακτική μαγνητική τομογραφία (MRI) ολόκληρου του σώματος, υπέρηχους κοιλίας και άλλες απεικονιστικές μεθόδους που μπορούν να εντοπίσουν όγκους σε πρώιμο στάδιο (Villani et al., 2011). Επιπλέον, βιοχημικές εξετάσεις για την ανίχνευση καρκινικών βιοδεικτών μπορούν να συμβάλουν στην παρακολούθηση των ασθενών (Tabori et al., 2017).

Η διαφορική διάγνωση του LFS περιλαμβάνει την απόκλιση από άλλες κληρονομικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε καρκίνο, όπως το σύνδρομο von Hippel-Lindau, το σύνδρομο Lynch και η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1). Η γενετική εξέταση και η ανάλυση του οικογενειακού ιστορικού είναι απαραίτητες για την αποσαφήνιση της διάγνωσης και την αποφυγή ψευδών θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων (Olivier et al., 2003).

1.4 Θεραπεία

Η θεραπεία του συνδρόμου Li-Fraumeni είναι μια σύνθετη διαδικασία που απαιτεί εξατομικευμένες προσεγγίσεις λόγω της ευρείας ποικιλίας και της επιθετικότητας των καρκίνων που σχετίζονται με το σύνδρομο. Η προσέγγιση περιλαμβάνει την τακτική παρακολούθηση, τις προληπτικές χειρουργικές επεμβάσεις, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και την ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών.

Η τακτική παρακολούθηση είναι βασικό στοιχείο στη διαχείριση του LFS και μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη ανίχνευση όγκων, επιτρέποντας την άμεση θεραπευτική παρέμβαση (Villani et al., 2011).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η προληπτική χειρουργική αφαίρεση οργάνων που είναι υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να αποτελεί μια αποτελεσματική προσέγγιση. Για παράδειγμα, σε γυναίκες με LFS και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, μπορεί να συσταθεί προληπτική μαστεκτομή (Bougeard et al., 2015). Αν και αυτές οι επεμβάσεις μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο συγκεκριμένων καρκίνων, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ψυχολογικές και φυσικές επιπτώσεις στους ασθενείς.

Η χημειοθεραπεία είναι ένα βασικό εργαλείο στη θεραπεία των καρκίνων που σχετίζονται με το LFS. Ωστόσο, η χρήση της χημειοθεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, λόγω του κινδύνου για ανάπτυξη δευτεροπαθών καρκίνων που σχετίζονται με την τοξικότητα των φαρμάκων (Malkin et al., 1990). Η εξατομίκευση των δοσολογιών και η επιλογή φαρμάκων με βάση το γενετικό προφίλ του ασθενούς



μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση των παρενεργειών και στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά στη θεραπεία των καρκίνων, αλλά η εφαρμογή της σε ασθενείς με LFS είναι περιορισμένη λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ακτινοβολία που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς (Olivier et al., 2003). Η χρήση χαμηλότερων δόσεων ακτινοβολίας και η προσεκτική στόχευση των όγκων μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νέων καρκίνων. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν επιπλοκές.

Η κατανόηση της γενετικής βάσης του LFS έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών που εστιάζουν σε συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις. Για παράδειγμα, οι αναστολείς του mTOR και οι αναστολείς των πρωτεασών έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε κλινικές δοκιμές (Tabori et al., 2017). Οι στοχευμένες θεραπείες παρέχουν μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία και μπορούν να μειώσουν τις παρενέργειες σε σύγκριση με τις παραδοσιακές θεραπείες.

Το Advexin είναι μια γονιδιακή θεραπεία που έχει διερευνηθεί για χρήση στη θεραπεία διαφόρων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που σχετίζονται με το σύνδρομο Li-Fraumeni. Το Advexin λειτουργεί με την ενσωμάτωση ενός λειτουργικού αντιγράφου του γονιδίου TP53 στα καρκινικά κύτταρα, χρησιμοποιώντας έναν αδενοϊκό φορέα και παραδίδοντας το θεραπευτικό γονίδιο απευθείας στους πυρήνες των κυττάρων. Μόλις το γονίδιο TP53 παραδοθεί στα καρκινικά κύτταρα, μεταγράφεται και μεταφράζεται στην λειτουργική πρωτεΐνη p53. Αυτή η αποκατεστημένη πρωτεΐνη p53 μπορεί στη συνέχεια να εκτελέσει τις φυσιολογικές της λειτουργίες, ξεκινώντας διαδικασίες επιδιόρθωσης ή προκαλώντας απόπτωση σε κύτταρα με κατεστραμμένο DNA. Ο στόχος της εν λόγω θεραπείας στο σύνδρομο Li-Fraumeni είναι να αποκαταστήσει τις λειτουργίες καταστολής όγκων της πρωτεΐνης p53 στα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η αποκατάσταση στοχεύει στην αναστολή της ανάπτυξης των όγκων. Οι κλινικές μελέτες του Advexin έχουν δείξει πιθανά οφέλη για ασθενείς με LFS, ωστόσο, η επιτυχία της θεραπείας μπορεί να διαφέρει ανάλογα με παράγοντες όπως ο τύπος και η θέση του όγκου, ο βαθμός δυσλειτουργίας του p53 και η ατομική απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία (Nemunaitis and Nemunaitis, 2008).

Στη θεραπεία δόθηκε, κατ' εξαίρεση, FDA έγκριση για να χορηγηθεί σε μία γυναίκα 25 ετών, με LFS και επιθετικό καρκίνο των ωοθηκών ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε στις συμβατικές θεραπείες. Το Advexin χορηγήθηκε ενδοογκικά για 28 ημέρες και οδήγησε σε πλήρη ακτινογραφική ύφεση του όγκου και βελτίωση των συμπτωμάτων της



ασθενούς (Nemunaitis and Nemunaitis, 2008). Παρά τις υποσχόμενες κλινικές δοκιμές, η θεραπεία μέχρι και σήμερα δεν έχει λάβει την τελική έγκριση από την FDA λόγω ελλείψεων στις αποδείξεις αποτελεσματικότητας. Απαιτείται περισσότερη έρευνα για να κατανοηθεί πλήρως το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειάς του φαρμάκου.

Η ανοσοθεραπεία, που χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς για την καταπολέμηση του καρκίνου, αποτελεί μια αναδυόμενη στρατηγική στη θεραπεία του LFS. Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου και οι θεραπείες με CAR-T κύτταρα έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με γενετικά προκαλούμενους καρκίνους (Villani et al., 2011). Παρά το γεγονός ότι αυτές οι θεραπείες είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο, προσφέρουν νέες ελπίδες για βελτίωση της πρόγνωσης.

Η γενετική συμβουλευτική είναι ζωτικής σημασίας για τα άτομα με LFS και τις οικογένειές τους. Οι σύμβουλοι γενετικής παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, τις επιλογές για προληπτικό έλεγχο και την επίδραση των γενετικών αποτελεσμάτων στην οικογένεια (Bougeard et al., 2015).

Η ψυχολογική υποστήριξη και η συμβουλευτική είναι κρίσιμα στοιχεία της θεραπείας για ασθενείς με LFS. Οι ασθενείς και οι οικογένειές τους αντιμετωπίζουν σημαντικό ψυχολογικό βάρος λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου και της εντατικής παρακολούθησης. Η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης για τη διαχείριση της νόσου, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών.



2 Νευροϊνωμάτωση

2.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Η Νευροϊνωμάτωση είναι μία ομάδα γενετικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται κυρίως από καλοήγη νευροδερματικά νεοπλάσματα. Η νευροϊνωμάτωση περιλαμβάνει πολλαπλούς υποτύπους, καθένas από τους οποίους έχει ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά και γενετική αιτιολογία (Nelson et al, 2019). Οι επικρατέστερες παραλλαγές της νόσου είναι η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1), η οποία αντιπροσωπεύει το 96% των περιπτώσεων, η Νευροϊνωμάτωση τύπου 2 (NF2), η οποία ανέρχεται στο 3% των ασθενών και η Σβαννωμάτωση (SWN), της οποίας η εμφάνιση είναι σπανιότερη και έχει επικαλυπτόμενα διαγνωστικά χαρακτηριστικά με τον τύπο NF2. Παρά το γεγονός ότι και οι τρεις μορφές έχουν αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας, οι οντότητες αυτές προκαλούνται από μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια (Sur G et al, 2022).

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) ένα σπάνιο νόσημα αλλά παράλληλα ένα από τα πιο κοινά μονογονιδιακά σύνδρομα με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο κληρονομικότητας. . Εκτός αυτού, το ποσοστό μετάλλαξης του γονιδίου NF1 είναι ένα από τα υψηλότερα που έχουν παρατηρηθεί με αποτέλεσμα περίπου οι μισές από τις περιπτώσεις NF1 να οφείλονται σε de novo μετάλλαξη (Sur G et al, 2022).

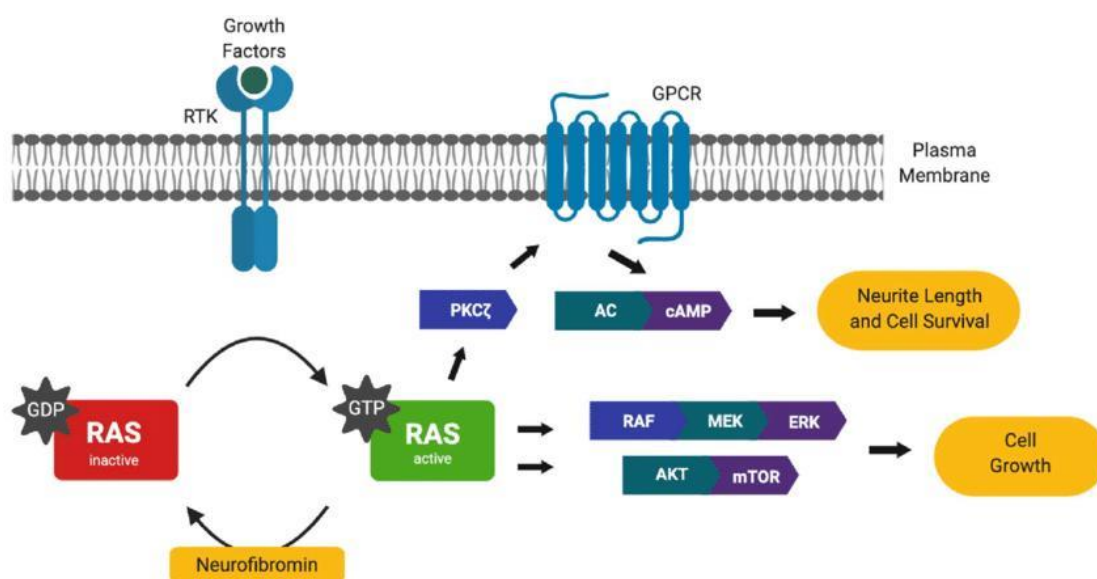
Η NF1 είναι μια πολυσυστηματική νόσος που προκαλεί ποικίλο συνδυασμό συμπτωμάτων. Τα συμπτώματα μπορούν να επηρεάσουν ουσιαστικά κάθε οργανικό σύστημα και εμφανίζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, ως νευροδερματικό σύνδρομο, τα γνωρίσματα που το χαρακτηρίζουν αφορούν ιδιαίτερα το δέρμα, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών καλοήγων όγκων, γνωστών ως νευροϊνώματα, που αναπτύσσονται κατά μήκος των νεύρων (Williams et al., 2009).

Οι κακοήθεις όγκοι στη νευροϊνωμάτωση είναι σπάνιοι, και εμφανίζονται, συνηθέστερα, σε ασθενείς με NF1. Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και τα διάχυτα λεμφώματα των B κυττάρων μπορεί επίσης να εμφανιστούν σε αυτούς τους ασθενείς, αν και είναι εξαιρετικά σπάνια (Williams et al., 2009).

Το γονίδιο NF1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 (17q11.2) και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη νευροφιμπρομίνη. Η νευροφιμπρομίνη είναι σημαντική για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και δρα ως αναστολέας της οδού Ras, η οποία είναι κρίσιμη για την κυτταρική



ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Συγκεκριμένα, η νευροφιμπρομίνη (εικόνα 2.1) λειτουργεί ως GTPάση πρωτεΐνη για την πρωτεΐνη Ras, μετατρέποντας την από την ενεργή (GTP-δεσμευμένη) στην ανενεργή (GDP-δεσμευμένη) μορφή της. Με αυτόν τον τρόπο, η νευροφιμπρομίνη εμποδίζει την υπερβολική ενεργοποίηση της πρωτεΐνης Ras, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση. Όταν το γονίδιο NF1 υποστεί μετάλλαξη, η λειτουργία της νευροφιμπρομίνης καταστέλλεται, επιτρέποντας την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και συνεπώς, την ανάπτυξη όγκων (Ratner, N., 2015).



Εικόνα 2.1: Δράση νευροφιμπρομίνης (Kaczorowski et al., 2020)

Η NF2 προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο NF2, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q12.2 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μεροσίνη. Η Σβαννομάτωση προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια SMARCB1 (χρωμόσωμα 22) και LZTR1. Σε μερικές περιπτώσεις, η πάθηση συνδέεται και με μεταλλάξεις στο γονίδιο NF2, αν και με διαφορετικούς μηχανισμούς από αυτούς που προκαλούν NF2 (Sur G et al, 2022).

2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1) παρουσιάζει μια ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών που μπορούν να επηρεάσουν διάφορα συστήματα του σώματος. Οι εκδηλώσεις της νόσου ποικίλουν σημαντικά από ασθενή σε ασθενή, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια, καθιστώντας τη διάγνωση και τη διαχείριση της νόσου προκλητική. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της NF1 περιλαμβάνουν δερματολογικές, νευρολογικές, οφθαλμολογικές, και οστικές εκδηλώσεις (Nelson et al, 2019).



Ένα από τα πιο κοινά σημεία της NF1 είναι οι καφέ κηλίδες στο δέρμα, γνωστές ως café-au-lait spots (εικόνα 2.2). Αυτές οι κηλίδες εμφανίζονται συνήθως κατά τη βρεφική ή πρώιμη παιδική ηλικία και αυξάνονται σε μέγεθος και αριθμό με την πάροδο του χρόνου (Williams et al., 2009). Οι φακίδες στις μασχάλες και στη βουβωνική χώρα είναι επίσης χαρακτηριστικές της NF1 και συνήθως εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία (Nelson et al, 2019).



Εικόνα 2.2: Café au lait κηλίδες (Hernández-Martín and Duat-Rodríguez, 2016)

Η παρουσία νευροϊνωμάτων, δηλαδή καλοήθων όγκων που αναπτύσσονται κατά μήκος των νεύρων, είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό της NF1. Αυτοί οι όγκοι μπορούν να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα ανάλογα με το μέγεθος και την τοποθεσία τους, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, της αδυναμίας, και της λειτουργικής ανεπάρκειας. Τα πλεγματοειδή νευροϊνώματα είναι μια ιδιαίτερη μορφή νευροϊνωμάτων που μπορούν να γίνουν πολύ μεγάλα και να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές (Nelson et al, 2019).

Οι ασθενείς με NF1 συχνά παρουσιάζουν Lisch οζίδια, τα οποία είναι μικρές, μη καρκινικές μελανώσεις της ίριδας που δεν επηρεάζουν την όραση αλλά είναι διαγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου. Πρωτογενή γλοιώματα του οπτικού νεύρου μπορεί επίσης να εμφανιστούν, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την όραση και να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα (Williams et al., 2009).

Η NF1 μπορεί να προκαλέσει διάφορες μυοσκελετικές διαταραχές, όπως η σκολίωση (καμπυλότητα της σπονδυλικής στήλης), η οποία εμφανίζεται σε περίπου 10-20% των ασθενών. Άλλες διαταραχές περιλαμβάνουν τη δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού και την αραίωση του φλοιού των μακρών οστών, που μπορεί να οδηγήσει σε ψευδοαρθρώσεις και περαιτέρω ορθοπεδικά προβλήματα (Williams et al., 2009).

Εκτός από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με NF1 μπορεί να παρουσιάσουν καρδιαγγειακές ανωμαλίες, όπως συγγενείς καρδιοπάθειες και υπέρταση, καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να έχουν μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συμπεριφοράς, τα οποία είναι συχνά και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους (Williams et al., 2009).

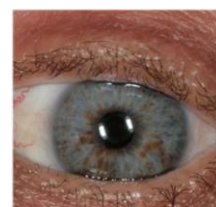


2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της NF1 βασίζεται κυρίως σε κλινικά κριτήρια, καθώς η νόσος παρουσιάζει μια ευρεία γκάμα χαρακτηριστικών που μπορούν να ανιχνευτούν μέσω κλινικής εξέτασης και απεικονιστικών μεθόδων. Παράλληλα, η γενετική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο NF1, παρέχοντας σαφή διάγνωση.

Τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της NF1 έχουν καθοριστεί από το National Institutes of Health (NIH) και περιλαμβάνουν την παρουσία δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια (Williams et al., 2009):

1. Café-au-lait spots: Έξι ή περισσότερες καφέ κηλίδες στο δέρμα με διάμετρο μεγαλύτερη από 5mm σε προεφηβικά άτομα και μεγαλύτερη από 15mm σε μεταεφηβικά άτομα.
2. Νευροϊνώματα: Δύο ή περισσότερα νευροϊνώματα οποιουδήποτε τύπου ή ένα πλεγματοειδές νευροϊνωμα.
3. Lisch οζίδια (εικόνα 2.3): Δύο ή περισσότερα Lisch οζίδια.
4. Γλοιώματα του οπτικού νεύρου: Πρωτογενή γλοιώματα του οπτικού νεύρου που μπορούν να επηρεάσουν την όραση.
5. Φακίδες: Παρουσία φακίδων στις μασχάλες ή στη βουβωνική χώρα.
6. Διακριτές οστικές βλάβες: Οστικές ανωμαλίες όπως η δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού ή αραίωση του φλοιού των μακρών οστών με ή χωρίς ψευδοαρθρώσεις.
7. Συγγενής με NF1: Συγγενής πρώτου βαθμού με NF1 που πληροί τα προαναφερθέντα κριτήρια.



Εικόνα 2.3: Lisch οζίδια (Gaillard et al., 2024)

Αν και η διάγνωση της NF1 μπορεί συχνά να γίνει βάσει των κλινικών κριτηρίων, η γενετική εξέταση χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ειδικά σε ασαφείς περιπτώσεις. Η γενετική εξέταση περιλαμβάνει τον έλεγχο για μεταλλάξεις στο γονίδιο NF1 (Sur G et al, 2022).

Η γενετική συμβουλευτική είναι κρίσιμη πριν και μετά τη γενετική εξέταση για να κατανοήσουν οι ασθενείς και οι οικογένειές τους τις συνέπειες των αποτελεσμάτων των εξετάσεων. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης μέσω γενετικής εξέτασης μπορεί να



βοηθήσει στη διαχείριση της νόσου και στον προγραμματισμό της παρακολούθησης και της θεραπείας.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και την παρακολούθηση της NF1. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση νευροϊνωμάτων και γλοιωμάτων του οπτικού νεύρου, ενώ η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των οστικών ανωμαλιών (Williams et al., 2009). Οι απεικονιστικές μέθοδοι επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση και την παρακολούθηση της εξέλιξης των όγκων και των άλλων επιπλοκών της νόσου.

Η παρακολούθηση των ασθενών με NF1 πρέπει να είναι τακτική και να περιλαμβάνει αξιολόγηση από πολλαπλούς ειδικούς για τη διαχείριση των ποικίλων εκδηλώσεων της νόσου. Η κλινική παρακολούθηση περιλαμβάνει:

- Τακτική δερματολογική παρακολούθηση για την αξιολόγηση των café-au-lait spots και των νευροϊνωμάτων.
- Οφθαλμολογική εξέταση για την ανίχνευση γλοιωμάτων του οπτικού νεύρου και Lisch οζιδίων.
- Ορθοπεδική εκτίμηση για την αξιολόγηση της σκολίωσης και άλλων οστικών ανωμαλιών.
- Νευρολογική εξετάσεις για την αξιολόγηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και την ανίχνευση νέων νευροϊνωμάτων (Williams et al., 2009).

2.4 Θεραπεία

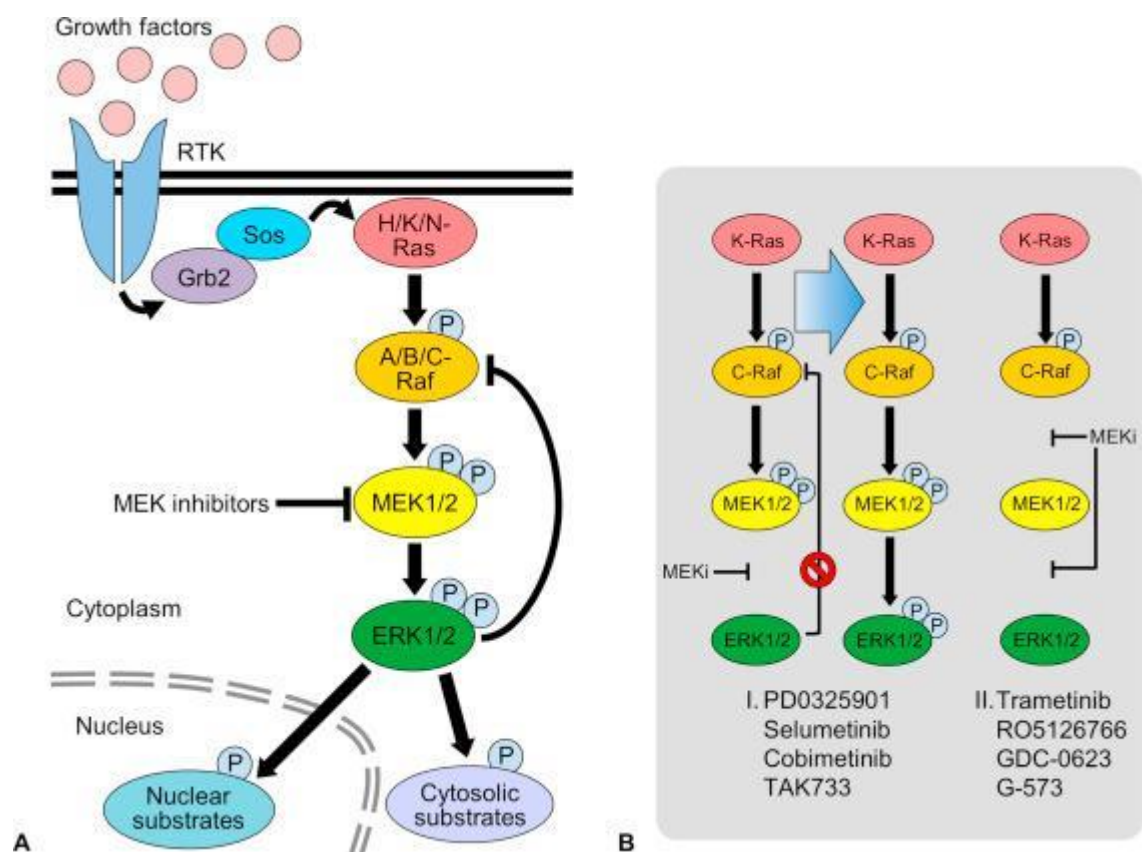
Η θεραπεία της Νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1) είναι περίπλοκη και πολυδιάστατη, δεδομένου ότι η νόσος μπορεί να επηρεάσει πολλά συστήματα του σώματος και να προκαλέσει ποικιλία συμπτωμάτων και επιπλοκών. Η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να περιλαμβάνει πολυεπιστημονική ομάδα γιατρών που μπορεί να περιλαμβάνει νευρολόγους, δερματολόγους, ορθοπεδικούς, οφθαλμιάτρους, και άλλους ειδικούς. Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι η διαχείριση των συμπτωμάτων, η πρόληψη των επιπλοκών, και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Τα νευροϊνώματα είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της NF1 και μπορεί να προκαλέσουν ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με τη θέση και το μέγεθός τους. Οι μικροί και ασυμπτωματικοί όγκοι μπορεί να μην απαιτούν άμεση θεραπεία, αλλά οι



μεγαλύτεροι και συμπτωματικοί όγκοι μπορεί να χρειαστούν χειρουργική αφαίρεση. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι δύσκολη και επικίνδυνη λόγω της αιμορραγίας και της πιθανότητας νευρολογικών βλαβών. Σε περιπτώσεις όπου η χειρουργική επέμβαση δεν είναι εφικτή, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι επιλογές, αν και η χρήση τους περιορίζεται λόγω των πιθανών παρενεργειών και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου (Nelson et al, 2019).

Η φαρμακευτική θεραπεία της NF1 περιλαμβάνει τη χρήση αναστολέων της οδού Ras, Κύριο φαρμακευτικό σκεύασμα αυτής της κατηγορίας είναι το Selumetinib. Το Selumetinib έχει εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία των συμπτωματικών, μη χειρουργικά αφαιρέσιμων νευροϊνωμάτων. Οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι μπορεί να μειώσει τον όγκο αυτών των νευροϊνωμάτων κατά 20-50% σε ορισμένους ασθενείς. Το Selumetinib (εικόνα 2.4) αναστέλλει τη δραστηριότητα του ενζύμου MEK1/2 (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase), το οποίο αποτελεί μέρος της οδού σηματοδότησης Ras (Gross et al., 2020).



Εικόνα 2.4: Δράση Selumetinib (Wu P-K. and Park J-I.,2015)

Οι αναστολείς mTOR (mammalian target of rapamycin) είναι μια άλλη κατηγορία φαρμάκων που εξετάζονται για τη θεραπεία της NF1, ειδικά σε περιπτώσεις όπου τα νευροϊνώματα δεν είναι εφικτό να αφαιρεθούν χειρουργικά ή είναι συμπτωματικά. Το



mTOR είναι μια πρωτεΐνη που ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Η αναστολή του mTOR μπορεί να μειώσει την κυτταρική ανάπτυξη και τη σύνθεση πρωτεϊνών, περιορίζοντας την ανάπτυξη των όγκων. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, όπως το Sirolimus και το Everolimus, έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες παθολογίες και βρίσκονται υπό αξιολόγηση για την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία των όγκων της NF1 (Nguyen and Dombi, 2016).

Οι αναστολείς αγγειογένεσης μπορεί να προσφέρουν άλλη μια φαρμακευτική προσέγγιση στη διαχείριση των όγκων της NF1. Φάρμακα όπως το Bevacizumab (ένας μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, VEGF) έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορους τύπους καρκίνου και εξετάζονται για την αποτελεσματικότητά τους σε όγκους που σχετίζονται με NF1 (Stivaros, Harris and Rockman-Greenberg, 2012).

Οι οφθαλμολογικές επιπλοκές της NF1, όπως τα γλοιώματα του οπτικού νεύρου, απαιτούν τακτική παρακολούθηση και μπορεί να χρειαστούν θεραπεία αν προκαλούν συμπτώματα ή κίνδυνο για την όραση. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση χημειοθεραπείας για τη μείωση του μεγέθους των όγκων και τη διατήρηση της όρασης (Williams et al., 2009). Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση και διαχείριση των επιπλοκών.

Οι οστικές επιπλοκές της NF1, όπως η σκωλίωση και οι ψευδοαρθρώσεις, μπορεί να απαιτούν ορθοπεδική παρέμβαση. Η θεραπεία της σκωλίωσης μπορεί να περιλαμβάνει την παρακολούθηση της εξέλιξης της καμπυλότητας και, σε σοβαρές περιπτώσεις, τη χειρουργική διόρθωση. Οι ψευδοαρθρώσεις μπορεί να απαιτούν χειρουργική επέμβαση για τη σταθεροποίηση των οστών και την αποκατάσταση της λειτουργικότητας.

Τα παιδιά με NF1 συχνά παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες και προβλήματα συμπεριφοράς. Η έγκαιρη εκπαιδευτική παρέμβαση και η παροχή ειδικής εκπαίδευσης μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση αυτών των προβλημάτων. Η συνεργασία με εκπαιδευτικούς, ψυχολόγους και άλλους επαγγελματίες υγείας είναι κρίσιμη για την παροχή υποστήριξης στα παιδιά και τις οικογένειές τους (Williams et al., 2009).

Η NF1 μπορεί να έχει σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης και συμβουλευτικής είναι απαραίτητη για τη διαχείριση του συναισθηματικού και ψυχολογικού φορτίου της νόσου.



3 Ρετινοβλάστωμα

3.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Το ρετινοβλάστωμα είναι ένας κακοήθης όγκος του αμφιβληστροειδούς, ο οποίος εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία. Αποτελεί έναν από τους συχνότερους οφθαλμικούς όγκους στα παιδιά και σχετίζεται στενά με γενετικούς παράγοντες (Nelson et al, 2019).

Το ρετινοβλάστωμα οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του RB1 ή του MYCN, διακρίνεται σε κληρονομικό και μη κληρονομικό και μπορεί να εμφανιστεί στον έναν ή και στους δύο οφθαλμούς. Περίπου το 60% των ασθενών με ρετινοβλάστωμα έχουν τη μη κληρονομική μορφή της νόσου. Ο όγκος είναι μονόπλευρος και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 2 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης άλλων καρκίνων είναι παρόμοιος με εκείνον του γενικού πληθυσμού (Subha, 2008).

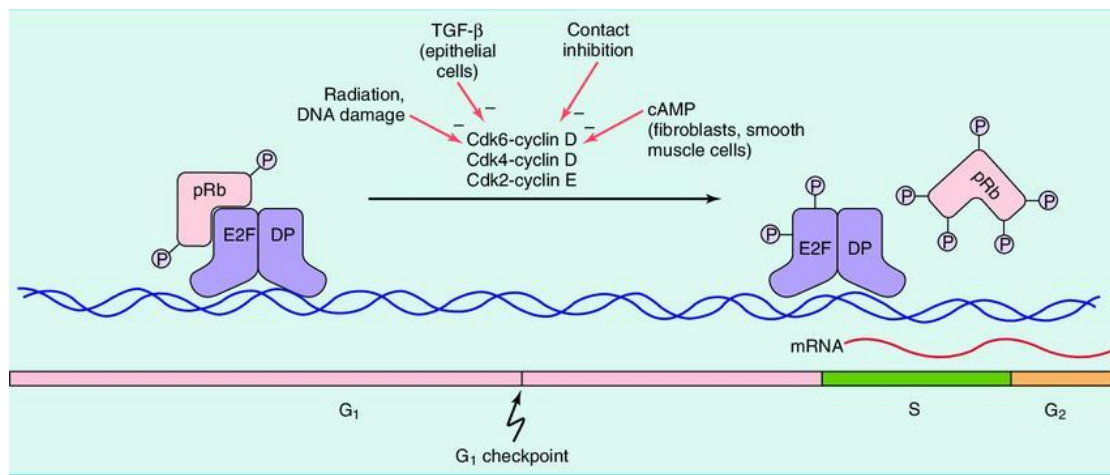
Το υπόλοιπο 40% των ασθενών εμπίπτει στην κατηγορία του ρετινοβλαστώματος με κληρονομική προδιάθεση, κυρίως λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου RB1 στα γαμετικά κύτταρα του γονέα. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι μικρότερη από τη μη κληρονομική μορφή και είναι συνηθέστερα μικρότερη του έτους. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης και άλλων καρκίνων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ το 85% περίπου αυτών, εμφανίζει ρετινοβλάστωμα αμφοτερόπλευρα. Τέλος, η κληρονομική μορφή του ρετινοβλαστώματος μπορεί να συσχετίζεται με την εμφάνιση πρωτόγονου νευροεκτοδερμικού όγκου του εγκεφάλου, που αναφέρεται συχνά ως τριμερές ρετινοβλάστωμα (Subha, 2008).

Πιο συγκεκριμένα, το RB1 γονίδιο ή γονίδιο του ρετινοβλαστώματος, είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο και ήταν το πρώτο ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ανακαλύφθηκε. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q14 και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου, στη ρύθμιση της απόπτωσης και στην πρόληψη της ανεξέλεγκτης κυτταρικής ανάπτυξης. Πάνω από 1000 διαφορετικές μεταλλάξεις του RB1 γονιδίου έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ρετινοβλαστώματος συμπεριλαμβανομένων παρανοηματικών μεταλλάξεων, μεταλλάξεων πλαισίου ανάγνωσης, μικρο- και μακροελλείψεων και μεταλλάξεων που οδηγούν σε μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου (Dimaras and Corson, 2019).

Αναλυτικότερα, το γονίδιο RB1 παράγει την πρωτεΐνη pRB. Η έκφραση της pRB είναι σταθερή στον πυρήνα του κυττάρου, ωστόσο τα επίπεδα φωσφορυλίωσής της κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου μεταβάλλονται. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η



μετάβαση από τη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου στη φάση S, τη φάση της σύνθεσης του DNA, μόνο όταν πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Η pRB φωσφορυλιώνεται από τις κινάσες CDK4,CDK6 και CDK2 και η φωσφορυλίωσή της οδηγεί σε απενεργοποίηση της πρωτεΐνης και ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων E2F (εικόνα 3.1). Οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για γονίδια αντιγραφής και επιδιόρθωσης του DNA. Συνεπώς, η απώλεια λειτουργίας του γονιδίου RB1 αφαιρεί το σημείο ελέγχου που παρέχει η πρωτεΐνη στον κυτταρικό κύκλο. Ως αποτέλεσμα, τα κύτταρα μπορούν να συνεχίσουν να διαιρούνται και να πολλαπλασιάζονται ακόμη και όταν οι συνθήκες δεν είναι ευνοϊκές για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Αυτή η ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση συμβάλει στην ανάπτυξη καρκίνου (Soliman et al., 2017).



Εικόνα 3.1: Φωσφορυλίωση pRB και ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα E2F (Meisenberg G. and Simmons W., 2012)

Αναφορικά με το ρόλο του γονιδίου MYCN, αυτός δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Πρόκειται για ογκογονίδιο το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MYCN, γνωστή και ως N-Myc, που είναι μεταγραφικός παράγοντας. Έχει αποδειχθεί ότι στις βασικές λειτουργίες του MYCN περιλαμβάνονται η ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού, η κυτταρική διαφοροποίηση και η ρύθμιση της απόπτωσης. Παίζει, επιπλέον, σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου. Η υπερέκφραση του γονιδίου έχει συσχετιστεί με διάφορους καρκίνους, ιδίως του νευροβλαστώματος, το οποίο θα αναλυθεί μετέπειτα στην εργασία, και συνδέεται με πιο επιθετικές μορφές και κακή πρόγνωση. Ενώ ο MYCN δεν αποτελεί ο ίδιος πρωταρχικό παράγοντα του ρετινοβλαστώματος, μελέτες έχουν δείξει αλληλεπιδράσεις μεταξύ του MYCN και του γονιδίου RB1 στο πολύπλοκο μοριακό τοπίο της ανάπτυξης του παιδιατρικού καρκίνου (Zugbi et al., 2020).



Η κατανόηση της γενετικής βάσης του ρετινοβλαστώματος έχει οδηγήσει σε σημαντικές προόδους στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία της νόσου. Η γενετική διάγνωση, που περιλαμβάνει την ανίχνευση μεταλλάξεων στο RB1, επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ η προληπτική παρακολούθηση και οι τακτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις βοηθούν στην έγκαιρη αντιμετώπιση των όγκων (Tabori et al., 2017). Επιπλέον, η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών, που βασίζονται στις συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις των ασθενών, έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση και την ποιότητα ζωής των παιδιών με ρετινοβλάστωμα.

3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ρετινοβλαστώματος ποικίλλουν και συχνά εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η λευκοκορία (εικόνα 3.2), γνωστή και ως "λευκή κόρη", που παρατηρείται όταν η κόρη του ματιού εμφανίζεται λευκή αντί για μαύρη λόγω της αντανάκλασης του φωτός από τον όγκο. Η λευκοκορία είναι συχνά το πρώτο σημάδι που παρατηρούν οι γονείς ή οι παιδίατροι και είναι χαρακτηριστικό του προχωρημένου ρετινοβλαστώματος (Chintagumpala et al, 2007).



Εικόνα 3.2: Λευκοκορία δεξιού οφθαλμού (Ophthalmology Breaking News, 2023)

Ένα άλλο σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό είναι ο στραβισμός, ο οποίος εμφανίζεται όταν τα μάτια δεν ευθυγραμμίζονται σωστά. Ο στραβισμός στο ρετινοβλάστωμα μπορεί να προκύψει λόγω της απώλειας όρασης στο προσβεβλημένο μάτι, που οδηγεί σε διαταραχή της κανονικής λειτουργίας των μυών του οφθαλμού. Άλλα λιγότερο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν την ερυθρότητα και τον ερεθισμό του ματιού, την απώλεια της όρασης και την προεξοχή του βολβού του ματιού (proptosis), ιδιαίτερα σε περιπτώσεις προχωρημένου ρετινοβλαστώματος (Shields & Shields, 2010).

Το ρετινοβλάστωμα μπορεί να εμφανιστεί είτε σε ένα είτε και στα δύο μάτια (μονοφθαλμικό ή διφθαλμικό), με τη διφθαλμική μορφή να συνδέεται πιο συχνά με κληρονομική μετάλλαξη του γονιδίου RB1. Στις περιπτώσεις που ο όγκος εντοπίζεται σε πρώιμο στάδιο και περιορίζεται στον αμφιβληστροειδή, η πρόγνωση είναι γενικά καλή, με τη δυνατότητα διατήρησης της όρασης και του ματιού. Ωστόσο, όταν ο όγκος εξαπλωθεί πέρα από τον αμφιβληστροειδή, η θεραπεία γίνεται πιο περίπλοκη και η πρόγνωση επιδεινώνεται (Chantada et al., 2019).

Η διάγνωση του ρετινοβλαστώματος συχνά βασίζεται στα κλινικά ευρήματα και στη βυθοσκόπηση (εικόνα 3.3). Επιβεβαιώνεται μέσω απεικονιστικών μεθόδων, όπως η υπερηχογραφία οφθαλμού και η μαγνητική τομογραφία (MRI), που επιτρέπουν τον ακριβή προσδιορισμό της έκτασης του όγκου και την αξιολόγηση πιθανής εξάπλωσης (Shields & Shields, 2010). Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπεία είναι κρίσιμες για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με ρετινοβλάστωμα.



Εικόνα 3.3: Όψη του οφθαλμικού βυθού σε ασθενή με ρετινοβλάστωμα (Vall d'Hebron Hospital, 2022)

3.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του ρετινοβλαστώματος βασίζεται σε ένα συνδυασμό κλινικών εκδηλώσεων και απεικονιστικών μεθόδων, που επιτρέπουν την επιβεβαίωση της παρουσίας του όγκου και την εκτίμηση της έκτασής του. Το πρώτο βήμα στη διαγνωστική διαδικασία είναι η προσεκτική κλινική εξέταση του ματιού από έναν εξειδικευμένο οφθαλμίατρο. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, η λευκοκορία, η οποία είναι χαρακτηριστική για το ρετινοβλάστωμα, μπορεί να ανιχνευθεί με τη βοήθεια του οφθαλμοσκοπίου. Η παρουσία στραβισμού ή άλλων ανωμαλιών στην όραση μπορεί επίσης να υποδηλώνει την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση (Abramson et al., 2015).

Απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η υπερηχογραφία, χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την αξιολόγηση της έκτασης του όγκου. Η υπερηχογραφία του οφθαλμού παρέχει πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος, το σχήμα και την εσωτερική δομή του όγκου, ενώ η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι χρήσιμη για την ανίχνευση της εξάπλωσης του όγκου εκτός του ματιού, καθώς και για την εκτίμηση πιθανών μεταστάσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Shields & Shields, 2010). Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να απαιτηθεί η χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) για την ανίχνευση ασβεστοποιήσεων εντός του όγκου, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές του ρετινοβλαστώματος (Chintagumpala et al., 2007).

Η γενετική διάγνωση αποτελεί επίσης σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση του ρετινοβλαστώματος, ιδιαίτερα για τον εντοπισμό της κληρονομικής μορφής της νόσου. Η ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο RB1 μέσω γενετικής ανάλυσης μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση και να καθορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης ρετινοβλαστώματος σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τον έλεγχο των νεογνών σε οικογένειες με ιστορικό της νόσου (Shields & Shields, 2010).



Τέλος, η διαφοροδιάγνωση του ρετινοβλαστώματος περιλαμβάνει την απόκλιση από άλλες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα, όπως ο συγγενής καταρράκτης, οι λοιμώξεις του ματιού και άλλοι οφθαλμικοί όγκοι. Η έγκαιρη και ακριβής διάγνωση είναι κρίσιμη για την επιτυχή αντιμετώπιση της νόσου και τη διατήρηση της όρασης του ασθενούς (Nelson et al, 2019).

3.4 Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση για το ρετινοβλάστωμα, είναι πολύπλευρη και εξατομικευμένη, ανάλογα με τη φάση της νόσου, την παρουσία μεταστάσεων και άλλους παράγοντες. Οι κύριες θεραπευτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και τοπικές θεραπείες.

Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά ως πρώτη γραμμή θεραπείας για να συρρικνώσει τον όγκο, επιτρέποντας τη χρήση άλλων τοπικών θεραπειών ή τη διατήρηση του ματιού. Η ενδοαρτηριακή και η ενδοϋαλοειδική χημειοθεραπεία, ειδικότερα, έχουν δείξει μεγάλη επιτυχία στη μείωση του όγκου και την ελαχιστοποίηση των συστηματικών παρενεργειών, παρέχοντας στοχευμένη θεραπεία απευθείας στον όγκο (Dimaras et al., 2015).

Η χειρουργική επέμβαση παραμένει μια βασική θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις προχωρημένου ρετινοβλαστώματος ή όταν άλλες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές. Ο ενουκλεασμός, δηλαδή η χειρουργική αφαίρεση του οφθαλμού, είναι η θεραπεία εκλογής όταν ο όγκος είναι μεγάλος ή υπάρχει κίνδυνος εξάπλωσης της νόσου στον εγκέφαλο ή υπάρχει κίνδυνος μεταστάσεων. Αν και η διαδικασία αυτή είναι δραστηκή, προσφέρει την καλύτερη πιθανότητα για τη διάσωση της ζωής του παιδιού, ειδικά όταν η νόσος δεν μπορεί να ελεγχθεί με συντηρητικές μεθόδους (Dimaras et al., 2015).

Η ακτινοθεραπεία, αν και δεν χρησιμοποιείται πλέον τόσο συχνά λόγω των μακροχρόνιων παρενεργειών της, παραμένει σημαντική για τη διαχείριση του ρετινοβλαστώματος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει. Η βραχυθεραπεία, που περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός ραδιενεργού πλακιδίου κοντά στον όγκο, επιτρέπει τη χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας απευθείας στον όγκο με ελάχιστη βλάβη στους γύρω ιστούς. Αυτή η μέθοδος είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για μικρούς έως μεσαίους όγκους και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων (Finger et al., 2016).



Οι τοπικές θεραπείες, όπως η κρυοθεραπεία (με ειδικά αέρια αργού ή αζώτου) και η θερμοθεραπεία (με χρήση υπέρυθρης ακτινοβολίας), προσφέρουν λιγότερο επιθετικές επιλογές θεραπείας για μικρότερους όγκους και χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της νόσου. Αυτές οι τεχνικές στοχεύουν τον όγκο άμεσα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για τη διατήρηση της όρασης όταν ο όγκος βρίσκεται σε προσβάσιμες θέσεις (Shields et al., 2013).

Η συνεχής πρόοδος στην τεχνολογία και η ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών συνεχίζουν να βελτιώνουν τις προοπτικές για παιδιά με ρετινοβλάστωμα, προσφέροντας περισσότερες επιλογές για τη διαχείριση αυτής της πολύπλοκης ασθένειας.



4 Νεφροβλάστωμα

4.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Το νεφροβλάστωμα, επίσης γνωστό ως όγκος του Wilms, είναι ένας από τους πιο συχνούς νεφρικούς καρκίνους στα παιδιά. Εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε ετών και αντιπροσωπεύει περίπου το 6% όλων των παιδιατρικών καρκίνων. Είναι ένας εμβρυϊκός όγκος, που προέρχεται από τα νεφρικά βλαστοκύτταρα που κανονικά θα σχημάτιζαν τον νεφρό. Ένα από τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του νεφροβλαστώματος είναι η παρουσία μιας ανώδυνης μάζας στην κοιλιακή χώρα, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις εντοπίζεται τυχαία από τους γονείς ή κατά τη διάρκεια ιατρικής εξέτασης (Nelson et al, 2019).

Η γενετική βάση του νεφροβλαστώματος είναι ποικίλη και περιλαμβάνει μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια που είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των νεφρικών κυττάρων. Οι πιο συχνές γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο WT1 (Wilm's Tumor 1), το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νεφρών και των γεννητικών οργάνων κατά την εμβρυϊκή ζωή. Η απώλεια ή η ανωμαλία της λειτουργίας του WT1 οδηγεί σε δυσπλασίες των νεφρών και στην ανάπτυξη όγκων (Huff, 2011).

Πιο συγκεκριμένα, το WT1 δρα ως μεταγραφικός ρυθμιστής, Ένα από τα γονίδια που ρυθμίζει το WT1 είναι το GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor), το οποίο είναι ιδιαίτερα γνωστό για τη δράση του στα κύτταρα του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, αλλά έχει επίσης ρόλο στην ανάπτυξη των νεφρών και άλλων ιστών. Η πρωτεΐνη που εκφράζεται από το γονίδιο WT1 συμμετέχει, επίσης, στον έλεγχο της κυτταρικής αναπαραγωγής καταστέλλοντας τη δραστηριότητα ογκογονιδίων όπως το MYC και το BCL-2, τα οποία εμπλέκονται στην ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και απόπτωση. Τέλος, το WT1 γονίδιο, αλληλεπιδρά με διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως το TGF- β και το Wnt. Τα μονοπάτια αυτά παίζουν ρόλο στη μορφογένεση του νεφρού και της καρδιάς, και η δυσλειτουργία τους σχετίζεται με κακοήθειες και συγγενείς ανωμαλίες (Huff, 2011).

Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, το WT1 είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη των προνεφρών και στη διαφοροποίηση και τη διατήρηση του μεσόνεφρου, που είναι κρίσιμο για την ανάπτυξη των ουρογεννητικών δομών (Huff, 2011).

Εκτός από τις μεταλλάξεις στο WT1, το νεφροβλάστωμα μπορεί επίσης να σχετίζεται με άλλες γενετικές καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, το



σύνδρομο Denys-Drash, τα σύνδρομα Perlman και Bohring-Opitz. Αυτές οι καταστάσεις αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφροβλαστώματος (Nelson et al, 2019).

Η κατανόηση της γενετικής βάσης του νεφροβλαστώματος είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών και για τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών. Η γενετική διάγνωση μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των παιδιών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο και να επιτρέψει την έγκαιρη παρέμβαση.

4.1.1 Οικογενές Νεφροβλάστωμα

Το οικογενές νεφροβλάστωμα είναι μια σπάνια μορφή του όγκου του Wilms που εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ορισμένες οικογένειες και οφείλεται σε κληρονομούμενες μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των νεφρών. Ένα από τα βασικά γονίδια, όπως έχει προαναφερθεί, είναι το WT1, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p13 και ακολουθεί ένα αυτοσωμικό επικρατές μοτίβο κληρονομικότητας με ατελή διεισδυτικότητα (Nelson et al, 2019).

Εκτός από το WT1, και άλλα γονίδια όπως το WT2 (Wilm's Tumor 2) και το TP53 (που σχετίζεται με το σύνδρομο Li-Fraumeni) έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη του οικογενούς νεφροβλαστώματος. Μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 11p είναι χαρακτηριστικό των περισσότερων περιπτώσεων οικογενούς νεφροβλαστώματος, υποδεικνύοντας την κεντρική σημασία του χρωμοσωμικού αυτού τμήματος στη νόσο (Huff, 2011).

Σε περιπτώσεις οικογενούς νεφροβλαστώματος, τα μέλη της οικογένειας που φέρουν την μετάλλαξη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και για αυτό συνιστάται συχνά προληπτικός έλεγχος, όπως υπερηχογράφημα κοιλιάς. Οι ασθενείς με κληρονομικές μορφές της νόσου μπορεί να έχουν όγκους σε δύο νεφρούς (διμερείς όγκοι) και σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τις σποραδικές περιπτώσεις (Rivera & Haber, 2005).

4.1.2 Σύνδρομο Beckwith – Wiedemann

Το Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann (BWS) είναι μία συγγενής διαταραχή υπερανάπτυξης που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του νεφροβλαστώματος. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου εκτιμάται σε περίπου 1 στα 13.700 γεννήσεις, και χαρακτηρίζεται από διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, όπως μακρογλωσσία, μακροσωμία, ομφαλοκήλη ή γαστροσχισση (συγγενείς κοιλιακές ανωμαλίες), νεογνική υπογλυκαιμία, λόγω



αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης, και νεοπλασίες όπως νεφροβλάστωμα και ηπατοβλάστωμα (Weksberg et al., 2010).

Η γενετική βάση του συνδρόμου Beckwith-Wiedemann περιλαμβάνει ανωμαλίες στην περιοχή 11p15 του χρωμοσώματος, όπου βρίσκονται γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανάπτυξης, όπως το IGF2 και το H19. Διαταραχές στην έκφραση αυτών των γονιδίων, μπορεί να προκύψουν είτε από κληρονομούμενες μεταλλάξεις, είτε από επιγενετικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εμβρύου. και οδηγούν σε υπερέκφραση του IGF2 (προωθώντας την ανάπτυξη) και σιγή του H19 (καταστολέας όγκων) (Mussa et al., 2016).

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στην παρουσία κλινικών χαρακτηριστικών, τα οποία ενισχύονται από γενετικές εξετάσεις. Η παρακολούθηση των ασθενών με BWS περιλαμβάνει τακτικό έλεγχο για καρκίνους με υπερηχογραφήματα κοιλίας και μέτρηση επιπέδων α-φетоπρωτεΐνης (AFP) για τον εντοπισμό πιθανών όγκων, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, όπου ο κίνδυνος νεοπλασιών είναι υψηλότερος (Weksberg et al., 2010).

4.1.3 Σύνδρομο WAGR και Σύνδρομο Denys Drash

Το Σύνδρομο WAGR χαρακτηρίζεται από διαγραφή στο χρωμόσωμα 11p13, το οποίο περιλαμβάνει τα γονίδια WT1 και PAX6. Το ακρωνύμιο WAGR αναφέρεται σε τέσσερις βασικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου:

- Wilms tumor (νεφροβλάστωμα)
- Aniridia (έλλειψη ίριδας)
- Genitourinary anomalies (γεννητικές και ουρολογικές ανωμαλίες)
- Retardation (νοητική καθυστέρηση)

Περίπου το 50% των ατόμων με σύνδρομο WAGR αναπτύσσουν νεφροβλάστωμα λόγω της απώλειας του γονιδίου WT1 (Huff, 2011). Ενώ η απώλεια του γονιδίου PAX6 οδηγεί σε ανωμαλίες στην ανάπτυξη της ίριδας, προκαλώντας μερική ή πλήρη έλλειψη της ίριδας (aniridia) και σοβαρά προβλήματα όρασης (Grønsvold et al., 2007).

Το Σύνδρομο Denys-Drash (DDS) είναι μια σοβαρή γενετική διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο WT1. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε νεφρική ανεπάρκεια, διαταραχές φύλου και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφροβλαστώματος. Τα άτομα με DDS εμφανίζουν πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια,



συνήθως λόγω ανάπτυξης σπειραματοσκλήρυνσης. Χωρίς θεραπεία, τα παιδιά αναπτύσσουν νεφρική ανεπάρκεια στα πρώτα χρόνια της ζωής τους (Springer, 2021).

Το σύνδρομο Denys-Drash κληρονομείται με αυτόσωμο επικρατή τρόπο, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις είναι σποραδικές. Η διάγνωση βασίζεται σε γενετική ανάλυση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο WT1, ενώ η θεραπεία περιλαμβάνει μεταμόσχευση νεφρού για την αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας και παρακολούθηση για την εμφάνιση όγκων (Springer, 2021).

4.1.4 Σύνδρομο Perlman και Σύνδρομο Bphring – Opitz

Το Σύνδρομο Perlman είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από υπερανάπτυξη. Τα παιδιά με το Σύνδρομο Perlman συχνά παρουσιάζουν μακροσωμία, υπερανδρογονισμό και δυσμορφίες προσώπου, δυσπλασίες στα νεφρά και το ουροποιητικό σύστημα, καθώς και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Το γονίδιο DIS3L2 στο χρωμόσωμα 2 έχει συνδεθεί με το σύνδρομο αυτό, καθώς οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο οδηγούν σε διαταραχές στην κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση (Astuti et al., 2012).

Όπως και με άλλα σύνδρομα υπερανάπτυξης το σύνδρομο Perlman αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη κακοηθειών, ιδιαίτερα του νεφροβλαστώματος. Αυτός ο κίνδυνος απαιτεί τακτικό έλεγχο με απεικονιστικές εξετάσεις (Davidson et al, 2009).

Το Σύνδρομο Bohring-Opitz (BOS) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σοβαρά αναπτυξιακά προβλήματα, σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες και ειδικές δυσμορφίες του προσώπου όπως προεξέχον μέτωπο και υπερτελορισμό. Τα παιδιά με αυτό το σύνδρομο μπορεί επίσης να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νεφροβλαστώματος, αν και η συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου και του νεφροβλαστώματος δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η διαταραχή προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο ASXL1, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20q11.1. Ο τρόπος κληρονομικότητας του συνδρόμου είναι συνήθως αυτοσωμικός επικρατής, αλλά οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε νέες, σποραδικές μεταλλάξεις (Hoischen et al., 2011).

4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Το νεφροβλάστωμα συχνά παρουσιάζεται ως μια μονόπλευρη, μάζα στην κοιλιακή χώρα, η οποία μπορεί να ανακαλυφθεί τυχαία κατά τη διάρκεια φυσικής εξέτασης ή υπερηχογραφίας. Καθώς ο όγκος μεγαλώνει, μπορεί να προκαλέσει κοιλιακό πόνο ή



ευαισθησία. Ο πόνος αυτός μπορεί να είναι διαλείπων ή συνεχής, συχνά συνοδευόμενος από αίσθημα γενικής δυσφορίας (Nelson et al, 2019).

Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η αιματουρία, η παρουσία δηλαδή αίματος στα ούρα, η οποία εμφανίζεται σε περίπου 25% των περιπτώσεων. Η αιματουρία μπορεί να είναι μικροσκοπική ή μακροσκοπική, ανάλογα με την έκταση της βλάβης (Huff, 2011).

Μια από τις σημαντικές επιπλοκές του νεφροβλαστώματος είναι η αρτηριακή υπέρταση. Αυτή προκαλείται λόγω της πίεσης που ασκείται στα νεφρικά αγγεία από τον όγκο. Η υπέρταση είναι ένα σύμπτωμα που μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη νεφροβλαστώματος, ακόμη και αν δεν είναι εμφανής κάποια κοιλιακή μάζα (Green et al., 2001).

Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια βάρους, μειωμένη όρεξη και γενική κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα υποδηλώνουν ότι η ασθένεια έχει αρχίσει να επηρεάζει γενικότερα την υγεία του παιδιού και συνήθως συνοδεύονται και από πυρετό (Vujanić et al., 2019).

4.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του νεφροβλαστώματος βασίζεται σε έναν συνδυασμό κλινικών ευρημάτων και απεικονιστικών μεθόδων. Συχνά, η αρχική υποψία προκύπτει από την ανίχνευση μιας ανώδυνης κοιλιακής μάζας κατά τη διάρκεια φυσικής εξέτασης (Nelson et al, 2019).

Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι κρίσιμες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την αξιολόγηση της έκτασης του όγκου. Η υπερηχογραφία χρησιμοποιείται ευρέως ως η αρχική απεικονιστική τεχνική, καθώς επιτρέπει την ταχεία και μη επεμβατική ανίχνευση της μάζας. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT) (εικόνα 4.1) μπορούν να παρέχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την ανατομία του όγκου, τη θέση του και την πιθανή επέκτασή του σε παρακείμενες δομές (Nelson et al, 2019).



Εικόνα 4.1: CT ασθενούς με νεφροβλάστωμα (Gaillard et al., 2023)



Επιπλέον, η γενετική διάγνωση έχει αποκτήσει αυξανόμενη σημασία στον προσδιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης νεφροβλαστώματος, ιδιαίτερα σε παιδιά με συγγενή σύνδρομα όπως το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann και το σύνδρομο Denys-Drash. Η ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών που σχετίζονται με αυτά τα σύνδρομα μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και στην παρακολούθηση των παιδιών υψηλού κινδύνου (Huff, 2011).

4.4 Θεραπεία

Η θεραπεία του νεφροβλαστώματος, βασίζεται σε μια πολυδιάστατη προσέγγιση που περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ακτινοθεραπεία. Ο στόχος της θεραπείας είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου, η πρόληψη της εξάπλωσης και η διατήρηση της λειτουργικότητας των υπόλοιπων νεφρικών ιστών.

Κύριος παράγοντας για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι η σταδιοποίηση της νόσου. Η σταδιοποίηση του νεφροβλαστώματος γίνεται με βάση το σύστημα σταδιοποίησης του National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) και γίνεται ως εξής:

- **Στάδιο I:** Ο όγκος είναι περιορισμένος στον νεφρό και μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως με τη χειρουργική επέμβαση. Δεν υπάρχει διήθηση των λεμφαδένων ή των αγγείων.
- **Στάδιο II:** Ο όγκος έχει επεκταθεί πέρα από το νεφρό, είτε σε γειτονικούς ιστούς είτε σε λεμφαγγεία, αλλά μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως χειρουργικά. Υπάρχει διήθηση σε γειτονικά αγγεία ή στους γειτονικούς ιστούς, αλλά τα όρια εκτομής είναι καθαρά.
- **Στάδιο III:** Υπάρχει υπολειμματική νόσος μετά τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει προσβολή των λεμφαδένων ή ανεπαρκή χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Ο όγκος έχει προσβάλει την περιτοναϊκή κοιλότητα.
- **Στάδιο IV:** Ο όγκος έχει μετασταθεί σε απομακρυσμένα όργανα, όπως οι πνεύμονες, το ήπαρ, τα οστά ή ο εγκέφαλος.
- **Στάδιο V:** Υπάρχουν διμερείς όγκοι στους δύο νεφρούς κατά τη διάγνωση.

Τα στάδια I και II έχουν εξαιρετικά υψηλά ποσοστά επιβίωσης, ενώ τα πιο προχωρημένα στάδια (III και IV) απαιτούν εντατικότερη θεραπεία και έχουν χειρότερη πρόγνωση (Green et al., 2001).

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τα περισσότερα παιδιά με νεφροβλάστωμα. Η νεφρεκτομή, δηλαδή η αφαίρεση του προσβεβλημένου



νεφρού, είναι η πιο κοινή χειρουργική προσέγγιση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν ο όγκος έχει περιορισμένη επέκταση, μπορεί να επιδιωχθεί η μερική νεφρεκτομή για τη διατήρηση του υγιούς νεφρικού ιστού. Στόχος της επέμβασης είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου μαζί με τον νεφρό, ενώ εξετάζονται επίσης οι γειτονικοί λεμφαδένες για τυχόν εξάπλωση του καρκίνου. Σε περιπτώσεις όπου ο όγκος είναι διμερής, η χειρουργική προσέγγιση γίνεται με σκοπό τη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερου λειτουργικού νεφρικού ιστού για να μειωθεί η ανάγκη για μελλοντική αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού (Davidoff, 2009).

Η χημειοθεραπεία είναι βασικό στοιχείο στη θεραπεία του νεφροβλαστώματος και εφαρμόζεται είτε πριν είτε μετά τη χειρουργική επέμβαση. Τα πιο κοινά χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η βινκριστίνη, η δοξορουβικίνη και η ακτινομυκίνη-D. Η επιλογή των φαρμάκων και η διάρκεια της θεραπείας εξαρτώνται από την έκταση του όγκου, την ιστολογία του και τη σταδιοποίηση της νόσου. Για πιο προχωρημένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται πιο επιθετικά πρωτόκολλα χημειοθεραπείας για να ελεγχθεί η νόσος και να αποτραπεί η μετάσταση (Green et al., 2001).

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως για ασθενείς με προχωρημένη νόσο (στάδιο III ή IV) ή για εκείνους με δυσμενής ιστολοπαθολογίας όγκους, καθώς βοηθά στην αντιμετώπιση των υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε περιπτώσεις με μεταστάσεις στους πνεύμονες ή το ήπαρ, μπορεί να εφαρμοστεί ακτινοθεραπεία για να στοχεύσει τα καρκινικά κύτταρα στις περιοχές αυτές (Green et al., 2001). Η χρήση της, ωστόσο, έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια καθώς έχει πολλές μακροχρόνιες παρενέργειες, όπως η ανάπτυξη δευτερογενών όγκων και η βλάβη στους ιστούς, ειδικά σε παιδιά που βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης (Nelson et al, 2019).

Σε περιπτώσεις όπου το νεφροβλάστωμα προκαλεί πλήρη νεφρική ανεπάρκεια, η μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να είναι η μόνη λύση για να αποκατασταθεί η νεφρική λειτουργία. Αυτό συμβαίνει συχνά σε παιδιά με διμερείς όγκους ή σε εκείνα που έχουν χάσει και τους δύο νεφρούς λόγω της χειρουργικής θεραπείας (Huff, 2011).

Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, τα παιδιά πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικούς ελέγχους για να διαπιστωθεί αν υπάρχει υποτροπή της νόσου. Οι έλεγχοι περιλαμβάνουν απεικονιστικές εξετάσεις και εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρών και την ανίχνευση τυχόν μεταστάσεων (Vujanić et al., 2019).

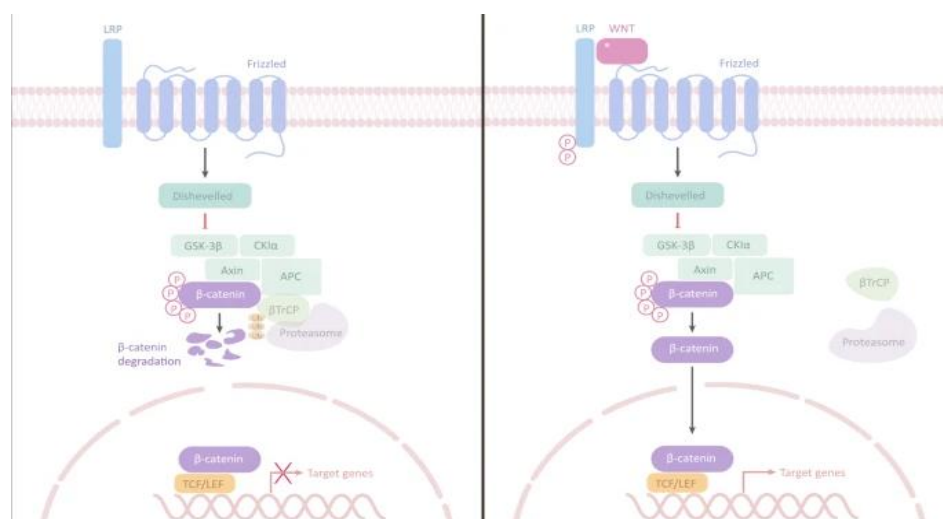
5 Γενετική προδιάθεση για καρκίνο του Γαστρεντερικού συστήματος

5.1 Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση

5.1.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Η Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP) είναι μια κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη εκατοντάδων έως χιλιάδων αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο και το ορθό. Αυτοί οι πολύποδες, αν αφεθούν χωρίς θεραπεία, οδηγούν σχεδόν πάντα σε καρκίνο του παχέος εντέρου μέχρι την ηλικία των 40-50 ετών. Η FAP προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο APC (Adenomatous Polyposis Coli), το οποίο λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Το γονίδιο APC εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q21-22 (Groen et al., 2020).

Ο ρόλος του APC γονιδίου είναι να ρυθμίζει τη φυσιολογική ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων στο εντερικό επιθήλιο μέσω της αλληλεπίδρασής του με το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο APC δεσμεύει την β-κατενίνη, μια πρωτεΐνη που προάγει την κυτταρική ανάπτυξη, και την οδηγεί στην αποδόμηση, εμποδίζοντας έτσι την υπερβολική κυτταρική διαίρεση. Όταν το APC γονίδιο έχει υποστεί μετάλλαξη, η πρωτεΐνη APC δεν μπορεί να εκτελέσει αυτήν τη λειτουργία. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση της β-κατενίνης (εικόνα 5.1) στον πυρήνα των κυττάρων, όπου ενεργοποιεί γονίδια που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εμποδίζουν την απόπτωση. Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα κύτταρα που σχηματίζουν πολύποδες στο παχύ έντερο και το ορθό (Groen et al., 2020).



Εικόνα 5.1: Δέσμευση της β-κατενίνης από το πρωτεϊνικό σύμπλοκο (Liu et al., 2022)



5.1.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της FAP περιλαμβάνουν την ανάπτυξη πολυάριθμων αδενωματωδών πολυπόδων στο παχύ έντερο (εικόνα 5.2) και το ορθό. Οι πολύποδες συνήθως εμφανίζονται στην εφηβική ηλικία και αυξάνονται σε αριθμό με την πάροδο του χρόνου. Τα συμπτώματα που προκαλούνται από τους πολύποδες περιλαμβάνουν αιμορραγία από το ορθό, διαρροϊκές κενώσεις και κοιλιακό άλγος. Αυτά τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται στα προχωρημένα στάδια της ανάπτυξης των πολυπόδων. Οι πολύποδες είναι καλοήθεις, αλλά σχεδόν πάντα εξελίσσονται σε καρκίνο του παχέος εντέρου αν δεν αφαιρεθούν (Groen et al., 2020).



Εικόνα 5.2: Πολλαπλοί πολύποδες παχέος εντέρου (Gastrointestinal Atlas, 2022)

Εκτός από τους πολύποδες, οι ασθενείς με FAP μπορεί να εμφανίσουν και εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως οστεώματα, δερματικές κύστες, και συγγενείς υπερτροφικές αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς. Η νόσος συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άλλων τύπων καρκίνου, όπως του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του παγκρέατος, και του θυρεοειδούς (Jasperson et al., 2017).

5.1.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της FAP βασίζεται στον ενδοσκοπικό έλεγχο για τον εντοπισμό πολυπόδων και τη γενετική ανάλυση για την ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο APC. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό FAP συνιστάται να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση σε τακτικά χρονικά διαστήματα, από την εφηβική ηλικία και έπειτα, για την έγκαιρη ανίχνευση των πολυπόδων και πρόληψη της εξέλιξης τους καρκίνο του παχέος εντέρου. Με την κολονοσκόπηση δύναται, επιπλέον, η δυνατότητα αφαίρεσης των πολυπόδων και η διενέργεια βιοψίας (Groen et al., 2020).

Για την ανίχνευση των εξωεντερικών εκδηλώσεων της FAP, χρησιμοποιούνται απεικονιστικές εξετάσεις όπως η αξονική τομογραφία ή η μαγνητική τομογραφία (Kinzler & Vogelstein, 2016).

Η προγεννητική διάγνωση και ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος είναι επίσης διαθέσιμα για οικογένειες με γνωστή μετάλλαξη στο γονίδιο APC (Jasperson et al., 2017).



5.1.4 Θεραπεία

Η κύρια θεραπευτική προσέγγιση για την Οικογενή Αδενωματώδη Πολυποδίαση επικεντρώνεται στην πρόληψη της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η προφυλακτική κολεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής για την FAP, με στόχο την απομάκρυνση του παχέος εντέρου πριν οι πολύποδες εξελιχθούν σε καρκίνο. Η χειρουργική επέμβαση συνήθως εκτελείται σε νεαρή ηλικία, όταν αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτοι πολύποδες (Groen et al., 2020).

Χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η σελεκοξίμπη, έχει δείξει ότι μπορεί να μειώσει τον αριθμό των πολυπόδων, αλλά δεν αντικαθιστά τη χειρουργική θεραπεία (Jasperson et al., 2017).

Δεν υπάρχει εγκεκριμένη γονιδιακή θεραπεία για την FAP. Η βασική πρόκληση είναι η επιδιόρθωση της μετάλλαξης στο γονίδιο APC. Τελευταία, μελετάται η δυνατότητα χρήσης CRISPR-Cas9 για τη διόρθωση των μεταλλάξεων στο APC γονίδιο, ωστόσο, οι κλινικές εφαρμογές αυτού του εργαλείου είναι ακόμη σε πρώιμα στάδια (Groen et al., 2020).

5.2 Σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης

5.2.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Το Σύνδρομο Νεανικής Πολυποδίασης (JPS) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αδενωματωδών πολυπόδων στο γαστρεντερικό σύστημα, ιδίως στο στομάχι, το λεπτό έντερο, και το παχύ έντερο. Το JPS κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (Nelson et al., 2019).

Για το σύνδρομο αυτό έχουν ενοχοποιηθεί διάφορα γονίδια. Προκαλείται συνήθως από μεταλλάξεις στα γονίδια SMAD4, BMPR1A και ENG. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο SMAD4 και το γονίδιο BMPR1A συμμετέχουν στο μονοπάτι TGF-β (Transforming Growth Factor-beta), το οποίο ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και την απόπτωση. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό οδηγούν σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κυττάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα και την ανάπτυξη πολυπόδων. Το SMAD4 είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο στο JPS, και οι ασθενείς με μεταλλάξεις σε αυτό έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εξωεντερικών εκδηλώσεων, όπως αγγειακές ανωμαλίες και πνευμονικές αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες (εικόνα 5.3), καθότι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο, σχετίζονται και με την εμφάνιση κληρονομικής αιμορραγικής τηλεγγειεκτασίας (HHT) (Howe et al., 2001).



Εικόνα 5.3: Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία σε ασθενή με JPS και HHT (Iyer et al, 2010)

Το γονίδιο ENG, το οποίο είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη των αγγείων και την αγγειογένεση, σχετίζεται επίσης με την JPS, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις. Οι μεταλλάξεις στο ENG μπορεί να προκαλέσουν αγγειοδυσπλασίες, οι οποίες εμφανίζονται σε συνδυασμό με τους πολύποδες στο γαστρεντερικό σύστημα (Calva-Cerqueira et al., 2009).

5.2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι πολύποδες στο JPS εμφανίζονται συνήθως σε παιδιά ή νέους ενήλικες και είναι καλοήθεις, αλλά έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν συμπτώματα και να εξελιχθούν σε καρκίνο (Calva-Cerqueira et al., 2009).

Ένα από τα πιο κοινά συμπτώματα είναι η αιμορραγία από το ορθό ή άλλα μέρη του πεπτικού σωλήνα. Αυτή η αιμορραγία μπορεί να προκαλέσει χρόνια απώλεια αίματος, η οποία οδηγεί σε αναιμία, σιδηροπενικού τύπου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι μεγάλοι ή πολλαπλοί πολύποδες προκαλούν εντερική απόφραξη. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα ή αποφρακτικό ειλεό. (Howe et al., 2001).

Στις εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου, περιλαμβάνονται αγγειακές ανωμαλίες σε διάφορους ιστούς και όργανα όπως αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες στους πνεύμονες (Calva-Cerqueira et al., 2009).

5.2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του JPS βασίζεται στην ενδοσκοπική ανίχνευση πολυπόδων και στη γενετική εξέταση για μεταλλάξεις στα γονίδια BMPR1A ή SMAD4. Η παρουσία περισσότερων από πέντε πολύποδων στο παχύ έντερο ή η ύπαρξη πολυπόδων σε άλλες περιοχές του γαστρεντερικού συστήματος, σε συνδυασμό με το οικογενειακό



ιστορικό, μπορεί να υποδείξει την ύπαρξη JPS. Η γενετική διάγνωση είναι σημαντική για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον προσδιορισμό των ασθενών που κινδυνεύουν περισσότερο (Calva-Cerqueira et al., 2009).

5.2.4 Θεραπεία

Η θεραπεία για το JPS περιλαμβάνει την τακτική παρακολούθηση με ενδοσκόπηση. Με την κολονοσκόπηση και τη γαστροσκόπηση, οι πολύποδες ανιχνεύονται και αφαιρούνται, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εξέλιξης τους σε καρκίνο. Αυτή η διαδικασία είναι αποτελεσματική όταν οι πολύποδες είναι περιορισμένοι (Calva-Cerqueira et al., 2009).

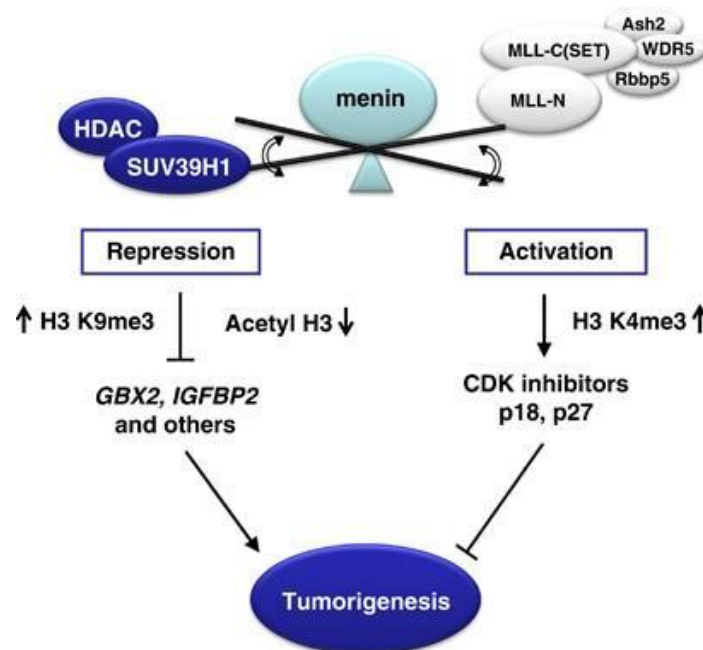
Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει εκτεταμένη πολυποδίαση, εντερική απόφραξη, ή όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου, η μερική ή πλήρης κολεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής (Howe et al., 2001).

6 Πολλαπλή Ενδοκρινής Νεοπλασία

6.1 Περιγραφή νόσου και γενετική βάση

Η Πολλαπλή Ενδοκρινής Νεοπλασία (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN) είναι μια ομάδα σπάνιων, κληρονομικών συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη νεοπλασμάτων σε δύο ή περισσότερους ενδοκρινείς αδένες. Οι πιο κοινές μορφές της MEN είναι η MEN τύπου 1 (MEN1) και η MEN τύπου 2 (MEN2). Αμφότερες, κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (Lemos & Thakker, 2008).

Η MEN1 προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο MEN1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13 και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη μενίνη. Η μενίνη αλληλεπιδρά με μεταγραφικούς παράγοντες και ένζυμα όπως η μεθυλτρανσφεράση της ιστόνης και ο JunD, που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη (εικόνα 6.1). Επίσης, η μενίνη συνεργάζεται με τις πρωτεΐνες MLL1 και MLL2, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη μεθυλίωση της ιστόνης H3 σε γονίδια υπεύθυνα για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Agarwal et al., 2004).



Εικόνα 6.1: Δράση μενίνης (Yang et al., 2013)

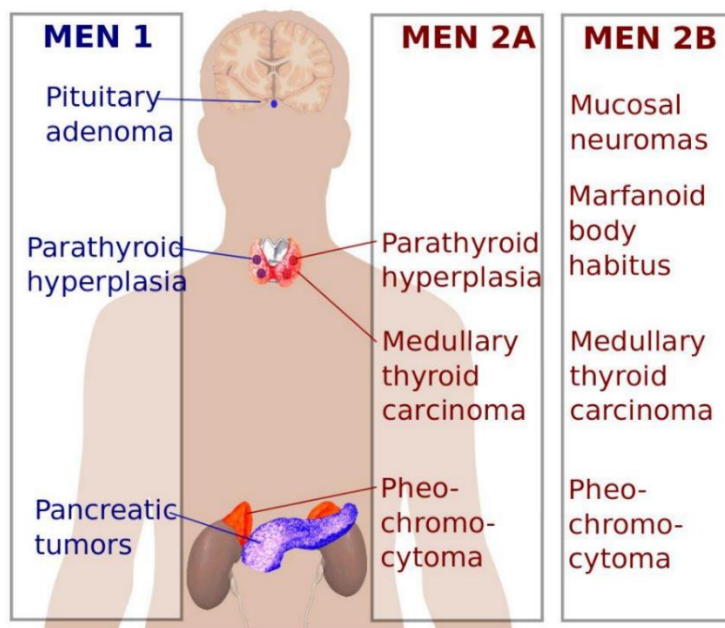
Η MEN2 προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο RET, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q11.2 και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δράση τυροσινικής κινάσης. Οι μεταλλάξεις στο RET προκαλούν αυξημένη ενεργοποίηση της κινάσης και οδηγούν σε ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση και όγκους των ενδοκρινών αδένων, ιδιαίτερα στον θυρεοειδή αδένα (Kloos et al., 2009).

6.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της MEN εξαρτώνται από τον τύπο του συνδρόμου (εικόνα 6.2). Στην MEN1, τα πιο κοινά νεοπλασμάτα είναι οι γαστρεντεροπαγκρεατικοί νευροενδοκρινείς όγκοι όπως ινσουλινώματα, γαστρινώματα και γλουκαγονώματα. Προκαλεί, επιπλέον, όγκους της υπόφυσης, όπως προλακτινώματα, και σωματοτροπινώματα (Lemos & Thakker, 2008).

Ο τύπος 2 σχετίζεται χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες: MEN2A και MEN2B. Οι βασικοί όγκοι που εμφανίζονται είναι ο μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς και το φαιοχρωμοκύτωμα. Η MEN2B χαρακτηρίζεται και από την εμφάνιση σωματομορφικών χαρακτηριστικών συνδρόμου Μάρφαν, όπως μακριά και λεπτά άκρα, υπερέκταση αρθρώσεων, σκολίωση κ.α. (Kloos et al., 2009).

Τα κύρια συμπτώματα των παραπάνω όγκων σχετίζονται με διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου, διαταραχές στη ρύθμιση της γλυκόζης και διαταραχές έκκρισης διαφόρων ορμονών όπως η καλσιτονίνη και η αυξητική ορμόνη (Lemos & Thakker, 2008).



Εικόνα 6.2: Τύποι πολλαπλής ενδοκρινούς νεοπλασίας και οι νεοπλασίες που τους χαρακτηρίζουν (Häggström, M. (n.d.))

6.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της MEN γίνεται με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά, το οικογενειακό ιστορικό και τα αποτελέσματα βιοχημικών και γενετικών εξετάσεων.



Η κλινική διάγνωση της MEN1 γίνεται ένα άτομο εμφανίζει όγκο σε τουλάχιστον δύο από τους ακόλουθους αδένες: παραθυρεοειδείς, υπόφυση ή νευροενδοκρινείς όγκοι του παγκρέατος και του γαστρεντερικού συστήματος (Lemos & Thakker, 2008). Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού MEN1 αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης.

Διενεργούνται, επίσης, εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων ορμονών και γενετική διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον εντοπισμό μετάλλαξης στο γονίδιο MEN1 μέσω μοριακών εξετάσεων (Howe et al., 2001). Ο προληπτικός γενετικός έλεγχος προσφέρει τη δυνατότητα να εντοπιστούν τα άτομα που έχουν κληρονομήσει τη μετάλλαξη και να ξεκινήσει η παρακολούθησή τους πριν εμφανίσουν συμπτώματα (Lemos & Thakker, 2008).

Η διάγνωση της MEN2A βασίζεται στην παρουσία τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύτωμα ή/και υπερπαραθυρεοειδισμός. Η MEN2B διαγιγνώσκεται όταν υπάρχει μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς, φαιοχρωμοκύτωμα και χαρακτηριστικά του μαρφανοειδούς σωματότυπου (Kloos et al., 2009).

Ο γενετικός έλεγχος για μεταλλάξεις στο γονίδιο RET, επιβεβαιώνει την διάγνωση MEN2. Σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό MEN2, ο γενετικός έλεγχος είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την προληπτική αφαίρεση του θυρεοειδούς σε νεαρή ηλικία, πριν εμφανιστεί ο μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς (Kloos et al., 2009).

6.4 Θεραπεία

Η θεραπεία της MEN εξαρτάται από τον τύπο και το στάδιο των νεοπλασμάτων που έχουν αναπτυχθεί και η Αμερικανική εταιρία διαταραχών του θυρεοειδούς έχει εκδώσει συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση ασθενών με νεοπλασίες του ενδοκρινολογικού συστήματος. Στόχος της θεραπείας είναι η έγκαιρη διάγνωση, η διαχείριση των όγκων και η πρόληψη της εξέλιξης κακοήθειας. Παρόλο που υπάρχει σημαντική πρόοδος στη διαχείριση των όγκων που σχετίζονται με την MEN1 και MEN2, γονιδιακή θεραπεία για αυτές τις καταστάσεις δεν είναι ακόμη διαθέσιμη (Kloos et al., 2009).

Η θεραπεία της MEN1 επικεντρώνεται στη χειρουργική αφαίρεση των όγκων στους παραθυρεοειδείς αδένες, την υπόφυση και το πάγκρεας. Η χημειοθεραπεία ή στοχευμένες θεραπείες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση επιθετικών όγκων, ιδίως του παγκρέατος (Lemos & Thakker, 2008).



Φάρμακα όπως τα αναστολείς της ντοπαμίνης (π.χ. καβεργολίνη) χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των όγκων της υπόφυσης που εκκρίνουν προλακτίνη. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των γαστρινωμάτων που προκαλούν υπερέκκριση οξέος στο στομάχι (Howe et al., 2001).

Η θεραπεία της MEN2 επικεντρώνεται στην πρόληψη και αντιμετώπιση του μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς. Η προληπτική θυρεοειδεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής, ιδιαίτερα σε άτομα που έχουν διαγνωσθεί με μετάλλαξη στο γονίδιο RET (Kloos et al., 2009). Οι ασθενείς μετά τη θυρεοειδεκτομή, λαμβάνουν αγωγή υποκατάστασης εφ'όρου ζωής.

Τα φαιοχρωμοκυτώματα αφαιρούνται χειρουργικά.

Σε περιπτώσεις μεταστατικού μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς, στοχευμένες θεραπείες με αναστολείς της κινάσης τυροσίνης όπως η καβοζαντινίμπη και η βανδετανίμπη χρησιμοποιούνται για τη μείωση της ανάπτυξης των όγκων (Wells et al., 2013).



7 Γενετική προδιάθεση για Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

7.1 Σύνδρομο Down

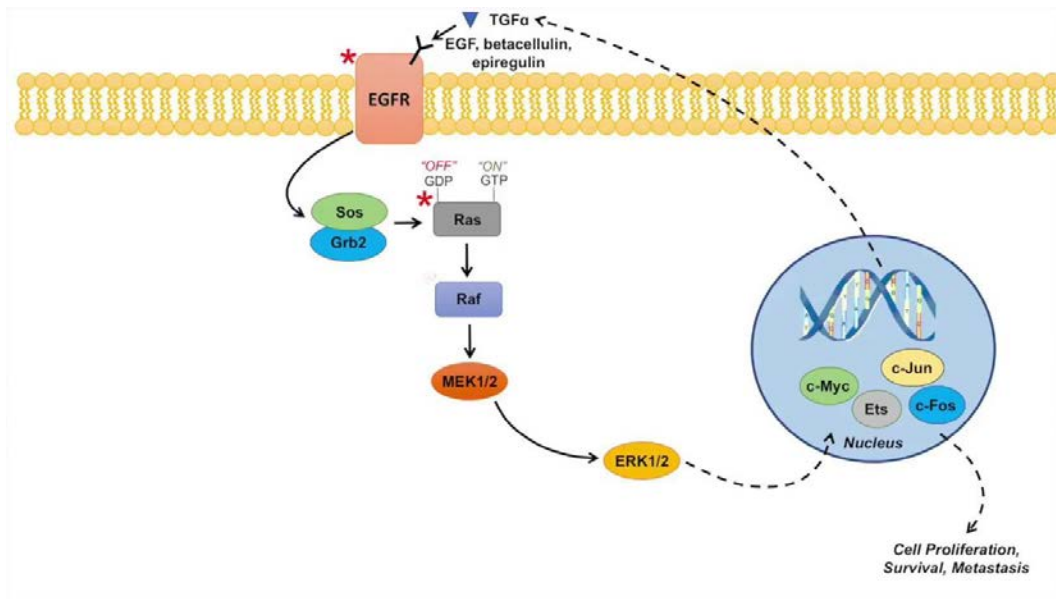
Η Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ALL) είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους στην παιδική ηλικία, και το Σύνδρομο Down (DS) αποτελεί έναν σημαντικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της νόσου. Τα άτομα με Σύνδρομο Down έχουν έναν τριπλασιασμό του χρωμοσώματος 21, το οποίο σχετίζεται με διάφορες ανωμαλίες στην κυτταρική ανάπτυξη και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό το γενετικό υπόβαθρο αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ALL σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Roberts et al., 2013).

Τα παιδιά με Σύνδρομο Down παρουσιάζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας Β-κυττάρων (B-ALL), η οποία είναι ο πιο κοινός τύπος ALL. Η ακριβής γενετική βάση αυτής της αυξημένης προδιάθεσης δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά φαίνεται να εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και των γονιδίων που σχετίζονται με την αιμοποίηση και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Η τρισωμία 21 οδηγεί σε υπερέκφραση γονιδίων που βρίσκονται σε αυτό το χρωμόσωμα, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην ανώμαλη ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων και στην καρκινογένεση (Hasle et al., 2000).

Η διάγνωση της ALL σε παιδιά με Σύνδρομο Down συνήθως περιλαμβάνει τις ίδιες διαδικασίες που χρησιμοποιούνται και για τον γενικό πληθυσμό, όπως αιματολογικές εξετάσεις, μυελόγραμμα και κυτταρογενετική ανάλυση. Ωστόσο, τα παιδιά με DS μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά και απαιτούν εξειδικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις λόγω της ιδιαίτερης ευπάθειάς τους στις παρενέργειες των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (Roberts et al., 2013).

7.2 Σύνδρομο Noonan και RASopathies

Οι RASopathies είναι μια ομάδα γενετικών διαταραχών που προκαλούνται από μεταλλάξεις στα γονίδια της οδού RAS/MAPK (εικόνα 7.1). Αυτές οι διαταραχές χαρακτηρίζονται από ποικίλα κλινικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων καρδιακών ανωμαλιών, καθυστερημένης ανάπτυξης, και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως η Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ALL) (Rauen, 2013).



Εικόνα 7.1: Οδός RAS/MAPK (Khan et al., 2019)

Το Σύνδρομο Noonan είναι η πιο κοινή RASopathy και προκαλείται κυρίως από μεταλλάξεις στα γονίδια PTPN11, SOS1, RAF1, και KRAS. Αυτά τα γονίδια εμπλέκονται στην ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και διαφοροποίησης, και οι μεταλλάξεις σε αυτά μπορούν να οδηγήσουν σε ανώμαλη ενεργοποίηση της οδού RAS/MAPK, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ειδικά, τα παιδιά με Σύνδρομο Noonan έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ALL, καθώς οι μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των λευκοκυττάρων (Tartaglia et al., 2011).

Η διάγνωση των RASopathies βασίζεται στην κλινική παρατήρηση των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων, καθώς και στη γενετική ανάλυση για την ανίχνευση των συγκεκριμένων μεταλλάξεων στα γονίδια της οδού RAS/MAPK. Η έγκαιρη διάγνωση είναι κρίσιμη, καθώς επιτρέπει την κατάλληλη παρακολούθηση και διαχείριση των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των τακτικών ελέγχων για την έγκαιρη ανίχνευση κακοήθων όγκων (Tartaglia et al., 2011).



8 Νοσήματα σχετικά με αδυναμία επιδιόρθωσης και αστάθεια του DNA

8.1 Γενετική βάση και παραδείγματα νοσημάτων

Η αδυναμία επιδιόρθωσης και η αστάθεια του DNA είναι θεμελιώδεις μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Οι διαταραχές που επηρεάζουν την ικανότητα των κυττάρων να επιδιορθώσουν το DNA τους συνδέονται συχνά με γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται σε αυτές τις διαδικασίες. Όταν το DNA υποστεί βλάβη, η αποτυχία επιδιόρθωσης μπορεί να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης (Wood, 2010).

Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα η αναιμία Fanconi, το σύνδρομο CMMRD και το σύνδρομο Μελαχρωματική Ξηροδερμία. Τα σύνδρομα αυτά συνδέονται και με συγκεκριμένες μορφές καρκίνου. Για παράδειγμα, η Αναιμία Fanconi συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας, ενώ το σύνδρομο Μελαχρωματική Ξηροδερμία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος ήδη από την παιδική ηλικία λόγω της αδυναμίας επιδιόρθωσης των UV-προκληθεισών βλαβών στο DNA (Lehmann, 2003).

8.2 Αναιμία Fanconi

8.2.1 Περιγραφή νόσου

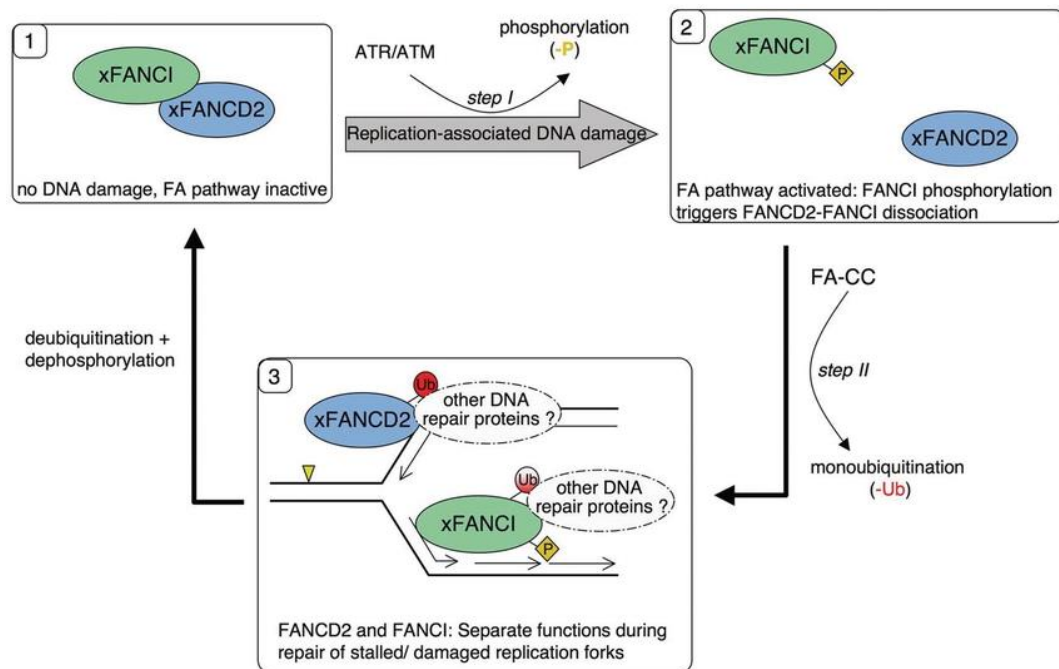
Η Αναιμία Fanconi (AF) είναι μια σπάνια, κληρονομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την αδυναμία επιδιόρθωσης του DNA. Η νόσος, σχετίζεται με μυελική ανεπάρκεια, ποικίλες συγγενείς ανωμαλίες και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Αποτελεί την πιο συχνή κληρονομική αιτία ανεπάρκειας του μυελού των οστών (Nelson et al, 2019).

Προκαλείται από μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση των συνδέσεων μεταξύ των δύο αλυσίδων του DNA, ώστε το DNA να μπορέσει να αναδιπλωθεί σωστά. Είναι μία γενετικά ετερογενής νόσος, με περισσότερα από 20 γονίδια να έχουν ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνα για την εμφάνισή της, που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, με αυτοσωμικό επικρατή ή και με φυλοσύνδετο τρόπο, ανάλογα τα γονίδια που έχουν υποστεί μετάλλαξη (Alter, 2014).

Οι βασικοί τύποι των γονιδίων περιλαμβάνουν τα γονίδια FANCA, FANCC, και FANCG και τα FANCD2 και FANCI. Τα πρώτα τρία γονίδια είναι υπεύθυνα για την πλειοψηφία των περιπτώσεων της νόσου και κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχηματίζουν ένα



σύμπλεγμα που ενεργοποιεί το μονοπάτι επισκευής του DNA. Αφού ενεργοποιηθεί το σύμπλεγμα, τα γονίδια FANCD2 και FANCI βοηθούν στην αναγνώριση και την επισκευή των βλαβών του DNA (εικόνα 8.1) (Alter, 2014).



Εικόνα 8.1: Δράση FANCD2 και FANCI (Sareen et al., 2012)

Ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια που σχετίζεται με την αναιμία Fanconi είναι το BRCA2, το οποίο επίσης αναφέρεται ως FANCD1 στο πλαίσιο της αναιμίας Fanconi. Οι μεταλλάξεις στο BRCA2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, ιδιαίτερα του μαστού και των ωοθηκών, αλλά όταν το BRCA2 έχει διπλή μετάλλαξη, προκαλεί την αναιμία Fanconi (Wang, 2017).

8.2.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ασθενείς με αναιμία Fanconi παρουσιάζουν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Οι αιματολογικές διαταραχές αποτελούν ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου. Οι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελογενούς ή λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Στη συντριπτική πλειοψηφία, οι ασθενείς εμφανίζουν μυελική ανεπάρκεια που οδηγεί σε πανκυτταροπενία. Η FA είναι η κύρια αιτία κληρονομικής απλαστικής αναιμίας (Nelson et al, 2019).

Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με AF παρουσιάζουν και συγγενείς ανωμαλίες. Αυτές περιλαμβάνουν ανωμαλίες των άκρων, κοντό ανάστημα, νεφρικές ανωμαλίες, υπογοναδισμό, ανωμαλίες του προσώπου και του κρανίου όπως μικροκεφαλία και χαμηλή πρόσφυση των ώτων και διαταραχών της ακοής. Συναντώνται, επιπλέον



δερματολογικές εκδηλώσεις όπως κηλίδες υπερμελάγχρωσης (καφέ κηλίδες) ή υπομελάγχρωσης στο δέρμα (Kee et al., 2012).

Τέλος, τα άτομα με αναιμία Fanconi έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κακοήθειες των γεννητικών οργάνων και του μαστού. Ενώ, συχνή είναι και η εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος της κεφαλής και του τραχήλου (Kee et al., 2012).

8.2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της αναιμίας Fanconi στηρίζεται σε κατευθυντήριες γραμμές που έχουν αναπτυχθεί ώστε να βοηθούν τους ιατρούς στην παροχή βέλτιστης φροντίδας για τους ασθενείς. Η τελευταία αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών του Ιδρύματος Αναιμίας Fanconi (5η έκδοση) περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη μοριακή βάση της νόσου, τις δοκιμές διάγνωσης και τις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις. Το τεστ ευθραυστότητας των χρωμοσωμάτων (Chromosome Breakage Test, CBT) είναι η πρώτη εξέταση που θα πρέπει να πραγματοποιείται σε άτομο που υπάρχει υποψία ότι πάσχει από AF. Η δοκιμή αυτή διεξάγεται σε εργαστήριο κλινικής κυτταρογενετικής, συχνά χρησιμοποιώντας δείγμα περιφερικού αίματος του ασθενούς. Τα λεμφοκύτταρα που απομονώνονται από το δείγμα αίματος υποβάλλονται σε επεξεργασία με παράγοντες που διασταυρώνουν το DNA. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι για τη δοκιμασία είναι το διεποξυβουτάνιο (DEB) και η μιτομυκίνη C, και τα χρωμοσώματα εξετάζονται για σημάδια χρωμοσωμικής θραύσης. Τα κύτταρα από άτομα που δεν έχουν AF παρουσιάζουν σχετικά λίγες θραύσεις χρωμοσωμάτων ή άλλες ανωμαλίες. Αντιθέτως, τα κύτταρα από ασθενείς με FA τυπικά παρουσιάζουν πολλαπλές θραύσεις χρωμοσωμάτων ανά κύτταρο, περιλαμβανομένων σύνθετων ανωμαλιών όπως 'ακτινωτές φιγούρες' (Auerbach, 2009).

Αν ένας ασθενής έχει αρνητικό αποτέλεσμα στο CBT, δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις, εκτός αν υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία. Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί τεστ ευθραυστότητας χρωμοσωμάτων σε κύτταρα δέρματος. Αν το CBT έχει θετικό αποτέλεσμα, θα πρέπει να διενεργηθεί αλληλούχηση στοχευμένου πάνελ γονιδίων για την FA. Αν το στοχευμένο πάνελ είναι αρνητικό, μπορεί να πραγματοποιηθεί αλληλούχηση ολόκληρου του γονιδιώματος (Fanconi Anemia Research Fund, 2020).

8.2.4 Θεραπεία

Η προσέγγιση και η παρακολούθηση ασθενών με αναιμία Fanconi είναι διεπιστημονική. Η ετερογένεια των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών της νόσου είναι



τέτοια που ιατροί διαφόρων ειδικοτήτων παρακολουθούν τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Οι περισσότεροι ασθενείς με AF θα αναπτύξουν ανεπάρκεια μυελού των οστών. Ωστόσο, η ηλικία εμφάνισης μπορεί να διαφέρει σημαντικά, ακόμη και μεταξύ ασθενών στην ίδια οικογένεια. Οπότε, όλοι οι ασθενείς με AF θα πρέπει να παρακολουθούνται από αιματολόγο με εμπειρία στη νόσο, ανεξάρτητα από το αν έχουν ήδη προσβολή του μυελού των οστών. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων αποτελεί προς το παρόν τη μόνη διαθέσιμη θεραπεία που μπορεί να θεραπεύσει τους ασθενείς με AF από την απλασία του μυελού και να αποτρέψει την εξέλιξη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, οξεία μυελογενή ή λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ωστόσο, οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση εξακολουθούν να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και απαιτούν μακροχρόνια παρακολούθηση (Kutler et al., 2003).

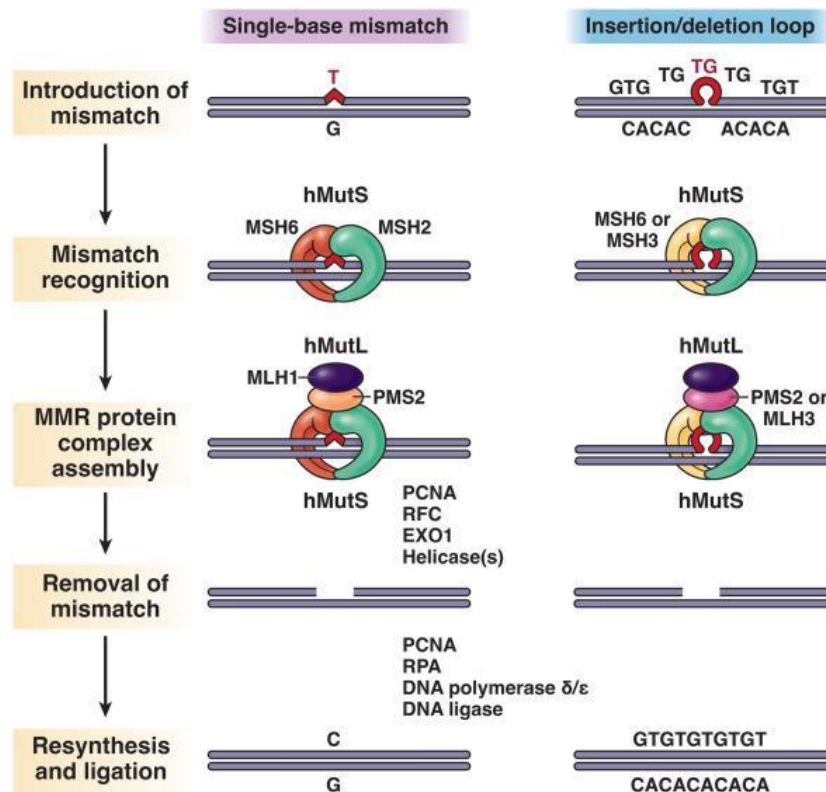
Τα άτομα με αναιμία Fanconi, παρακολουθούνται, επιπλέον, στενά για το ενδεχόμενο ανάπτυξης καρκίνου των γεννητικών οργάνων, καρκίνου του μαστού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος κεφαλής ή τραχήλου (Fanconi Anemia Research Fund, 2020).

Η συμβουλευτική γενετική και ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και της οικογένειάς τους είναι υψίστης σημασίας. Η πολυπλοκότητα της νόσου έχει μεγάλο ψυχοκοινωνικό αντίκτυπο. Η αναιμία Fanconi αποτελεί μια κλινική πρόκληση και είναι επιτακτική η ανάγκη για έρευνα, προκειμένου να βελτιωθεί η φροντίδα και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

8.3 Σύνδρομο CMMRD

8.3.1 Περιγραφή συνδρόμου

Το σύνδρομο CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency) αφορά στην αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή που προκαλείται από βλάβες στο σύστημα επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών του DNA (mismatch repair - MMR). Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου, ιδίως σε νεαρή ηλικία. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια MMR, όπως MLH1, MSH2, MSH6, και PMS2, είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση του συνδρόμου. Αυτές οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αδυναμία επιδιόρθωσης των αναντιστοιχιών κατά την αντιγραφή του DNA (εικόνα 8.2), με αποτέλεσμα την αυξημένη γενετική αστάθεια και την προδιάθεση για καρκίνο (Kutler et al, 2003).



Εικόνα 8.2: Επιδιόρθωση αναντιστοιχιών του DNA (Sajjadi et al., 2021)

8.3.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου CMMRD περιλαμβάνουν την πρώιμη εμφάνιση καρκίνων, όπως γλοιοβλαστώματα, καρκίνους του παχέος εντέρου, λεμφώματα, και καρκίνους του πεπτικού συστήματος. Οι ασθενείς συχνά αναπτύσσουν πολλαπλές νεοπλασίες σε διάφορα όργανα (Vasen et al., 2014). Επίσης, οι ασθενείς με CMMRD μπορεί να παρουσιάζουν καφέ κηλίδες στο δέρμα, γνωστές ως café-au-lait κηλίδες, που συχνά οδηγούν σε διαφορεική διάγνωση με τη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (Kutler et al, 2003).

8.3.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου CMMRD είναι πολύπλοκη και απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει κλινικά, γενετικά και εργαστηριακά κριτήρια. Η υποψία τίθεται όταν παρατηρείται οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, ιδιαίτερα σε μικρής ηλικίας ασθενείς.

Η διάγνωση βασίζεται στον εντοπισμό δύο (αμφιγονεϊκών) παθογόνων μεταλλάξεων στα γονίδια της οδού επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών (MMR), όπως MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, ή EPCAM. Οι ασθενείς με CMMRD φέρουν μεταλλάξεις και στα δύο



αλληλόμορφα ενός εκ των MMR γονιδίων, καθιστώντας την αλληλούχηση και των δύο κρίσιμη για τη διάγνωση (Kutler et al., 2003).

Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση για την έκφραση των πρωτεϊνών MMR στους όγκους και η ανίχνευση μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) αποτελούν επίσης σημαντικά διαγνωστικά εργαλεία. Ωστόσο, επειδή το CMMRD εμφανίζει μικροδορυφορική αστάθεια σε σχεδόν όλους τους ιστούς του σώματος, η ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε φυσιολογικούς ιστούς (Kutler et al., 2003).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστεί διαφορική διάγνωση από άλλες διαταραχές χρωμοσωμικής αστάθειας. Ο ακριβής γενετικός έλεγχος για την ταυτοποίηση συγκεκριμένων μεταλλάξεων είναι απαραίτητος για την σωστή διάγνωση. Ο προγεννητικός έλεγχος συνιστάται σε οικογένειες με γνωστή μετάλλαξη.

8.3.4 Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο CMMRD επικεντρώνεται στην έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των καρκίνων. Η τακτική παρακολούθηση με απεικονιστικές εξετάσεις και η εφαρμογή προληπτικών χειρουργικών επεμβάσεων μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Η χρήση ανοσοθεραπείας, όπως οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, δείχνει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη θεραπεία των όγκων που σχετίζονται με το CMMRD (Kutler et al., 2003).

8.4 Αταξία Τηλαγγειεκτασία

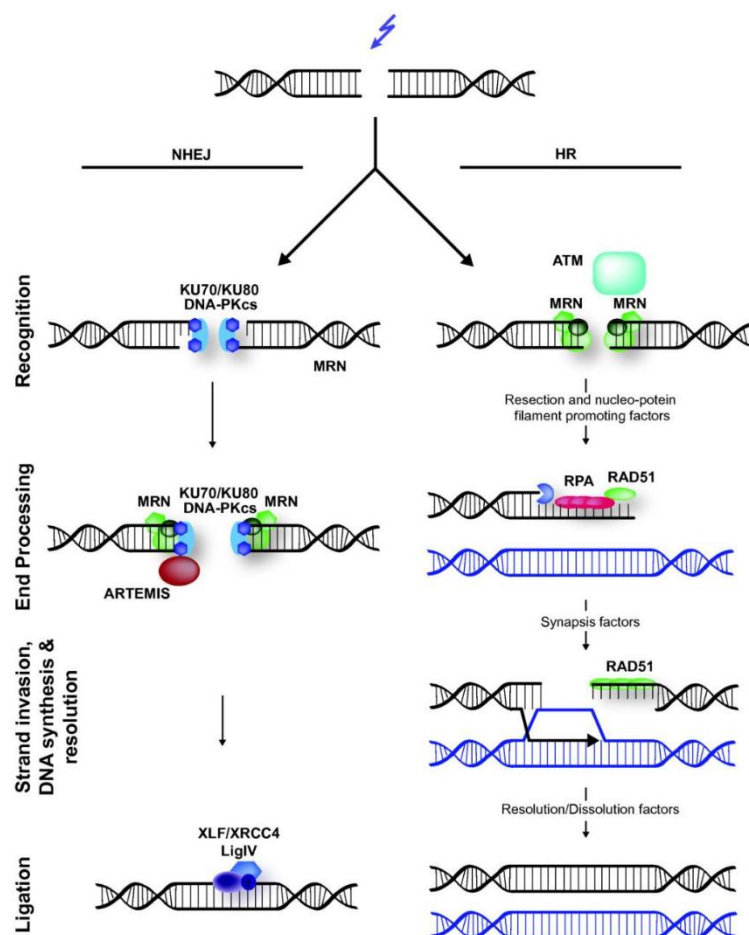
8.4.1 Περιγραφή νόσου

Η Αταξία Τηλαγγειεκτασία (ΑΤ) είναι μια εξαιρετικά σπάνια, πολυσυστηματική ασθένεια, που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η νόσος χαρακτηρίζεται από έναν μοναδικό συνδυασμό νευρολογικών διαταραχών, τηλαγγειεκτασιών, ανοσοανεπάρκειας και αυξημένης προδιάθεσης για ανάπτυξη καρκίνων, κυρίως λευχαιμιών και λεμφωμάτων (Rothblum-Oviatt et al., 2016).

Η αιτία της νόσου εντοπίζεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου ATM (ataxia-telangiectasia mutated), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q22.3. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια μεγάλη σε μέγεθος πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των φωσφατιδυλοϊνοσιπολικών 3-κινασών (PI3Ks) και είναι υπεύθυνη για την επιδιόρθωση του DNA (εικόνα 8.3), τη διαχείριση του κυτταρικού κύκλου και τη ρύθμιση της απόπτωσης (Shiloh, 2003).



Συγκεκριμένα, όταν η διπλή έλικα του DNA υποστεί ρήξη, η πρωτεΐνη ATM ενεργοποιείται, μετακινείται στο σημείο της βλάβης και ενεργοποιεί μία σειρά από πρωτεΐνες που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο και την επιδιόρθωση του DNA. Αυτό περιλαμβάνει τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών-κλειδιών, όπως η p53 και η CHK2, που επιβραδύνουν ή σταματούν την κυτταρική διαίρεση ώστε το κύτταρο να έχει χρόνο να επιδιορθώσει τη βλάβη στο DNA. Αν η βλάβη στο DNA είναι πολύ σοβαρή και δεν μπορεί να επιδιορθωθεί, η πρωτεΐνη ATM (εικόνα 3.3) προάγει την απόπτωση. Σε περιπτώσεις όπου οι βλάβες μπορούν να επιδιορθωθούν, η ATM συμμετέχει στην ενεργοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA μέσω της οδού non-homologous end joining (NHEJ) και homologous recombination (HR) (Shiloh, 2003).



Εικόνα 8.3 NHEJ και HR (Lans et al., 2012)

Η ΑΤ αποτελεί μια από τις πλέον μελετημένες διαταραχές στον τομέα της κυτταρικής απάντησης σε βλάβες του DNA, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν έντονη ευαισθησία στην ακτινοβολία και άλλους γενετικά επιβλαβείς παράγοντες. Λόγω της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης ATM, οι ασθενείς με ΑΤ παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά χρωμοσωμικών ανωμαλιών, που είναι εμφανή τόσο στα καρκινικά όσο και στα υγιή



κύτταρα (Taylor et al., 2015). Η κατανόηση της μοριακής παθολογίας της ΑΤ έχει προσφέρει βαθιά γνώση στις βασικές λειτουργίες του κυττάρου και έχει συνεισφέρει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

8.4.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η κλινική εικόνα της Αταξίας Τηλαγγειεκτασίας είναι πολυδιάστατη και περιλαμβάνει συμπτώματα που αφορούν το νευρικό, το ανοσοποιητικό, το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα, καθώς και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη κακοηθειών.

Το κυριότερο και πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΑΤ είναι η προοδευτική αταξία, που εμφανίζεται από την πρώιμη παιδική ηλικία. Η αταξία αρχικά εκδηλώνεται με αστάθεια στο βάδισμα και προοδευτικά επηρεάζει την ικανότητα εκτέλεσης λεπτών κινητικών δραστηριοτήτων, όπως η γραφή και το χειρισμό αντικειμένων (Rothblum-Oviatt et al., 2016). Η ασθένεια οδηγεί τελικά σε πλήρη αναπηρία, με τους περισσότερους ασθενείς να χρειάζονται αναπηρικό αμαξίδιο μέχρι την ηλικία των 10-15 ετών. Οι νευρολογικές διαταραχές προκύπτουν από την απώλεια των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας.

Οι τελαγγειεκτασίες, οι οποίες συνήθως γίνονται εμφανείς στην ηλικία των 3-5 ετών, είναι διασταλμένα τριχοειδή αγγεία που είναι ιδιαίτερα εμφανή στους επιπεφυκότες (εικόνα 8.4), στο πρόσωπο, στα αυτιά και στα χέρια. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία στις ακτίνες UV, με αποτέλεσμα την εμφάνιση δερματικών καρκινωμάτων σε νεαρή ηλικία (Rothblum-Oviatt et al., 2016).



Εικόνα 8.4 Τελαγγειεκτασίες επιπεφυκότης (Medbullets, 2024)

Η ανοσοανεπάρκεια στην ΑΤ είναι κυρίως αποτέλεσμα της ελαττωμένης παραγωγής αντισωμάτων και της δυσλειτουργίας των Τ-κυττάρων, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, ιδίως αναπνευστικές.

Οι ασθενείς με ΑΤ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, κυρίως αιματολογικών κακοηθειών όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και τα μη-Hodgkin λεμφώματα. Οι κακοήθειες αυτές εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία και συχνά είναι ανθεκτικές στη θεραπεία λόγω της ευαισθησίας των κυττάρων των ασθενών στην ακτινοβολία και σε ορισμένες χημειοθεραπευτικές ουσίες (Rothblum-Oviatt et al., 2016).



Εκτός από τα παραπάνω, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διαβήτη, ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως καθυστέρηση της ήβης, και γαστρεντερικές διαταραχές που περιλαμβάνουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης και διαρροϊκές κενώσεις. Η πολυσυστηματική φύση της ασθένειας απαιτεί συντονισμένη ιατρική παρακολούθηση από πολυεπιστημονική ομάδα ειδικών (Taylor et al., 2015).

8.4.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΑΤ συνήθως βασίζεται σε συνδυασμό κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων. Τα αρχικά συμπτώματα, όπως η αταξία και οι τηλαγγειεκτασίες, οδηγούν σε υποψία για τη νόσο, η οποία επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές εξετάσεις.

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης επιτυγχάνεται μέσω της ανίχνευσης μεταλλάξεων στο γονίδιο ATM. Οι εξετάσεις αυτές περιλαμβάνουν την αλληλούχιση του γονιδίου και την ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών μέσω καρυότυπου ή άλλων κυτταρογενετικών μεθόδων (Rothblum-Oviatt et al., 2016).

Οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν υπογαμμασφαιριναιμία, μειωμένα επίπεδα αντισωμάτων και ελαττωμένη λειτουργικότητα των Τ-κυττάρων, στοιχεία που είναι χαρακτηριστικά της ανοσοανεπάρκειας στην ΑΤ. Οι ασθενείς με ΑΤ εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην ακτινοβολία και σε άλλους γενετικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβες στο DNA. Οι εργαστηριακές εξετάσεις που αξιολογούν την ικανότητα επιδιόρθωσης των διπλών κλώνων του DNA ή την ευαισθησία των κυττάρων στην ακτινοβολία είναι χρήσιμες για τη διάγνωση. Η διαφοροδιάγνωση της ΑΤ περιλαμβάνει την εξαίρεση άλλων νευρολογικών διαταραχών και συνδρόμων με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η Friedreich's ataxia, η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και άλλες ανοσοανεπάρκειες (Shiloh & Ziv, 2013).

8.4.4 Θεραπεία

Η θεραπεία της Αταξίας Τηλαγγειεκτασίας είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική και αποσκοπεί στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, την πρόληψη των λοιμώξεων και τη διαχείριση των επιπλοκών. Η έλλειψη οριστικής θεραπείας σημαίνει ότι η προσέγγιση της θεραπείας πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στις συγκεκριμένες ανάγκες του κάθε ασθενή.

Οι ασθενείς με ΑΤ ωφελούνται από τη φυσικοθεραπεία και τις ασκήσεις αποκατάστασης που στοχεύουν στη βελτίωση της ισορροπίας και της μυϊκής ενδυνάμωσης. Η έγκαιρη έναρξη της φυσικοθεραπείας μπορεί να καθυστερήσει την



εξέλιξη της αταξίας και να διατηρήσει την κινητικότητα των ασθενών για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Rothblum-Oviatt et al., 2016).

Η χορήγηση ενδοφλέβιας γ-ανοσοσφαιρίνης (IVIG) είναι χρήσιμη για την πρόληψη των λοιμώξεων σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την εκτίμηση της ανοσολογικής τους κατάστασης και να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη με αντιβιοτικά, αν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Λόγω της αυξημένης προδιάθεσης για ανάπτυξη καρκίνου, οι ασθενείς με AT πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές προληπτικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση κακοηθειών. Η χρήση της ακτινοθεραπείας και ορισμένων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των κυττάρων των ασθενών στην ακτινοβολία (Chun & Gatti, 2004).

Η διατροφή των ασθενών με AT πρέπει να είναι ισορροπημένη και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, καθώς οι γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να οδηγήσουν σε υποσιτισμό και άλλες επιπλοκές. Τα συμπληρώματα διατροφής μπορεί να είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση των ελλείψεων σε θρεπτικά συστατικά (Rothblum-Oviatt et al., 2016).

Τον Οκτώβριο του 2014, η Εταιρεία της Αταξίας Τηλαγγειεκτασίας του Ηνωμένου Βασιλείου δημοσίευσε ειδικές κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διάγνωση και την παρακολούθηση της νόσου. Το έγγραφο αυτό γράφτηκε από ειδικούς στο Παιδιατρικό Εξειδικευμένο Κέντρο για την AT στο Νότινχαμ, και στοχεύει σε μη ειδικούς επαγγελματίες υγείας με σκοπό να ενθαρρύνει μια συνεπή διεπιστημονική προσέγγιση στη θεραπεία της Αταξίας Τηλαγγειεκτασίας. Εκτός από τους βασικούς κλινικούς τομείς της γενετικής, της νευρολογίας, της φροντίδας του αναπνευστικού, της ανοσολογίας και του καρκίνου, το έγγραφο καλύπτει επίσης τη φυσιοθεραπεία, τη διατροφική διαχείριση και τις επιπτώσεις της χειρουργικής επέμβασης σε άτομα με AT. Τέλος, η χρόνια φύση της AT και οι σοβαρές της επιπλοκές μπορούν να επηρεάσουν την ψυχοκοινωνική ευεξία των ασθενών και των οικογενειών τους. Η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση του άγχους, της κατάθλιψης και άλλων ψυχολογικών προβλημάτων που σχετίζονται με την ασθένεια.

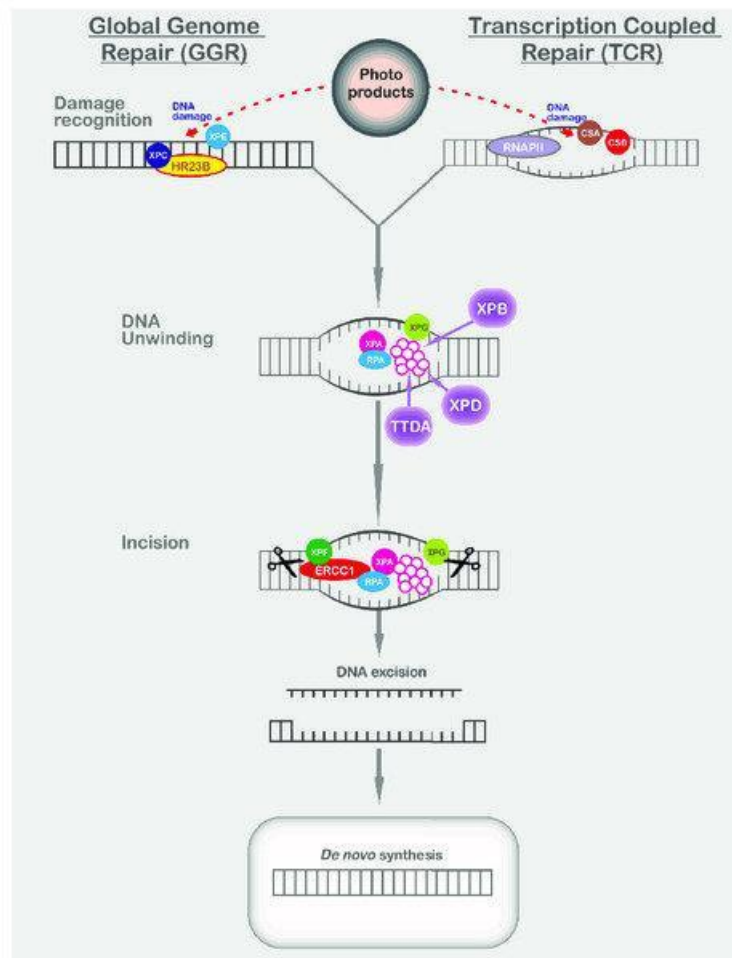
8.5 Μελαχρωματική Ξηροδερμία

8.5.1 Περιγραφή νόσου

Η Μελαχρωματική Ξηροδερμία (Xeroderma Pigmentosum, XP) είναι μια σπάνια, αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από



υπερευαισθησία στην υπεριώδη ακτινοβολία (UV) και εξαιρετικά υψηλή προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος. Η ασθένεια προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA μέσω του μηχανισμού επιδιόρθωσης νουκλεοτιδίων εκτομής (εικόνα 8.5) (Nucleotide Excision Repair, NER).



Εικόνα 8.5: Nucleotide Excision Repair (Uribe-Bojanini et al., 2017)

Αναλυτικότερα, το NER είναι ένας από τους βασικούς μηχανισμούς του κυττάρου για την αποκατάσταση των βλαβών του DNA, ιδιαίτερα των βλαβών που διαταράσσουν τη διπλή έλικα του DNA, όπως τα διμερή πυριμιδίνης που προκαλούνται από την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο NER, όπως οι XPC, XPA, RPA, TFIIH, ανιχνεύουν και δεσμεύονται στις περιοχές που έχουν υποστεί βλάβη στο DNA. Η XPC είναι μία από τις κύριες πρωτεΐνες αναγνώρισης βλάβης που δεσμεύεται στη θέση της βλάβης και ξεκινά την ενεργοποίηση του NER. Το σύμπλεγμα TFIIH, που περιλαμβάνει τη XPB και την XPD ελικάση, απομονώνει την κατεστραμμένη αλυσίδα DNA για να επιτρέψει την αφαίρεσή της (Cleaver, 2005).



Οι πρωτεΐνες XPA (Xeroderma Pigmentosum, Complementation Group A), B, C κτλ συνδέονται άμεσα με τη μελαγχρωματική ξηροδερμία. Υπάρχουν τουλάχιστον επτά διαφορετικοί τύποι XP, που ονομάζονται XP-A έως XP-G, καθένας από τους οποίους σχετίζεται με μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια του NER (Cleaver, 2005).

Οι ασθενείς με XP παρουσιάζουν ανικανότητα στην επιδιόρθωση του DNA που έχει υποστεί βλάβη από την υπεριώδη ακτινοβολία, γεγονός που οδηγεί σε συσσώρευση μεταλλάξεων και τελικά στην ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος. Επιπλέον, ορισμένοι τύποι XP συνδέονται με νευρολογικές ανωμαλίες, οι οποίες οφείλονται σε συστηματική αποτυχία της επιδιόρθωσης του DNA σε πολλά είδη κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων (Lehmann, 2003).



Εικόνα 8.6 Υπεκεράτωση σε ασθενή με Μελαγχρωματική ξηροδερμία (SanarMed, 2024)

8.5.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της Μελαγχρωματικής Ξηροδερμίας ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο της XP και την έκταση των μεταλλάξεων στα εμπλεκόμενα γονίδια. Οι εκδηλώσεις της νόσου μπορούν να χωριστούν σε δερματικές, οφθαλμικές και νευρολογικές, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν συμπτώματα ήδη από την παιδική ηλικία.

Η υπερευαισθησία στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου. Οι ασθενείς με XP εμφανίζουν φωτοευαισθησία από τη βρεφική ηλικία, με συμπτώματα όπως εμφάνιση ερυθήματος, φουσαλιδώδους εξανθήματος και φλυκταινών μετά από την έκθεση στον ήλιο. Σε προχωρημένα στάδια, το δέρμα γίνεται ξηρό, λεπτό και παρουσιάζει υπέρχρωση και υπερκεράτωση (εικόνα 8.6), χαρακτηριστικά που οδήγησαν και στην ονομασία της ασθένειας "xeroderma" (Lehmann, 2003). Το πιο ανησυχητικό όμως σύμπτωμα είναι η ανάπτυξη καρκίνων του δέρματος, όπως βασικοκυτταρικά καρκινώματα, ακανθοκυτταρικά καρκινώματα και μελανώματα, που εμφανίζονται ήδη από την παιδική ηλικία (Lehmann, 2003).

Η υπερευαισθησία στην υπεριώδη ακτινοβολία επηρεάζει επίσης τους οφθαλμούς. Οι ασθενείς παρουσιάζουν φωτοφοβία, επιπεφυκίτιδα, κερατίτιδα και ανάπτυξη όγκων στους οφθαλμούς και στα βλέφαρα. Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια της όρασης ή ακόμη και σε απώλεια του ματιού αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα (Lehmann, 2003).



Περίπου το 20-30% των ασθενών με ΧΡ παρουσιάζουν νευρολογικά συμπτώματα, που κυμαίνονται από ήπιες μαθησιακές δυσκολίες μέχρι σοβαρές νευρολογικές εκφυλιστικές διαταραχές. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αταξία, απώλεια των αντανάκλαστικών, δυσκαμψία, και σε ορισμένες περιπτώσεις προοδευτική νοητική καθυστέρηση και απώλεια ακοής. Η νευρολογική εμπλοκή σχετίζεται κυρίως με τους υποτύπους ΧΡ-A, ΧΡ-D και ΧΡ-G, και συνήθως οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μια πιο σοβαρή μορφή της νόσου (Garcia-Moreno et al., 2023).

8.5.3 Διάγνωση

Η διάγνωση της ΧΡ συχνά γίνεται με βάση την κλινική παρουσίαση, ιδιαίτερα σε παιδιά που εμφανίζουν έντονη φωτοευαισθησία και ανάπτυξη δερματικών βλαβών νωρίς στη ζωή τους. Η προσεκτική αξιολόγηση του ιστορικού έκθεσης στον ήλιο και των επακόλουθων αντιδράσεων του δέρματος είναι κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση της νόσου (Kraemer et al., 2007).

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, χρησιμοποιούνται εργαστηριακές εξετάσεις που αξιολογούν την ικανότητα των κυττάρων του ασθενούς να επιδιορθώνουν το DNA τους μετά από έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της καλλιέργειας ινοβλαστών του δέρματος και της αξιολόγησης της ικανότητάς τους να επιδιορθώνουν τα φωτοπροϊόντα του DNA. Οι δοκιμές επιδιόρθωσης νουκλεοτιδίων εκτομής (NER) είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την ταυτοποίηση των ατόμων με ΧΡ και για την ταξινόμηση των ασθενών σε συγκεκριμένους υποτύπους ΧΡ (Kraemer et al., 2007).

Η ανάλυση της γενετικής αλληλουχίας των γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA είναι καθοριστική για την ακριβή διάγνωση και την ταυτοποίηση του συγκεκριμένου τύπου ΧΡ που φέρει ο ασθενής. Οι γενετικές εξετάσεις μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον προγεννητικό έλεγχο σε οικογένειες με ιστορικό ΧΡ και για την ταυτοποίηση φορέων της νόσου (Lehmann, 2003).

8.5.4 Θεραπεία

Δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη Μελαγχρωματική Ξηροδερμία, και η αντιμετώπιση της νόσου είναι κυρίως προληπτική και υποστηρικτική. Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η αποφυγή της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία και η διαχείριση των επιπλοκών που προκύπτουν από την ασθένεια.

Η πρόληψη της έκθεσης στην UV ακτινοβολία είναι το πιο σημαντικό μέτρο για την αποτροπή της ανάπτυξης δερματικών βλαβών και καρκίνων του δέρματος στους



ασθενείς με ΧΡ. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της αποφυγής του ηλιακού φωτός, της χρήσης προστατευτικών ενδυμάτων και καπέλων, της εφαρμογής αντηλιακών υψηλής προστασίας, και της χρήσης UV προστατευτικών γυαλιών (Kraemer et al., 2007). Η ζωή των ασθενών συχνά πρέπει να προσαρμοστεί ώστε να αποφεύγεται κάθε έκθεση στο φυσικό φως της ημέρας.

Οι ασθενείς με ΧΡ πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές δερματολογικές εξετάσεις για την έγκαιρη ανίχνευση και αφαίρεση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών. Η αφαίρεση των βλαβών αυτών μπορεί να γίνει με χειρουργική επέμβαση, κρυοθεραπεία ή άλλες τεχνικές, ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση τους (Kraemer et al., 2007).

Υπάρχουν διάφορες φαρμακευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να βοηθήσουν στη διαχείριση της νόσου. Η χρήση τοπικών φαρμάκων, όπως τα ρετινοειδή, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της εμφάνισης νέων βλαβών και στην πρόληψη της εξέλιξης των υπαρχουσών. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να λάβουν αντιβιοτική θεραπεία για την αντιμετώπιση δευτερογενών λοιμώξεων που προκύπτουν από τις δερματικές βλάβες. Η φροντίδα των οφθαλμικών επιπλοκών της ΧΡ απαιτεί στενή παρακολούθηση από έναν οφθαλμίατρο. Η χρήση τεχνητών δακρύων, ειδικών φακών επαφής, και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να συμβάλει στη μείωση της δυσφορίας και στην πρόληψη σοβαρότερων επιπλοκών, όπως η απώλεια της όρασης (Kraemer et al., 2007).



9 Ανοσοανεπάρκειες και παιδιατρικοί καρκίνοι

Η ανάπτυξη καρκίνου στην παιδική ηλικία είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο που εμπλέκει τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμφάνιση καρκίνου σχετίζεται άμεσα με ανοσολογικές διαταραχές, γνωστές ως ανοσοανεπάρκειες. Οι ανοσοανεπάρκειες είναι καταστάσεις στις οποίες το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου είναι εξασθενημένο ή δυσλειτουργεί, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και νεοπλασίες. Η σύνδεση μεταξύ ανοσοανεπάρκειας και καρκίνου είναι ιδιαίτερα εμφανής στην παιδική ηλικία, όπου ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθων νεοπλασιών είναι σημαντικά αυξημένος σε παιδιά με κληρονομικές ή επίκτητες ανοσολογικές διαταραχές.

Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ ανοσοανεπάρκειας και καρκίνου έχει εξελιχθεί ραγδαία τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της προόδου στη γενετική, την ανοσολογία και την ογκολογία. Ιστορικά, οι πρώτες ενδείξεις αυτής της σχέσης προήλθαν από παρατηρήσεις σε παιδιά με πρωτογενείς ανοσοανεπάρκειες (π.χ., κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο Wiskott-Aldrich), που εμφάνιζαν αυξημένη επίπτωση καρκίνου. Με την πάροδο του χρόνου, οι επιστήμονες μπόρεσαν να εντοπίσουν τα γενετικά και μοριακά αίτια αυτών των καταστάσεων, επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και προληπτικών μέτρων.

Οι ανοσοανεπάρκειες ταξινομούνται σε δύο κύριες κατηγορίες: τις πρωτογενείς και τις δευτερογενείς ανοσοανεπάρκειες. Οι πρωτογενείς ανοσοανεπάρκειες είναι γενετικές διαταραχές που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε γονίδια που είναι κρίσιμα για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι διαταραχές αυτές συνήθως εκδηλώνονται κατά την παιδική ηλικία και χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις, αυτοάνοσες εκδηλώσεις και, συχνά, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας, ιδιαίτερα αιματολογικών κακοηθειών όπως τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες. Παραδείγματα τέτοιων διαταραχών περιλαμβάνουν τη σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID), η κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, το σύνδρομο DiGeorge και το σύνδρομο Wiskott-Aldrich (Nelson et al, 2019).

Οι δευτερογενείς ανοσοανεπάρκειες, από την άλλη πλευρά, δεν έχουν γενετική αιτιολογία, αλλά προκύπτουν ως αποτέλεσμα εξωτερικών παραγόντων, όπως οι λοιμώξεις (π.χ., ο HIV), οι φαρμακευτικές θεραπείες (π.χ., χημειοθεραπεία, ανοσοκατασταλτικά), ή άλλες ασθένειες όπως η νεφρική ανεπάρκεια και ο διαβήτης. Τα παιδιά με δευτερογενείς ανοσοανεπάρκειες είναι επίσης πιο επιρρεπή στην



ανάπτυξη κακοήθων όγκων, ιδιαίτερα όταν υποβάλλονται σε θεραπευτικά σχήματα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα (Nelson et al, 2019).

Ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου τόσο οι πρωτοπαθείς όσο και οι δευτεροπαθείς ανοσοανεπάρκειες αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου είναι η ανικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να επιτηρεί και να εξουδετερώνει καρκινικά κύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει και να καταστρέφει κύτταρα που έχουν υποστεί μεταλλάξεις και που ενδέχεται να εξελιχθούν σε κακοήθεις όγκους. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως ανοσοεπιτήρηση, είναι κρίσιμη για την πρόληψη της καρκινογένεσης (Schreiber et al., 2011).

Η ανοσοεπιτήρηση είναι η διαδικασία μέσω της οποίας το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει και εξαλείφει δυνητικά καρκινικά κύτταρα. Τα Τ κύτταρα, τα φυσικά κύτταρα φονείς (NK) και τα δενδριτικά κύτταρα είναι κρίσιμα για την αναγνώριση και καταστροφή ανώμαλων κυττάρων. Στα άτομα με ανοσοανεπάρκειες, αυτά τα κρίσιμα στοιχεία της ανοσοεπιτήρησης είναι περιορισμένα, επιτρέποντας την ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή των καρκινικών κυττάρων (Nelson et al, 2019)

Σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, αυτή η ανοσοεπιτήρηση είναι ανεπαρκής ή ανύπαρκτη, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή, η οποία είναι κοινό χαρακτηριστικό σε πολλές ανοσοανεπάρκειες, δημιουργεί ένα περιβάλλον που προάγει την ανάπτυξη όγκων. Η παρατεταμένη φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή βλάβη των ιστών και του DNA, προάγοντας τη μετάλλαξη και την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη (Coussens & Werb, 2002).

Ένας άλλος μηχανισμός που συμβάλλει στην καρκινογένεση σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς είναι η αυξημένη ευαισθησία σε ιογενείς λοιμώξεις, όπως αυτές που προκαλούνται από τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό του ανθρωπίνου θηλώματος (HPV), και τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Αυτοί οι ιοί είναι γνωστοί για την ικανότητά τους να ενσωματώνουν το γενετικό τους υλικό στο γονιδίωμα των ξενιστών και να προκαλούν μεταλλάξεις που μπορούν να οδηγήσουν σε καρκινογένεση (Coussens & Werb, 2002).

Η επιδημιολογία των καρκίνων σε παιδιά με ανοσοανεπάρκεια δείχνει σαφή αύξηση του κινδύνου για διάφορες μορφές καρκίνου σε σύγκριση με τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυτός ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της ανοσοανεπάρκειας. Για παράδειγμα, τα παιδιά με σύνδρομο Bloom εμφανίζουν υψηλή επίπτωση



λευχαιμιών και λεμφωμάτων, ενώ τα παιδιά με σύνδρομο Wiskott-Aldrich είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη λεμφωμάτων και καρκίνων του δέρματος (Nelson et al, 2019).

Η παρουσίαση των καρκίνων σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς μπορεί επίσης να διαφέρει από αυτή των ανοσολογικά υγιών παιδιών. Οι όγκοι μπορεί να είναι πιο επιθετικοί και να ανταποκρίνονται λιγότερο στις συμβατικές θεραπείες, ενώ η διάγνωση μπορεί να καθυστερεί λόγω της επικέντρωσης στη διαχείριση των λοιμώξεων και άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με την ανοσοανεπάρκεια. Επιπλέον, η συχνή χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ανοσολογικών θεραπειών, καθιστώντας πιο δύσκολη την αντιμετώπιση του καρκίνου. Η κατανόηση της σχέσης μεταξύ ανοσοανεπάρκειας και καρκίνου έχει τις ρίζες της στη μελέτη των πρωτογενών ανοσοανεπαρκειών κατά τις δεκαετίες του 1960 και 1970. Μελέτες σε ασθενείς με SCID και άλλες σοβαρές ανοσοανεπάρκειες αποκάλυψαν ότι η απουσία λειτουργικού ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε αυξημένη εμφάνιση κακοήθειας, μια παρατήρηση που ενίσχυσε την έννοια της ανοσολογικής επιτήρησης (Burnet, 1970).

Είναι δεκάδες τα γονίδια που έχουν ανακαλυφθεί, τα οποία έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ανοσοανεπάρκειας. Στον πίνακα 9.1 αναφέρονται κάποια από αυτά. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη τεχνολογιών γενετικής ανάλυσης, όπως η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (NGS), έχει επιτρέψει την αναγνώριση των μεταλλάξεων που προδιαθέτουν σε ανοσοανεπάρκειες, προσφέροντας νέες δυνατότητες για διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις (Picard et al., 2015). Αυτές οι ανακαλύψεις έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών, οι οποίες στοχεύουν συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια και επιτρέπουν την καλύτερη διαχείριση των καρκίνων σε παιδιά με ανοσοανεπάρκεια.

Η έγκαιρη διάγνωση και η συνεχής παρακολούθηση είναι κρίσιμης σημασίας για τα παιδιά με ανοσοανεπάρκεια, δεδομένου του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Η τακτική παρακολούθηση για σημεία κακοήθειας και η έγκαιρη παρέμβαση μπορούν να βελτιώσουν την πρόγνωση και να αυξήσουν τις πιθανότητες επιβίωσης.



**Πίνακας 9.1: Παραδείγματα γονιδίων που σχετίζονται με ανοσοανεπάρκειες
(National Center for Biotechnology Information, 2024).**

Γονίδιο	Ασθένεια/Σύνδρομο	Επίδραση μετάλλαξης στο ανοσοποιητικό σύστημα
ADA	Adenosine Deaminase	Ανεπάρκεια στην ανάπτυξη T- και B-κυττάρων
RAG1/RAG2	SCID	Ελαττωματική ανάπτυξη T- και B-κυττάρων
IL2RG	X-linked SCID	Ανεπάρκεια των T-κυττάρων λόγω μη λειτουργικής IL2
GATA2	NK Cell deficiency	Ανεπάρκεια NK κυττάρων και αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας
STAT3	Hyper IgE syndrome	Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις λόγω διαταραχής των T- και B-κυττάρων
PRF1	Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	Αποτυχία φαγοκυττάρων να καταστρέψουν παθογόνα
NBN	Nijmegen Breakage syndrome	Ανεπάρκεια στην επιδιόρθωση του DNA
FOXP3	IPEX syndrome	Διαταραχή της ανοσορύθμισης, αυξημένη ευαισθησία σε αυτοάνοσα
CYBB	Chronic granulomatous disease	Αδυναμία φαγοκυττάρων να καταστρέψουν βακτήρια
ELANE	Severe congenital Neutropenia	Ανεπάρκεια ουδετεροφίλων
FAS/FASLG	ALP syndrome	Διαταραχές της ανοσορρύθμισης και αυτοανοσία



10 Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική διατριβή ανέδειξε τη σύνθετη σχέση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και παιδιατρικών καρκίνων, τονίζοντας τη σημασία της αναγνώρισης των κληρονομικών γενετικών παραλλαγών που συμβάλλουν στην καρκινογένεση σε νεαρή ηλικία. Μέσω της ανάλυσης διαφόρων γενετικών συνδρόμων, όπως το Σύνδρομο Li-Fraumeni, η Νευροϊνωμάτωση τύπου 1, το Ρετινοβλάστωμα, και το Νεφροβλάστωμα, διαπιστώθηκε ότι οι κληρονομικές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων στα παιδιά.

Η γενετική προδιάθεση φαίνεται να αποτελεί βασικό παράγοντα στην εμφάνιση παιδιατρικών καρκίνων, επηρεάζοντας όχι μόνο την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου αλλά τον τύπο και τη σοβαρότητα των όγκων που εμφανίζονται. Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 οδηγούν σε αυξημένη ευαισθησία σε πολλούς τύπους καρκίνου, ενώ οι μεταλλάξεις στο γονίδιο RB1 σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη ρετινοβλαστώματος. Ενώ άλλες γενετικές ανωμαλίες οδηγούν σε διαταραχές στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, προκαλούν γενετική αστάθεια και καρκινογένεση.

Η κατανόηση αυτών των γενετικών μηχανισμών έχει άμεσες επιπτώσεις στη διάγνωση και στη θεραπεία των παιδιατρικών καρκίνων. Η έγκαιρη διάγνωση μέσω γενετικών ελέγχων μπορεί να επιτρέψει την ανίχνευση καρκίνων σε πρώιμο στάδιο, βελτιώνοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχούς θεραπείας και επιβίωσης. Επιπλέον, οι σύγχρονες τεχνολογίες, όπως η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS), έχουν βελτιώσει την ικανότητά μας να ανιχνεύουμε σπάνιες γενετικές μεταλλάξεις, οδηγώντας σε πιο εξατομικευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Η εξατομικευμένη ιατρική, βασισμένη στα γενετικά προφίλ των ασθενών, αποτελεί το επόμενο μεγάλο βήμα στη θεραπεία των παιδιατρικών καρκίνων. Οι στοχευμένες θεραπείες, που επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις, έχουν ήδη δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπως το ρετινοβλάστωμα και το Σύνδρομο Li-Fraumeni. Αυτές οι θεραπείες, που περιλαμβάνουν μικρομοριακούς αναστολείς και ανοσοθεραπείες, προσφέρουν νέες δυνατότητες για τη βελτίωση της πρόγνωσης των παιδιών με καρκίνο.

Η έρευνα στον τομέα της γενετικής προδιάθεσης για παιδιατρικούς καρκίνους πρέπει να συνεχιστεί, με στόχο την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στην καρκινογένεση. Η ανακάλυψη νέων γενετικών παραγόντων και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών όπως η γονιδιακή θεραπεία, θα συμβάλλουν στη βελτίωση



της θεραπείας και της πρόγνωσης των παιδιατρικών ασθενών. Ιδιαίτερη σημασία έχει η μελέτη των περιβαλλοντικών και επιγενετικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν με τα γενετικά προδιαθετικά γονίδια, καθώς αυτά τα πεδία παραμένουν σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητα.



Βιβλιογραφία

- Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of Retinoblastoma in 2015: Agreement and Disagreement. JAMA Ophthalmol. 2015;133(11):1341-1347.
- Agarwal, S.K., Guru, S.C., Heppner, C., Erdos, M.R., Collins, R.M., Park, S.Y., Saggari, S., Chandrasekharappa, S.C., & Collins, F.S., 2004. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. Cell, 96(1), pp.143-152.
- Alter, B.P., 2014. Fanconi anemia and the development of leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology, 27(3), pp.214-221.
- Astuti, D., Morris, M.R., Cooper, W.N., Staals, R.H., Wake, N.C., Fews, G.A., Gill, H., Gentle, D., Shuib, S., Ricketts, C.J., Cole, T., van Essen, A.J., van Lingen, R.A., Neri, G., Opitz, J.M., Rump, P., Stolte-Dijkstra, I., Latif, F., & Maher, E.R., 2012. Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. Nature Genetics, 44(3), pp.277-284.
- Auerbach, A.D. (2009) 'Fanconi anemia and its diagnosis', Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 668(1-2), pp. 4-10.
- Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J.M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., ... & Frebourg, T. (2015) 'Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers', Journal of Clinical Oncology, 33(21), pp. 2345-2352.
- Burnet, F. M. (1970) 'The concept of immunological surveillance', Progress in Experimental Tumor Research, 13, pp. 1-27
- Calva-Cerqueira, D., Dahdaleh, F.S., Woodfield, G., Chittenden, A., Howe, J.R., 2009. Discovery of the BMPR1A mutation in juvenile polyposis syndrome. Gut, 58(5), pp.668-674.
- Chantada, G.L., Leal, C.A. (2019). Retinoblastoma: An International Perspective. In: Berry, J., Kim, J., Damato, B., Singh, A. (eds) Clinical Ophthalmic Oncology. Springer, Cham.
- Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. Oncologist.
- Chun, H. H., & Gatti, R. A. (2004) 'Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype', DNA Repair, 3(8-9), pp. 1187-1196.
- Cleaver, J.E., 2005. Xeroderma pigmentosum: molecular basis and human genetic model of DNA repair deficiency. DNA Repair, 4(5), pp.554-559.



- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002) 'Inflammation and cancer', *Nature*, 420(6917), pp. 860-867
- Davidson, J.M., Perlman, E.J., & Gadd, S., 2009. Wilms tumor: Diagnostic approach and role of genetics. *Advances in Anatomic Pathology*, 16(4), pp.230-244.
- Davidoff, A.M., 2009. Wilms tumor. *Current Opinion in Pediatrics*, 21(3), pp.357-364.
- Dimaras, H., Corson, T.W., Cobrinik, D., White, A., Zhao, J., Munier, F.L., Abramson, D.H., Shields, C.L., Chantada, G.L., Njuguna, F., & Gallie, B.L. (2015). Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15021
- Dimaras, H. and Corson, T.W., 2019. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *Journal of Neuroscience Research*, 97(1), pp.29-44.
- Fanconi Anemia Research Fund (2020) Fanconi anemia: standards for clinical care. 5th edn. Eugene, OR: Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Feroz, W., Sheikh, A.M.A. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egypt J Med Hum Genet* 21, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00089-x>
- Finger, P.T., Semenova, E., Gallie, B., Chantada, G.L., Freire, J.E.G., & Marr, B.P. (2016). International Classification of Retinoblastoma. *American Journal of Ophthalmology*, 176, pp. 159-167.
- Friend, S.H., Bernards, R., Rogelj, S., Weinberg, R.A., Rapaport, J.M., Albert, D.M., & Dryja, T.P. (1986) 'A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma', *Nature*, 323(6089), pp. 643-646.
- Garcia-Moreno, H., Langbehn, D.R., Abiona, A., et al., 2023. Neurological disease in xeroderma pigmentosum: prospective cohort study of its features and progression. *Brain*, 146(12), pp.5044-5059.
- Green, D.M., Breslow, N.E., Beckwith, J.B., Ritchey, M.L., Shamberger, R.C., Haase, G.M., D'Angio, G.J., Grundy, P.E., Perlman, E.J., & Donaldson, M., 2001. Treatment of children with stages II to IV favorable histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), pp.748-757.
- Groen, E.J., Roos, A., Muntinghe, F.L., Enting, R.H., de Vries, J., Kleibeuker, J.H., Nagengast, F.M. and Links, T.P., 2020. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis: desmoid tumours, and upper gastrointestinal adenomas and carcinomas. *The Lancet Oncology*, 9(7), pp. 726-735.



- Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J. & Widemann, B. C. (2020). Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*, 382(15), 1430-1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735.
- Grønskov, K., Olsen, J.H., Sand, A., et al., 2007. Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. *Human Genetics*, 122(1), pp.45-50.
- Hasle, H., Clemmensen, I.H., & Mikkelsen, M. (2000) 'Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome', *The Lancet*, 355(9199), pp. 165-169.
- Hoischen, A., van Bon, B.W., Gilissen, C., et al., 2011. De novo mutations of ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. *Nature Genetics*, 43(8), pp.729-731.
- Howe, J.R., Roth, S., Ringold, J.C., Summers, R.W., Jarvinen, H.J., Sistonen, P., Tomlinson, I.P., Houlston, R.S., Bevan, S., Mitros, F.A., Stone, E.M., and Aaltonen, L.A., 2001. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science*, 280(5366), pp.1086-1088.
- Huff, V., 2011. Wilms tumor genetics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157C(2), pp.96-106.
- Jasperson, K.W., Patel, S.G., Ahnen, D.J., et al., 2017. APC-associated polyposis conditions. *GeneReviews*
- Kee, Y. and D'Andrea, A.D., 2012. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(11), pp.3799-3806.
- Kinzler, K.W. and Vogelstein, B., 2016. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), pp.159-170
- Kloos, R.T., Eng, C., Evans, D.B., Francis, G.L., Gagel, R.F., Moley, J.F., Pacini, F., Ringel, M.D., Schlumberger, M., Wells, S.A. and American Thyroid Association Guidelines Task Force, 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19(6), pp.565-612.
- Kutler, D.I., Auerbach, A.D., Satagopan, J., et al. (2003) 'High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia', *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 129(1), pp. 106-112.
- Kraemer, K.H., Patronas, N.J., Schiffmann, R., Brooks, B.P., Tamura, D. and DiGiovanna, J.J., 2007. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: A complex genotype–phenotype relationship. *Neuroscience*, 145(4), pp.1388-1396.



- Lehmann, A.R. (2003) 'DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy', *Biochimie*, 85(11), pp. 1101-1111.
- Lemos, M.C. and Thakker, R.V., 2008. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation*, 29(1), pp.22-32.
- Li, F.P. and Fraumeni, J.F. (1969) 'Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome', *Journal of the National Cancer Institute*, 43(6), pp. 1365-1373.
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., et al. (2022) 'Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, p. 3.
- Malkin, D., Li, F.P., Strong, L.C., Fraumeni, J.F., Nelson, C.E., Kim, D.H., ... & Friend, S.H. (1990) 'Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms', *Science*, 250(4985), pp. 1233-1238.
- Mussa, A., Russo, S., De Crescenzo, A., Chiesa, N., Molinatto, C., & Larizza, L., 2016. Prevalence of Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome: A systematic review. *Journal of Pediatrics*, 176, pp.142-149.
- National Center for Biotechnology Information (2024) 'Primary immunodeficiency (PID) genes and associated syndromes', *Genetics Home Reference*
- Nemunaitis JM, Nemunaitis J. Potential of Advexin: a p53 gene-replacement therapy in Li-Fraumeni syndrome. *Future Oncol*. 2008;4(6):759-768.
- Nelson, W.E. (2019) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st edn. Amsterdam: Elsevier
- Nguyen, R. and Dombi, E., 2016. mTOR Inhibitors in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Neuro-Oncology*, 128(3), pp.421-431.
- Olivier, M., Goldgar, D.E., Sodha, N., Ohgaki, H., Kleihues, P., Hainaut, P., & Eeles, R.A. (2003) 'Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype', *Cancer Research*, 63(20), pp. 6643-6650.
- Rauen, K.A. (2013) 'The RASopathies', *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, pp. 355-369.
- Rivera, M.N., & Haber, D.A., 2005. Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nature Reviews Cancer*, 5(9), pp.699-712
- Roberts, I., Izraeli, S., Gibbons, B., Eldin, M.F., & Izraeli, S. (2013) 'Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: biology, treatment and outcome', *Archives of Disease in Childhood*, 98(1), pp. 14-17.



- Rothblum-Oviatt, C., Wright, J., Lefton-Greif, M.A., McGrath-Morrow, S.A., Crawford, T.O. and Lederman, H.M., 2016. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), p.159.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011) 'Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion', *Science*, 331(6024), pp. 1565-1570.
- Schubert, S., Shannon, K., Bollag, G. (2007) 'Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer', *Nature Reviews Cancer*, 7(4), pp. 295-308.
- Shields, C.L., Mashayekhi, A., Au, A.K., Czyz, C., Leahey, A., Meadows, A.T., & Shields, J.A. (2013). The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*, 113(12), pp. 2276-2280
- Shiloh, Y., 2003. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nature Reviews Cancer*, 3(3), pp.155-168.
- Shiloh, Y., & Ziv, Y. (2013) 'The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more', *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 14(4), pp. 197-210.
- Soliman, S.E., Racher, H., Zhang, C., MacDonald, H., and Gallie, B.L., 2017. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma—an update. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Phila)*, 6(2), pp.197-207.
- Springer, 2021. WT1-related disorders: more than Denys-Drash syndrome. *Pediatric Nephrology*.
- Stivaros, S.M., Harris, K.C., & Rockman-Greenberg, C. (2012). Anti-angiogenic therapies for neurofibromatosis type 1. *Clinical Genetics*, 81(6), pp. 481-487.
- Subha L., 2008, A clinical study of retinoblastoma. PhD Thesis. The Tamil Nadu Dr. M.G.R. Medical University.
- Sur ML, Armat I, Sur G, et al. Neurofibromatosis in Children: Actually and Perspectives. *Children (Basel)*. 2022;9(1):40. Published 2022 Jan 2. doi:10.3390/children9010040
- Tabori, U., Shlien, A., Baskin, B., Levitt, G.A., Villani, A., & Malkin, D. (2017) 'TP53 alterations determine a unique tumor spectrum in Li-Fraumeni syndrome patients', *Cancer Research*, 77(6), pp. 1478-1483.
- Tartaglia, M., Gelb, B.D., Zenker, M. (2011) 'Noonan syndrome and clinically related disorders', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(1), pp. 161-179.



- Taylor, A. M., Byrd, P. J., & McConville, C. M. (2015) 'The role of ATM in response to ionising radiation', *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 764, pp. 13-22.
- Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers (Basel)*. 2011;3(1):994-1013. Published 2011 Mar 3. doi:10.3390/cancers3010994
- Villani, A., Tabori, U., Schiffman, J., Shlien, A., Beyene, J., Druker, H., ... & Malkin, D. (2011) 'Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study', *The Lancet Oncology*, 12(6), pp. 559-567.
- Vujančić, G.M., Galluzzo Mutti, L. and Popov, S.D., 2019. Renal tumours of childhood: What's new in classification, morphology, molecular findings and prognosis. *Seminars in Cancer Biology*
- Wang, A.T., Smogorzewska, A. and Mimitou, E.P., 2017. Molecular genetics of the Fanconi anemia pathway. *Annual Review of Genetics*, 51, pp.59-83.
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014) 'Childhood and adolescent cancer statistics, 2014', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), pp. 83-103.
- Weksberg, R., Shuman, C., & Beckwith, J.B., 2010. Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 18(1), pp.8-14.
- Wells, S.A., Asa, S.L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D.B., Gagel, R.F., Lee, N., Machens, A., Moley, J.F., Pacini, F., Raue, F. and American Thyroid Association Guidelines Task Force, 2013. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25(6), pp.567-610.
- Williams, V.C., Lucas, J., Babcock, M.A., Gutmann, D.H., Korf, B., & Maria, B.L. (2009) 'Neurofibromatosis type 1 revisited', *Pediatrics*, 123(1), pp. 124-133.
- Zugbi, S., Ganiewich, D., Bhattacharyya, A., et al., 2020. Clinical, genomic, and pharmacological study of MYCN-amplified RB1 wild-type metastatic retinoblastoma. *Cancers (Basel)*, 12(9), p.2714.