

توصیف و طبقه بندی سندرم‌های سرطان ارثی مرتبط با کلیه، معده، ملانوما و تیروئید

• الهه عاشق مدینه

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد



• دکتر مهتا مظاهری نائینی

استاد تمام ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، مرکز تحقیقات سلامت مادر و نوزاد



• مهدیه یآوری

دانشجوی دکترای ژنتیک، مرکز تحقیقات سلامت مادر و نوزاد



• محمد فصیحی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد



چکیده

مسیرهای سیگنالینگ سرطان تمرکز دارند. علاوه بر این، داروهای موجود که مسیرهای مولکولی خاصی را هدف قرار می‌دهند، امیدهای تازه‌ای در درمان سرطان‌های ارثی ایجاد کرده‌اند. این تحقیق بر ضرورت مشاوره ژنتیکی و غربالگری دقیق برای افراد دارای سابقه خانوادگی تاکید دارد تا تشخیص زود هنگام و مداخلات پیشگیرانه موثرتر صورت گیرد.

کلید واژه: سندرم‌های سرطان ارثی، سرطان معده ارثی، سرطان کلیه ارثی، سرطان ملانوما ارثی، سرطان تیروئید ارثی، سابقه خانوادگی

مقدمه

سندرم‌های سرطان ارثی (HCS) گروهی از اختلالات ژنتیکی هستند که در آن‌ها خطر ابتلا به انواع خاصی از

سندرم‌های سرطان ارثی^۱ (HCSs) گروهی از اختلالات ژنتیکی هستند که در آن‌ها جهش‌های ارثی در ژن‌های خاص، احتمال بروز انواع مختلف سرطان را افزایش می‌دهند. این سندرم‌ها اغلب به دلیل الگوهای خانوادگی خاص و بروز زود هنگام قابل شناسایی‌اند. در مقاله حاضر، به بررسی مهم‌ترین انواع سندرم‌های ارثی شامل سرطان کلیه ارثی (HRCS)^۲، سرطان معده ارثی (HGC)^۳، سرطان ملانوما ارثی^۴، سرطان تیروئید ارثی^۵ پرداخته و راهکارهای تشخیصی و درمانی مرتبط را مورد بررسی قرار داده است. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که شناخت دقیق و زود هنگام جهش‌های مرتبط با سرطان‌های خانوادگی می‌تواند در پیشگیری، غربالگری و درمان مؤثر باشد. مطالعات اخیر بر نقش ژن‌های مختلف سرکوبگر تومور و ارتباط آن‌ها با

- 1- Hereditary cancer syndromes
- 2- Hereditary Renal cancer syndromes
- 3- Hereditary Gastric cancer
- 4- Hereditary Melanoma Cancer
- 5- Hereditary Tyroid Cancer



سرطان‌ها به طور چشمگیری بالاتر از جمعیت عمومی است. این سندرم‌ها ناشی از جهش‌های ژرم لاین در ژن‌های خاص هستند که از والدین به فرزندان به ارث می‌رسند. در یک سندرم سرطان ارثی، الگوهای خاصی از سرطان ممکن است در خانواده‌ها مشاهده شود که این الگوها شامل وجود چندین عضو نزدیک خانواده (مانند مادر، دختر و خواهر) با نوع مشابهی از سرطان، ابتلا به سرطان در سنین پایین یا بروز دو یا چند نوع سرطان در یک فرد می‌باشد. افرادی که در آن‌ها HCS شناسایی شده است، دارای واریانت‌های بیماری‌زا / نسبتاً بیماری‌زا در ژن‌های رده زایا هستند که آن‌ها را به توسعه تومور مستعد می‌کند (۱). این گروه هتروژن از بیماری‌های ژنتیکی احتمالاً رایج‌ترین کلاس بیماری‌های ژنتیکی مندلی به شمار می‌رود که با نارسایی چندین بافت مختلف بدن مشخص می‌شود. پیشرفت سرطان ارثی مطابق با فرضیه "دو ضربه‌ای" نادسون^۶ است که در آن کپی باقی مانده از ژن آسیب دیده به صورت سوماتیک غیر فعال می‌شود (۲). سندرم‌های سرطان ارثی تقریباً ۱۰٪ از سرطان‌های جهان را تشکیل می‌دهند، هر چند که اغلب به درستی تشخیص داده نمی‌شوند. پنج دسته از واریانت‌های ژنتیکی که توسط راهنماهای کالج پزشکی ژنتیک و ژنومیک آمریکا (ACMG)^۷ تعیین شده عبارتند از: خوش خیم (B)^۸، نسبتاً خوش خیم (LB)^۹، واریانت با اهمیت نامشخص (VUS)^{۱۰}، پاتوژن (P)^{۱۱} و نسبتاً پاتوژن (LP)^{۱۲}. در این مقاله قصد داریم سندرم‌های ارثی مرتبط با سرطان‌های کلیه، معده، ملانوما و تیروئید را توصیف و طبقه بندی کنیم (۳).

□ سندرم‌های سرطان کلیه ارثی (HRCS)^{۱۳}

کارسینومای سلول کلیه (RCC)^{۱۴} با شیوع ۱:۱۰۰ در سطح جهان، در بین مردان هفتمین و میان زنان نهمین سرطان رایج به شمار می‌رود (۴). سرطان کلیه ارثی یکی از نادرترین سندرم‌های سرطان خانوادگی محسوب می‌شود که مطالعات مختلف نشان داده‌اند ۲-۳٪ از جمعیت جهان حامل واریانت‌های بیماری‌زا (واژه امروزی جهش‌های ارثی) در سلول‌های زایای خود می‌باشند. سندرم سرطان کلیه ارثی با نحوه توارث اتوزوم غالب از فرضیه دو ضربه‌ای نادسون پیروی می‌کند، به گونه‌ای که یکی از والدین واریانت بیماری‌زا را به فرزند منتقل کرده و در اثر غیر فعال شدن آلل دوم از طریق حذف، جهش نقطه‌ای یا خاموشی اپی ژنتیک، فنوتیپ تومور بروز می‌یابد. توصیف تعدادی از مهم‌ترین بیماری‌های مرتبط با سندرم سرطان کلیه ارثی را در ادامه خواهیم داشت (۵).

□ سندرم فون هیپل لینداو (VHL)^{۱۵}

ژن سرکوبگر تومور VHL در بازوی کوتاه کروموزوم ۳ قرار دارد و واریانت‌های بیماری‌زا این ژن افراد را به بیماری VHL مستعد می‌کند.^{۱۶} RCC، فنوکروموسیتوما و همانژیوبلاستوما از جمله تظاهرات VHL هستند که در معیارهای تشخیصی قرار می‌گیرند. متوسط شیوع سراسری VHL حدود ۱ در ۶۳,۰۰۰ در دنیا و خطر RCC در بیماران VHL تا ۳۰٪ است (۶). نحوه وراثت VHL به صورت اتوزومال غالب با نفوذ تقریباً کامل است. در طول سال‌ها، روش‌های مختلفی برای شناسایی تغییرات

6- Knudson

7- American College of Medical Genetics and Genomics

8- Benign

9- Likely Benign

10- Variant of Uncertain Significance

11- Pathogen

12- Likely Pathogen

13- Hereditary Renal Cancer Syndromes

14- Renal cell carcinoma

15- Von Hippel-Lindau

16- Renal cell carcinoma

mTOR^{۲۰} می‌تواند در درمان VHL مفید باشد (۹).

□ سندرم برت-هاگ-داب (BHD)^{۲۱}

در سال ۱۹۷۵، فردی به نام Knickenberg Hornstein وجود ضایعات فیروفولیگولوم^{۲۲} را در بافت‌های همبند پوست دو خویشاوند مرتبط مشاهده کرد. دو سال بعد، Georgina Hogg، James Dubé و Arthur Birt تومورهای کوچک و رنگ‌پریده‌ای را در پوست و اندام‌های مختلف در تعداد بیشتری از خویشاوندان گزارش کردند (۱۰). روش وراثت سندرم BHD به صورت اتوزوم غالب است و ژنی که باعث این بیماری می‌شود، فولیکولین (FLCN) است که در مکان 17p11,2 با ۱۴ اگزون قرار دارد. کیست‌های ریوی، تومورهای کلیوی و فیروفولیگولوم‌های پوست برخی از نشانه‌های مهم بالینی BHD تلقی می‌گردند. طبق یک مطالعه درباره ارزیابی تومورهای کلیوی در BHD، مشاهده شد که بیش از ۲۵٪ از این بیماران، تومورهای کلیوی را نشان می‌دهند (۱۱). براساس تحقیقات Christian P. Pavlovic و همکارانش بر روی ۱۳۰ تومور کلیوی از ۳۰ بیمار مبتلا به BHD در ۱۹ خانواده مختلف، پیشنهاد شده که ضایعات میکروسکوپی انکوژنی ممکن است نشانه‌ای از ابتلا به کارسینومای سلول کلیوی رنگ‌پذیر و همچنین کارسینوماهای سلول کلیوی شفاف (ccRCC)^{۲۳} در بیماران BHD باشند (۱۲).

□ سندرم لئومیوماتوزیس و کارسینومای سلول کلیوی ارثی (HLRCC)^{۲۴}

همان‌طور که از نامش پیداست، ضایعات لئومیوماتومای پوستی نشانه بالینی مهمی در HLRCC هستند که بیانگر

مختلف در ژن VHL توسعه یافته است. در ابتدا از تکنیک «وسترن بلات» برای تشخیص حذف‌ها استفاده می‌شد، اما با پیاده‌سازی روش^{۱۷} MLPA-PCR، بازآرایی‌های بزرگ ژن مانند حذف یا درج شناسایی شدند. امروزه با توسعه سیستم‌های توالی‌یابی که به آن‌ها توالی‌یابی نسل‌بعدی^{۱۸} (NGS) گفته می‌شود، می‌توان واریانت‌های بیماری‌زا را در VHL شناسایی کرد، اما محدودیتی که در این تحلیل وجود دارد، ناتوانی در شناسایی بازآرایی‌های بزرگ ژن است (۵). بیماری VHL به چهار کلاس ۱، A2، B2 و C2 تقسیم می‌شود. واریانت‌های بیماری‌زا در بیماران با کلاس ۱ با خطر پائینی از فئوکروموسیتوما مرتبط هستند. نرخ بروز RCC در نوع A2 به طور قابل توجهی بالاتر از B2 است و جهش‌ها در نوع C2 منجر به فئوکروموسیتوما در بیماران می‌شود (۷). ژن VHL پروتئین سرکوبگر تومور را رمزگذاری می‌کند که نقش مهمی در شرایط هیپوکسی ایفا می‌کند. در شرایط نرمال، یعنی زمانی که میزان اکسیژن کافی است، مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنال دهی شامل PI3K/AKT یا Ras از طریق چندین فاکتور رشد فعال می‌شوند و پروتئین VHL فاکتور القاکننده هیپوکسی (HIF1a)^{۱۹} را از طریق فعال سازی کمپلکس پروتئین‌ها که منجر به تخریب HIF1a می‌شود، مهار می‌کند. در مقابل، در شرایط هیپوکسی که سطح اکسیژن پایین است، برخی مدیفیکاسیون‌ها مانند acetylation، ubiquitination، hydroxylation روی HIF1a باعث افزایش پایداری HIF1a می‌شوند و مهار VHL حذف می‌شود، بنابراین فعالیت رونویسی HIF1a فعال باقی می‌ماند (۸). داروی Temsirolimus با کاهش سطح HIF1a از طریق مهار فعالیت کیناز

- 17- Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification polymerase chain reaction
- 18- Next generation study
- 19- Hypoxia-inducible factor 1-alpha
- 20- mammalian target of rapamycin
- 21- Birt-Hogg-Dubé
- 22- Fibrofolliculoma
- 23- Clear Renal Cell Carcinomas
- 24- Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma



دو نوع ارثی و تک گیر^{۲۸} در HPRCC مشاهده می‌شوند، اما نوع تک گیر آن شایع‌تر است. این سندرم با تومورهای پاپیلاری دو طرفه در سلول‌های کلیوی مشخص می‌شود. Thoenes و همکارانش در سال ۱۹۸۶، سندرم HPRCC را بر اساس مورفولوژی تومورهای کلیوی به زیرگروه‌های ائوزینوفیلیک، بازوفیلیک و ائوزینوفیلیک/بازوفیلیک تقسیم کردند (۱۸). مهارکننده‌های MET ممکن است پتانسیل درمانی هدفمندی برای این بیماران داشته باشند. به عنوان مثال، Capmatinib یک دسته از مهارکننده MET به شمار می‌روند که در آزمایش‌ها بر روی سرطان ریه غیر کوچک (NSCLC)^{۲۹} موفق بوده، اما تحقیقات در مورد اثر Capmatinib در بیماران HPRCC به نتیجه قطعی نرسیده است (۵، ۱۹).

□ سندرم پاراگانگلیوما و فئوکروموسایتوما ارثی (HPP)^{۳۰}

پاراگانگلیوما با تومورهای سیستم عصبی سمپاتیک / پارا سمپاتیک در ارگان‌های مختلف مانند گردن و مغز و همچنین فئوکروموسایتوما با تومورهای غده فوق کلیوی مشخص می‌شوند (۲۰). HPP با وراثت اتوزومال غالب، شامل کمپلکس سوکسینات دهیدروژناز (SDH)^{۳۱} تشکیل شده از چهار زیر واحد (SDHA، SDHB، SDHC، SDHD) می‌باشد. آنزیم میتوکندریایی سوکسینات دهیدروژناز در چرخه کربس نقش داشته و سوکسینات را به فومارات تبدیل می‌کند. SDHD دارای نفوذ تقریباً کامل است و بر اساس تحقیقات انجام شده بر روی واریانت‌های بیماری زای موجود در سلول‌های زایا، مشخص شده است که جهش‌های SDHC و SDHD با پاراتیروئیدوما و فئوکروموسیتوم ارتباط دارند، اما واریانت‌های بیماری زای

ضایعات سفت و گوشتی با اندازه ۰٫۴ تا ۲٫۵ میلی‌متر بر روی سطح پوست می‌باشند. در ابتداء، ارتباط بین لئومیوماتومای رحمی و لئومیوماتومای پوستانی به عنوان سندرم Reed's شناسایی شد، اما سپس تومورهای کلیوی در برخی از بیماران با سندرم Reed's تشخیص داده شدند، از این رو اصطلاح سندرم Reed's به لئومیوماتوز ارثی و کارسینوم سلول کلیوی تغییر نام پیدا کرد (۱۳). این بیماری با شیوع نزدیک به ۱:۲۰۰۰ در سطح جهانی، دارای خطر ۱۵٪ برای بروز RCC می‌باشد (۱۴). فومارات هیدراتاز (FH)^{۳۲} به عنوان ژن مسئول بیماری HLRCC در موقعیت کروموزومی ۱q 42.3 قرار دارد. محصول این ژن آنزیمی است که ملات را از فومارات در چرخه اسیدتری کربوکسیلیک تولید می‌کند. جهش‌های هموزیگوت در رده زایای ژن FH باعث ایجاد تومورهای مربوطه می‌شوند. بیشتر نوع جهش‌های موجود در HLRCC، جهش‌های نقطه‌ای هستند، اما جهش‌های حذف، تغییر چارچوب و بی معنی نیز از دیگر جهش‌هایی هستند که می‌توان ذکر کرد (۱۵).

□ سندرم کارسینوما سلول کلیوی پاپیلوما ارثی (HPRCC)^{۳۳}

سندرم HPRCC الگوی وراثتی اتوزومال غالب را دنبال می‌کند و حدود ۱۰٪ از RCC را شامل می‌شود (۱۶). جهش‌های غیر فعال کننده در ژن انکوژن فاکتور انتقال مزانشیم-اپیتلیال (MET^{TV})، که یک گیرنده تیروزین کیناز را در سطح غشای سلول‌های کلیوی کد می‌کند، سبب بروز این بیماری می‌گردد. ژن MET در 7q31 واقع شده و نقش مهمی در ترمیم سلول‌های کلیوی پس از آسیب‌های مختلف مانند ایسکمی یا آسیب‌های شیمیایی ایفا می‌کند (۱۷). هر

- 25- Fumarate Hydratase
- 26- Hereditary papillary renal cell carcinoma
- 27- Mesenchymal Epithelial Transition
- 28- Sporadic
- 29- Non-Small Cell Lung Cancer
- 30- Hereditary Paraganglioma and Pheochromocytoma
- 31- Succinate Dehydrogenase



مربوط به SDHB با خطر بالای RCC مرتبط هستند (۲۱). طبق یک مطالعه بر روی ۲۷ بیمار تومور کلیوی که نشان دهنده نقص SDH بودند، پیشنهاد شده است که ۰.۰۵-۰.۲٪ از بیماران RCC با نقص SDH همراه می‌باشند (۲۲). یکی از اهداف درمان در بیماران با نقص SDH، مختل کردن مسیر متابولیسم گلوکز (مانند گلیکولیز) یا جلوگیری از ورود گلوکز به سلول است. ترکیب دو داروی Vandetanib و Metformin در حال بررسی است (۲۳).

□ سندرم توبروس اسکروزیس (TS) ۳۲

سندرم توبروس اسکروزیس یک بیماری با درگیری چندین ارگان مختلف به همراه الگوی وراثتی اتوزومال غالب است و تقریباً ۱ از ۶۰۰۰ نوزاد در کل جهان به آن مبتلا می‌شود. هامارتوما^{۳۳} (تومورهای غیر تهاجمی) واضح‌ترین ویژگی گروه‌های توبروس اسکروزیس به شمار می‌رود که در بافت‌های مختلفی از جمله قلب، پوست، مغز و کلیه ایجاد می‌گردد (۲۴). TSC1^{۳۴} و TSC2^{۳۵} دو ژن اصلی دخیل در TS به ترتیب در 9q34 و 13p16 نقشه کروموزومی قرار گرفته‌اند. PKD1^{۳۶} در مجاورت TSC1 (ناحیه 16p13) واقع شده است که گویای ارتباط جهش‌های TSC با بروز علائم کلیوی در دوران کودکی می‌باشند. در مطالعاتی که بر روی ۸۰ کودک مبتلا به TS انجام شده، مشخص شده است که ۸۲٪ از آن‌ها دارای تومورهای کلیوی هستند (۲۵). در جمعیت توبروس اسکروزیس تقریباً ۵-۲٪ از بیماران حذف پیوسته همزمان TSC2 و PKD1 را در سلول‌های رده زایا نشان داده‌اند که حاکی از بروز بیماری کلیوی پلی کیستیک آشکار در این گروه از افراد می‌باشد (۲۶). عملکرد TSC1/2 در مسیر mTOR می‌تواند برای اهداف

درمانی مفید باشد. کمپلکس mTOR باعث القای چرخه سلولی و تمایز می‌شود در حالی که TSC1/2 این مسیر را با مهار mTOR کنترل می‌کند، اما جهش در TSC1/2 مانند آنچه در بیماران توبروس اسکروزیس رخ می‌دهد، باعث فعال شدن بیش از حد این مسیر و بروز تومورها می‌شود. بنابراین واضح است که داروهایی که می‌توانند بر کمپلکس mTOR تأثیر بگذارند، در درمان این اختلال مفید هستند. به این ترتیب، درمان با Sirolimus در بیماران مبتلا به TS به طور موفقیت آمیزی عوارض بیماری را کاهش داده است (۲۷، ۲۴).

□ سندرم استعداد به تومور BAP1 ۳۷

پروتئین BAP1 یک پروتئین هسته‌ای/سیتوپلاسمی به همراه نقش مهاری است که در بازوی کوتاه کروموزوم ۳ و ناحیه ۲۱.۳ قرار دارد. BAP1 می‌تواند با عملکرد BRCA1^{۳۸} تداخل ایجاد کرده و فعالیت مهاری آن را کاهش دهد (۲۸). جهش‌های خانوادگی BAP1 در موارد نادر با RCC گزارش شده‌اند. اگر چه واریانت‌های بیماری‌زا در این ژن در ارتباط با RCC توصیف شده‌اند، اما به دلیل نادر بودن آن‌ها، تشخیص آن در بیماران RCC به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار نگرفته است (۱۴). بر اساس مطالعات Samuel و همکارانش که تأثیر ژن BAP1 بر چرخه سلولی را بررسی کرده‌اند، مشخص شده است که BAP1 از تکثیر سلولی بدون القای آپوپتوز جلوگیری می‌کند. همچنین، آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که جهش در این ژن به صورت منفی - غالب نیست (۲۹). در حال حاضر درمان قطعی برای RCC با نقص BAP1 وجود ندارد، اما برخی کلینیک‌ها پیشنهاد مداخله زود هنگام را داده‌اند (۳۰).

- 32- Tuberous Sclerosis
- 33- Hamartoma
- 34- Tuberous sclerosis complex-1
- 35- Tuberous sclerosis complex-2
- 36- Polycystic Kidney Disease 1
- 37- Production of Anthocyanin Pigment 1
- 38- Breast Cancer gene 1



□ سرطان معده ارثی (GC)^{۳۹}

در میان طیف وسیع سرطان‌ها، سرطان معده در رتبه پنجم شایع‌ترین سرطان‌های جهان قرار دارد. در سال ۲۰۲۰، از هر یک میلیون مورد تشخیص داده شده سرطان معده، نزدیک به ۷۷۰،۰۰۰ مورد فوت در دنیا ثبت شده است، بنابراین سرطان معده به عنوان چهارمین علت مرگ و میر در میان سرطان‌ها شناخته می‌شود (۳۱). در سرطان معده ارثی، واریانت‌های بیماری زایی که از والدین به ارث می‌رسند، خطر توسعه تومورها را افزایش می‌دهند و در واقع موارد ارثی مسئول ۱-۳٪ از سرطان‌های معده به شمار می‌روند (۳۲). عوامل خطر مرتبط با این سرطان شامل عوامل قابل تغییر (مصرف الکل، سیگار کشیدن، قرار گیری در معرض پاتوژن‌ها مانند هلیکوباکتر پیلوری) و عوامل غیرقابل تغییر (سابقه خانوادگی، جنسیت، سن بالا) هستند (۳۳). علاوه بر هلیکوباکتر پیلوری که یکی از علل اصلی سرطان معده است، عفونت با ویروس اپشتین بار (EBV)^{۴۰} نیز یکی دیگر از عوامل خطر سرطان معده به حساب می‌آید، به طوری که تخمین زده می‌شود ۹٪ از بیماران مبتلا به سرطان معده دچار EBV نهفته در سلول‌های سرطانی هستند. سرطان معده یک بیماری ناهمگن است که نشان دهنده انواع مختلف فنوتیپ‌های بیماری‌زا است. سرطان معده ارثی به دو گروه پولیپ^{۴۱} و غیرپولیپ^{۴۲} تقسیم می‌شود که موارد پولیپی میزان شیوع و خطر بالاتری نسبت به غیر پولیپ دارد. با توجه به اهمیت شناسایی پروفایل مولکولی زیرگروه‌های سرطان معده در تشخیص و یافتن اهداف درمانی، تصمیم داریم در این بخش به توصیف سندرم‌های مرتبط با سرطان معده ارثی بپردازیم (۳۴،۳۵).

□ (۱) سندرم‌های پولیپ

الف. بیماری‌های مرتبط با آدنوماتوز^{۴۳}

ویژگی‌های ژنتیکی بیماری‌های آدنوماتوز به دلیل وجود تغییرات بیماری‌زا در ژن APC^{۴۴} می‌باشد که منجر به پلیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)^{۴۵} با وراثت اتوزومال غالب می‌گردد. پولیپ‌های آدنوما در معده، با شیوع تا ۸۸٪ در جمعیت‌های FAP، نشان دهنده مهم‌ترین شاخصه این بیماری است که به وفور در این بیماران مشاهده می‌شود (۳۶). آدنوم معده در بیماران FAP در جامعه آسیایی نسبت به جمعیت‌های غربی شایع‌تر است و احتمالاً دلیل این شیوع بالاتر، گسترش عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد. بر اساس مورفولوژی، اندازه و تعداد، پولیپ‌های معده به سه دسته تقسیم می‌شوند: دیسپلازی خفیف (تا ۳۳٪)، دیسپلازی شدید و فرم‌های بدخیم (نادر) (۳۵). پولیپ مرتبط با MUTYH^{۴۶} یک اختلال دیگری است که به عنوان سندرم پولیپ آدنوما طبقه بندی شده و الگوی وراثت آن اتوزومال مغلوب می‌باشد. تغییرات MUTYH در 1p32-p34 قرار دارد و بخشی از سیستم ترمیم برش بازی (BER)^{۴۷} است. واریانت‌های MUTYH به طور متوسط در ۲۱٪ از بیماران با ۱۰ تا ۱۰۰۰ پلیپ بدون وجود هیچ گونه جهش در ژن APC گزارش شده است. با این حال، باید توجه داشت که جهش‌های MUTYH همیشه با پولیپ‌ها همبستگی ندارند و ممکن است جهش در این ژن در مواردی بدون پولیپ وجود داشته باشد. با توجه به کمبود اطلاعات در مورد رابطه بین پولیپ‌های مرتبط با MUTYH و سرطان معده، می‌توان گفت که خطر ابتلا به این سرطان در افرادی که جهش‌های بیماری‌زا در ژن MUTYH دارند، حدود ۲٪ است (۳۷،۳۸).

39- Gastric cancer

40- Epstein-Barr virus

41- Polyposis

42- Non-Polyposis

43- Adenomatosis

44- Adenomatous Polyposis Coli

45- Familial adenomatous polyposis

46- mutY DNA Glycosylase

47- Base Excision Repair

□ ب. بیماری‌های مرتبط با هامار توما

سندرم پوتز-جگر (PJS)^{۴۸} یک سندرم اتوزوم غالب است که با ویژگی‌های اصلی پولیپ‌های هامار توما در دستگاه گوارش مشخص می‌شود. این سندرم به دلیل جهش‌های ارثی در ژن کیناز سرین/ترئونین ۱۱ (StK11)^{۴۹} در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ ایجاد می‌شود و خطر ابتلا به تومورهای گوارشی و غیر گوارشی (مانند سرطان پستان) را افزایش می‌دهد (۳۹). بر اساس راهنمایی‌های NCCN در آنکولوژی، خطر سرطان معده در بیماران PJS با جهش‌های بیماری‌زا در ژن StK11 تا ۲۹٪ برآورد شده است (۴۰). تحقیقات انجام شده بر روی بیماران PJS نشان می‌دهد که زنان بیشتر از مردان در معرض خطر هستند که این امر به خطر بیشتر سرطان پستان مرتبط است (۴۱).

سندرم پولیپوز جوانی (JPS)^{۵۰} یک اختلال نادر و هتروژن با الگوی اتوزوم غالب است که شیوع گستره جهانی آن ۱:۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. JPS مشابه PJS به همراه پولیپ‌های هامار تومای گوارشی مشخص می‌شود، اما بر خلاف آن در حدود ۲٪ از جمعیت‌های جوان‌تر دیده می‌شود. جهش‌های ارثی در ژن‌های SMAD4^{۵۱} یا BMPRA1^{۵۲} در ۶۰٪ از بیماران JPS گزارش شده‌اند (۴۲). بنابراین، تغییرات بیماری‌زا در SMAD4 مسئول ظاهر پولیپی موجود در معده هستند که با خونریزی شدید و کاهش پروتئین خون مرتبط است. مکان SMAD4 و BMPRA1 در نقشه کروموزومی به ترتیب در 18q22 و 10q22 قرار داشته و نیز هر دو به خانواده TGF- β ^{۵۳} تعلق دارند. با وجود شناسایی ژن‌ها و

پروتئین‌های دخیل در مسیر سیگنال دهی مرتبط با JPS، مکانیزم دقیق تبدیل پولیپ‌ها به تومور هنوز به طور کامل روشن نشده است (۴۳).

سندرم کاودن^{۵۴} نیز یک سندرم هامار تومای دیگر به حساب می‌آید که با جهش‌های ارثی در ژن PTEN^{۵۵} که در کروموزوم ۱۰ قرار دارد، مشخص می‌شود. جهش‌های بیماری‌زا PTEN نشان دهنده بیان ناقص و نفوذپذیری متغیر در بیماران مختلف کاودن می‌باشد (۴۴). نشانه‌های اصلی سندرم کاودن شامل هامار توماهای خوش خیم در دستگاه گوارش، تومورهای مخاطی-پوستی و افزایش خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان‌ها (پستان، کلیه، آندومتر، روده بزرگ) است (۴۵). بر اساس تحقیق زوهار لوی و همکارانش بر روی ۱۰ بیمار با جهش مثبت PTEN، تمام موارد (۱۰۰٪) با پولیپ‌های معده مشخص شده‌اند، اما تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است (۴۶).

□ ۲) سندرم‌های غیر پولیپ

الف. نوع روده‌ای^{۵۶}

سرطان روده بزرگ غیرپولیپی ارثی (HNPCC) که با عنوان سندرم لینچ نیز شناخته می‌شود، یک اختلال با وراثت اتوزومال غالب و بروز زود هنگام است که با افزایش خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان‌ها، به ویژه سرطان روده بزرگ، مشخص می‌شود. حدود ۱۵٪ از سرطان‌های روده بزرگ به دلیل ناپایداری ریز ماهواره‌ای^{۵۷} (MSI) ناشی از جهش‌های بیماری‌زا در ژن‌های درگیر در سیستم ترمیم جفت باز ناجور (MMR)^{۵۸} مانند MLH1^{۵۹}، MSH2^{۶۰}.

- 48- Peutz-Jeghers
- 49- Serine/Threonine Kinase 11
- 50- Juvenile polyposis
- 51- SMAD Family Member 4
- 52- Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A
- 53- Transforming Growth Factor β Induced
- 54- Cowden Syndrome
- 55- Phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome 10
- 56- Intestinal
- 57- Microsatellite Instability
- 58- Mismatch Repair
- 59- MutL Protein Homolog 1
- 60- MutS Homolog 2



پیلوری شایع است، افراد با نقص در این ژن مستعد سرطان معده هستند (۵۰).

سرطان خانوادگی معدی-روده ای (FIGC)^{۶۱} نوعی از سرطان با درگیری همزمان معده و روده شناخته می‌شود که در آن بیماران با تومورهای معده بدون نشانه‌های پولیپوز مشاهده شده‌اند. توارث FIGC به صورت اتوزوم غالب است، اما ژن‌هایی که در این بیماری نقش دارند اگر چه نامشخص می‌باشند اما با کمک توالی یابی کل اگزوم (WES)^{۶۲} از نمونه‌های خون این بیماران، جهش‌های بیماری زای شناسایی شده در ژن‌های ESR1^{۶۳}، EZR^{۶۴} و IGF2R^{۶۵} نشان دهنده افزایش پتانسیل ایجاد سرطان خانوادگی معدی-روده ای می‌باشد. خطر ابتلا به سرطان معده در این بیماران به وضوح مشخص نشده است و گزارش‌های مختلف نتایج متفاوتی را در این زمینه منتشر کرده‌اند، به طوری که در برخی تجزیه و تحلیل‌ها نتایج مبهم بوده و در برخی دیگر نشان دهنده شیوع بالای سرطان معده در بیماران است (۵۱، ۵۲).

ب. نوع منتشره^{۶۶}

سرطان منتشره معدی ارثی (HDGC)^{۶۷} همان طور که از نامش پیداست، نوعی از سرطان معده است که به عنوان سرطان منتشره و سرطان لوبولار پستان تشخیص داده می‌شود و میانگین ۸ نفر از ۱۰۰،۰۰۰ نوزاد را در سراسر جهان درگیر می‌کند. در این سندرم اتوزوم غالب، چندین ژن پیش برنده مستعد کننده HDGC کشف

MLH3^{۶۸}، MSH6^{۶۹} و PMS2^{۷۰} رخ می‌دهند (۴۷). مطالعات مختلفی در مورد رابطه بین سرطان معده و سندرم لینچ انجام شده است. در یکی از این مطالعات برآورد شده است که خطر تجمعی سرطان معده در مردان ۸٪ و در زنان ۵٪ می‌باشد. همچنین جهش‌های MLH1 و MSH2 خطر پیشرفت تومورهای معده را به ترتیب به ۴۸٪ و ۹٪ در بیماران لینچ افزایش می‌دهند. با این حال، شواهدی قطعی درباره بیماران حامل جهش‌های MSH6 برای بروز سرطان معده وجود ندارد و نیاز به تحقیقات بیشتری در این جمعیت احساس می‌شود (۴۸).

لی-فرامنی^{۷۱} سندرمی ارثی با وراثت اتوزوم غالب به شمار می‌آید که به همراه جهش‌های ژن TP53^{۷۲} در سلول‌های زایا شناخته می‌شود. TP53 یک ژن سرکوبگر تومور است که در کروموزوم 17p13.1 قرار دارد و نقش یک فاکتور رونویسی را در بسیاری از بافت‌ها ایفا می‌کند (۴۹). ۱،۸٪ از جمعیت دارای جهش‌های ارثی TP53، وجود تومور در معده را نشان می‌دهند. از طرفی میانگین سنی ۳۶ سال برای این بیماران نشان دهنده سن شروع پایین‌تر بیماری در سندرم لی-فرامنی نسبت به جمعیت عمومی است، به مانند آنچه که در سایر سندرم‌های ارثی مشاهده می‌شود. همچنین به نظر می‌رسد در منطقه آسیایی، نرخ سرطان معده در افراد دارای جهش‌های بیماری‌زا در ژن TP53 بالا می‌باشد. این گزارش‌ها حاکی از آن هستند که در کشورهای بومی مانند کره و ژاپن که عفونت با هلیکوباکتر

- 61- MutS Homolog 6
- 62- MutL Protein Homolog 3
- 63- Postmeiotic Segregation Increased 2
- 64- Li-Fraumeni
- 65- Tumor Protein p53
- 66- Familial Intestinal gastric Cancer
- 67- Whole Exome Sequencing
- 68- Estrogen Receptor 1
- 69- Ezrin
- 70- Insulin Like Growth Factor 2 Receptor
- 71- Driver
- 72- Hereditary Diffuse Gastric Cancer

شده‌اند که $CDH1^{73}$ یکی از مهم‌ترین آن‌هاست. $CDH1$ ژن سرکوبگر تومور به حساب می‌رود و پروتئینی که توسط این ژن تولید می‌شود (E-cadherin) در اتصالات سلولی نقش دارد. بنابراین، جهش‌های غیر فعال کننده رده زایا در ژن $CDH1$ عامل ۳۰-۴۰٪ از موارد HDGC هستند. ژن‌های دیگری از جمله $CTNNA1^{74}$ ، $MAP3K6^{75}$ ، $INSR^{76}$ و $FBXO24^{77}$ نیز در خانواده‌های HDGC بدون واریانت‌های بیماری‌زا در ژن $CDH1$ شناسایی شده‌اند (۵۳).

□ سندرم‌های سرطان ملانومای ارثی

ملانومای پوستی جدی‌ترین نوع سرطان پوست است، زیرا توانایی آن برای متاستاز به اندام‌های دیگر بیشتر از سایر کارسینوم‌های پوستی است (۵۴). ملانومای پوستی یکی از تهاجمی‌ترین انواع سرطان در انسان است که شیوع آن در سراسر جهان رو به افزایش است. هر سال بیش از ۳۲۰ هزار مورد جدید از این بیماری تشخیص داده می‌شود و متأسفانه سالانه بیش از ۵۵ هزار نفر بر اثر آن جان خود را از دست می‌دهند. به دلیل ماهیت ناهمگون و اتیولوژی متنوع این بیماری، خطر ملانوما تحت تأثیر تعامل پیچیده و پویای بین عوامل مختلف، از جمله عوامل ژنتیکی، فنوتیپی و محیطی قرار دارد (۵۵).

به طور کلی، تقریباً ۹۰٪ از موارد ملانوما به صورت پراکنده رخ می‌دهد و معمولاً به دلیل قرار گرفتن در معرض نور ماوراء بنفش در افرادی با ریسک فنوتیپی (مانند پوست مستعد آفتاب سوختگی) است، در حالی که ۱۰٪ از موارد ارثی هستند. ملانومای خانوادگی یک نوع ارثی ملانوما است که در آن تمایل ژنتیکی قوی برای توسعه

بیماری وجود دارد. در سال ۱۹۸۰، اولین آنالیز پیوستگی (Linkage Analysis) ژنتیکی در خانواده‌های مستعد ملانوما با این فنوتیپ گزارش داد که حالت وراثت به صورت اتوزومال غالب است (۵۵).

جهش در ژن‌های ملانوما خانوادگی با نفوذ بالا و متوسط $CDKN2A$ ، $POT1$ ، $BAP1$ ، $CDK4$ ، $POLE$ ، وراثتی اتوزومال غالب مرتبط هستند. برخی ویژگی‌های فنوتیپی مرتبط با خطر ملانوما شامل تعداد زیاد خال‌ها (naevus)، خال‌های غیر عادی (atypical naevus)، رنگ پوست روشن با قابلیت برنزه شدن کم، چشم‌های آبی/سبز و رنگ موی قرمز/بلوند است (۵۴). تعداد زیادی از سندرم‌های ژنتیکی وجود دارند که منجر به تمایل به وقوع ملانوما می‌شوند مانند ملانومای خانوادگی خال‌های متعدد غیر عادی^{۷۸} (FAMMM)، گزرودرما پیگمنتوزوم^{۷۹} (XP)، سندرم تمایل به تومور $BAP1^{80}$ (BAP1-TPDS)، سندرم سرطان وراثتی ژن‌های کمپلکس شلتیرین^{۸۱}، پلی مورفیسم $MC1R^{82}$ و سرطان مربوط به ژن $MITF$ (۵۶).

□ ملانوما خانوادگی خال‌های متعدد غیر عادی (FAMMM)

سندرم FAMMM یک سندرم اتوزومال غالب است که با چندین خال ملانوسیتی، معمولاً بیش از ۵۰ و سابقه خانوادگی ملانوما مشخص می‌شود. ژن $CDKN2A$ مهم‌ترین ژن در این سندرم است. این ژن نفوذ کاهش یافته و بیان متغیر را نشان می‌دهد. تخمین دقیق شیوع FAMMM دشوار است. در سال ۱۸۲۰، نوریس اولین موردی را گزارش کرد که اکنون به عنوان FAMMM شناخته می‌شود. ژن

- 73 - Cadherin
- 74- Catenin Alpha 1
- 75- Mitogen-Activated Protein Kinase 6
- 76- Insulin Receptor
- 77- F-Box Protein 24
- 78- Familial atypical multiple mole melanoma
- 79- Xeroderma pigmentosum (XP)
- 80- BAP1 tumor predisposition syndrome (BAP1-TPDS)
- 81- Shelterin complex genes hereditary cancer syndrome
- 82- MC1R polymorphism



CDKN2A دو رونوشت جایگزین^{۸۳} را رمز گذاری می‌کند: p14ARF (exons 1β and 2) و p16INK4A (exons 1α, 2 and 3) (۵۵) رونوشت‌ها به دلیل چارچوب‌های خوانش جایگزین، هیچ توالی اسید آمینه‌ای مشترکی ندارند، با این حال جهش‌ها در اگزون ۲ ممکن است بر هر دو رونوشت تأثیر بگذارد. CDKN2A p16INK4A در درجه اول در پیشگیری از رشد غیرطبیعی سلول‌ها و تومورهای سرطانی از طریق متوقف کردن چرخه سلولی نقش دارد. به طور مشابه، p14ARF عملکرد ژن P53 را که در تقسیم و مرگ سلولی نقش دارد، تقویت می‌کند. جهش‌های ژرم لاین در CDKN2A خطر ابتلا به ملانوما را افزایش می‌دهد. شیوع جهش‌های ژرم لاین CDKN2A در ملانوما خانوادگی ۴۰٪ است. از دیدگاه درمانی، افرادی که ملانوما ارثی ناشی از غیرفعال شدن جهش‌های CDKN2A دارند، ممکن است از درمان ترکیبی مهار کننده‌های CDK4/6^{۸۴} بهره‌مند شوند. فراتر از ملانوما و سرطان پانکراس، جهش‌های CDKN2A با سایر سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، سر و گردن، مری، ریه، تومورهای سیستم عصبی، کارسینوم آدنوکورتیکال، سارکومای کودکان و مزوتلیوم بدخیم نیز مرتبط هستند (۵۵)

□ گزرودرما پیگمنتوزوم (XP)

XP ناشی از تغییرات در ژن‌های درگیر در سیستم ترمیم حذف نوکلئوتید^{۸۵} است و با سرطان پوست (کارسینوم سلول بازال، کارسینوم سلول سنگفرشی، ملانوما) تا ۶۵٪ از موارد مرتبط است. متخصص پوست Moriz Kaposi اولین بار در سال ۱۸۷۴ گزرودرما پیگمنتوزوم را توصیف کرد. XP به طور بالینی با افزایش حساسیت به نور خورشید شناخته می‌شود که معمولاً با آفتاب سوختگی شدید همراه با تاول، اریتمای مداوم،

خشکی پوست (زروزیس) و پویکیلودرما و درگیری چشمی ناشی از نور خورشید، مانند فوتوفوبیا، کراتیت و آتروفی پوست پلک‌ها همراه است. در حدود ۲۵٪ از بیماران، نوروزنراسیون پیشرونده با کم شنوایی حسی-عصبی، میکروسفالی اکتسابی، کاهش تدریجی شناختی و کاهش رفلکس‌های کششی تاندون‌های عمیق وجود دارد. سایر بیماری‌های بدخیم که گزرودرما پیگمنتوزوم را مشخص می‌کنند شامل سرطان دهان، سارکوما، بیماری‌های خونی مانند سندرم میلودیسپلاستیک و لوسمی حاد، سرطان روده بزرگ و سرطان ریه سلول غیر کوچک، گلیوما و غیره هستند. این یک سندرم اتوزومال مغلوب نادر است (۵۵). هشت جهش مختلف با زیرگونه‌ها و تظاهرات بالینی مختلف گزرودرما پیگمنتوزوم مرتبط است. تحقیقات، زیر گونه‌های XP A-G و واریانت‌های XP را توصیف کرده است که هر کدام دارای جهش‌های مختلفی در مسیر ترمیم حذف نوکلئوتید هستند (۵۵).

زیرگونه‌های XPA، XPC و XPV حدود ۷۵٪ از تمام موارد XP در سراسر جهان را تشکیل می‌دهند. همه بیماران مبتلا به گزرودرما پیگمنتوزوم با تغییرات پوستی ناشی از حساسیت شدید به نور خورشید مواجه می‌شوند. بیماران ممکن است همچنین تظاهرات دهانی، چشمی و یا عصبی از بیماری داشته باشند. با توجه به اینکه وراثت XP به صورت الگوی اتوزومال مغلوب است، بیماران به طور معمول سابقه خانوادگی XP ندارند و والدین سالم هستند. سابقه خویشاوندی ممکن است وجود داشته باشد. در حالی که در حال حاضر هیچ آزمایش آزمایشگاهی یا تصویر برداری روتینی وجود ندارد که بتواند تشخیص گزرودرما پیگمنتوزوم را تأیید کند، تشخیص می‌تواند از طریق تکنیک‌های سنتز DNA غیر برنامه ریزی شده (UDS)^{۸۶} یا تعیین توالی ژن^{۸۷} تأیید شود (۵۵).

- 83- alternate transcript
- 84- CDK4/6 inhibitor combination therapy
- 85- nucleotide excision repair system (NER)
- 86- unscheduled DNA synthesis techniques (UDS)
- 87- gene sequencing



□ سندرم تمایل به تومور (BAP1-TPDS)

یک سندرم جدید شناخته شده سرطان است که با افزایش خطر برای ضایعه پوستی خاص (۵۵)، تومورهای ملانوسیتی با BAP1 غیر فعال شده (BIMT)^{۸۸} و سرطان‌های زیر مانند ملانومای چشمی (UM)^{۸۹}، مزوتلیوم بدخیم (MMe)^{۹۰}، ملانومای پوستی (CM)^{۹۱}، کارسینومای سلول کلیوی (RCC)^{۹۲} و کارسینومای سلول بازال (BCC)^{۹۳} مرتبط است (۵۶، ۵۷). به دلیل تعداد محدود خانواده‌های گزارش شده تا به امروز، نفوذ، تاریخچه و فراوانی تومورهای مرتبط با BAP1 هنوز تعیین نشده است. BAP1 یک پروتئین سرکوبگر تومور است. به طور کلی، میانگین سنی شروع این تومورها کمتر از میانگین سنی جمعیت است. BAP1-TPDS به صورت الگوی وراثت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. اولین گزارش از CM در ارتباط با BAP1-TPDS در سال ۲۰۱۱ بود. اکنون معلوم شده که CM سومین سرطان شایع در BAP1-TPDS است که در ۱۳٪ از افراد مبتلا رخ می‌دهد. در حال حاضر هیچ کارآزمایی درمانی فعالی به طور خاص افراد مبتلا به BAP1-TPDS را هدف قرار نمی‌دهد، اما چندین کارآزمایی برای افراد دارای واریانت‌های پاتولوژیک BAP1 سوماتیک فعال است که شامل درمان‌های مهار کننده PARP به عنوان درمان‌های تکی یا ترکیبی می‌باشد. روش‌های تست ژنتیک مولکولی می‌تواند شامل آزمایش ژن تکی^{۹۴} یا استفاده از پانل ژن چند گانه^{۹۵} باشد (۵۷).

□ خانواده ژن‌های شلتیرین

تلومرها توسط یک کمپلکس نوکلئوپروتئینی پستانداران بسیار حفظ شده به نام شلتیرین (telosome) محافظت

می‌شوند. این کمپلکس نوکلئوپروتئینی می‌تواند با امکان‌پذیر ساختن تکرار DNA در تکرارهای تلومری، شکنندگی تلومر را به حداقل برساند. با این حال، در سرطان‌ها، جهش‌هایی در کمپلکس شلتیرین که باعث اختلال و تنظیم نامناسب تلومر می‌شود، بسیار شایع است. در کل، سندرم سرطان وراثتی ژن‌های کمپلکس شلتیرین، می‌تواند باعث ملانوما ارثی همراه با لوسمی لنفوسیتی مزمن، گلیوما، آنژیوسارکوما (به ویژه آنژیوسارکوماهای قلبی) و سرطان روده بزرگ و تیروئید شود (۵۶). کمپلکس شلتیرین شامل شش پروتئین تلومری است: TRF1، TRF2، RAP1، TIN2، POT1، TPP1 (۵۸). ژن POT1 به عنوان یک کاندیدای تمایل به ملانوما تقریباً ۱۰ سال پیش شناسایی شد، که تخمین زده می‌شود تا ۴٪ از موارد منفی CDKN2A را شامل شود (۵۹). یک مقاله مروری اخیر، جهش در POT1 را که با ملانومای پوستی مرتبط است، شناسایی کرده است (۵۵). این ژن نقش مهمی در پوشش انتهای تلومر ایفا و تلومراز را مهار می‌کند و به حفظ پایداری ساختاری تلومر کمک می‌نماید (۵۸).

□ پلی مورفیسم MC1R

واریانت‌های MC1R نسبتاً شایع هستند و با نفوذ کمتر در حدود ۱۱٪ از افراد یافت می‌شوند. یک مطالعه اخیر نشان داده است که ۶۶٪ از یک گروه بزرگ از بیماران ملانوما، حامل واریانت‌های MC1R بودند و ۲۸٪ از ملانوماها به ژن MC1R نسبت داده شده است (۶۰). گیرنده ملانوکورتین-۱ (MC1R) و واریانت‌های آن نقش اساسی در سنتز ملانین دارند. با این حال، MC1R به مسیرهای غیر رنگدانه ای با فعالیت‌های ترمیم DNA

- 88 BAP1-inactivated melanocytic tumors (BIMT)
- 89- uveal (eye) melanoma (UM)
- 90- malignant mesothelioma (MMe)
- 91- cutaneous melanoma (CM)
- 92- renal cell carcinoma (RCC)
- 93- basal cell carcinoma (BCC)
- 94- single-gene testing
- 95 multigene panel



یک واریانت نادر ژرم لاین در ژن MITF (واریانت E318K) با تعداد کل خال‌های زیاد و افزایش خطر ملانومای پوستی مرتبط است. در حال حاضر، هیچ مهار کننده مستقیم MITF موجود نیست (۶۳). افرادی که دارای واریانت‌های MITF هستند و به طور بالینی با موی تیره، پوست روشن و رنگ چشم غیر آبی مشخص می‌شوند، مستعد ابتلا به کارسینوسارکومای رحم، سرطان کلیه، فئوکروموسیتوم و سرطان پانکراس هستند (۵۶).

□ سندرم‌های سرطان تیروئید ارثی^{۹۷}

در میان سندرم‌های ژنتیکی مرتبط با تومورهای تیروئید، نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۲ (MEN2A)^{۹۸} و MEN2B) و سندرم کاؤدن^{۹۹} (CS) از مهم‌ترین‌ها هستند.

□ نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۲

MEN2 که همچنین به عنوان سندرم سیپل^{۱۰۰} شناخته می‌شود، گروهی از سندرم‌های سرطان خانوادگی نادر است که عمدتاً با تومورهای غده فوق کلیوی، تیروئید و پاراتیروئید در ارتباط هستند (۶۴). نئوپلازی متعدد غدد درون ریز نوع ۲ (MEN2) یک سندرم سرطان ارثی است که با واریانت‌های ژرم‌لاین پروتو-آنکوژن RET مرتبط است که یک گیرنده تیروزین کیناز را رمز گذاری می‌کند که فعال سازی آن باعث رشد، تکثیر و تمایز سلولی می‌شود (۵۶). شیوع کلیه موارد MEN2 در سراسر جهان ۱ در ۳۵,۰۰۰ است. اپیدمیولوژی MEN2B ناشناخته است. شیوع MEN2B بین ۱ در ۶۰۰,۰۰۰ تا ۱ در ۴ میلیون در دنیا تخمین زده می‌شود. MEN2 اولین بار توسط سیپل در سال ۱۹۶۱ توصیف شد، زمانی که او ارتباط بالای فئوکروموسیتومای دو طرفه با سرطان تیروئید مدولاری (MTC) را مشاهده

و التهاب مرتبط است (۶۱). اثر اپیستاتیک MC1R CDKN2A باعث افزایش خطر قابل توجه توسعه ملانوما در افرادی که هر دو واریانت ژنتیکی را دارند، می‌شود. افرادی که دارای پلی مورفیسم MC1R هستند، که به طور بالینی با موی قرمز/ پوست روشن مشخص می‌شوند، خطر بیشتری برای ملانوما، همراه با کارسینوم سلول سنگفرشی و سلول بازال دارند (۵۶). MC1R انسانی عمدتاً در ملانوسیت‌ها و سلول‌های ملانوم بدخیم یافت می‌شود و از ۳۱۷ اسید آمینه تشکیل شده است. بیان بیش از حد گیرنده MC1R سطح سلول اندوسایتیک^{۹۶} بر روی سطح ملانوماهای انسانی، آن را به یک نشانگر زیستی مهم تبدیل می‌کند. اخیراً یک آگونیست پپتیدی جدید MC1R به عنوان گزینه درمانی گزارش شده است (۶۲).

□ سرطان مربوط به ژن MITF

در سال ۲۰۰۵، یک واریانت ژرم لاین MITF p.E318K شناسایی شد که به ملانوما و بعدها ملانوما همراه با کارسینومای سلول کلیوی تمایل دارد. این واریانت در حدود ۱٪ از افراد اروپایی تبار وجود دارد و با ۳ تا ۵ برابر افزایش خطر ملانوما مرتبط است (۶۰). MITF نقش حیاتی در توسعه ملانوسیت‌ها و همچنین عملکرد، بقا و تکثیر آن‌ها دارد و به عنوان ژن کلیدی هومئوستازی ملانوسیت و عامل مهم در بیولوژی ملانوما شناخته می‌شود. MITF ممکن است به عنوان یک انکوژن خاص ملانوسیت رفتار کند. MITF در حدود ۸۰٪ از ملانوماهای انسانی بیان می‌شود (زیرا به طور مکرر در ملانومای دسموپلاستیک بیان نمی‌شود)، در ۱۰٪ از ملانوماهای اولیه و ۲۰٪ از ملانوماهای متاستاتیک پوستی تقویت شده و بیان آن با کاهش بقا کلی پنج ساله بیماران مرتبط است. علاوه بر این،

- 96- MC1R cell surface endocytic receptor
- 97- Hereditary cancer syndrome of Thyroid Cancer
- 98- Multiple endocrine neoplasia type 2
- 99- Cowden syndrome
- 100- Sipple syndrome

کرد. MEN2 یک وضعیت اتوزومال غالب با نفوذ بسیار بالا و بیان متغیر است. اگر چه MEN2 نادر است اما شناسایی آن هم برای ارزیابی و درمان بیمار و هم برای اعضای خانواده بسیار مهم است. MEN2 به دو زیر گروه تقسیم می‌شود: MEN2A و MEN2B (۶۴). کارسینومای تیروئید مدولاری (MTC)، که در ۹۰٪ از موارد MEN2A و ۱۰۰٪ از موارد MEN2B حضور دارد، اغلب اولین تظاهر بیماری است، با میانگین سنی تشخیص بین ۱۹ تا ۳۳ سال. MEN2B با توسعه زود هنگام و تهاجمی MTC شناخته می‌شود که اغلب با بیماری متاستاتیک در سنین جوانی همراه است. برای یک بیمار مشکوک به MEN2A، ارزیابی با آزمایش برای شایع‌ترین کدون های جهش یافته در اگزون های ۱۰ و ۱۱ آغاز می‌شود و اگر منفی باشد، بررسی جهش‌های دیگر صورت می‌گیرد. اگر هیچ جهش ژرم لاین یافت نشود، خطر MTC کم است. در این صورت، تعیین توالی کل منطقه کد کننده ژن RET برای شناسایی جهش آن توصیه می‌شود. همین روش برای بیمار با فنوتیپ MEN2B انجام می‌شود. اگر بیمار برای جهش‌های شایع مانند جهش در کدون RET M918T در اگزون ۱۶ منفی باشد، برای جهش A883F در اگزون ۱۵ آزمایش می‌شود. این دو جهش مسئول بیش از ۹۵٪ از موارد MEN2B هستند. اگر هیچ جهشی شناسایی نشود، کل منطقه کد کننده ژن RET باید تعیین توالی شود (۵۶،۶۴).

□ سندرم کاؤدن (CS)^{۱۱}

PTEN نقش کلیدی در انواع فرآیندهای بیولوژیکی از طریق تنظیم مسیرهای وابسته به PIP3 و مستقل از PIP3 دارد (۶۵). ۸۰٪ از بیماران با CS دارای واریانت پاتولوژیک PTEN بوده‌اند. کارسینوم تیروئید دومین نوع

شایع بدخیمی مرتبط با این سندرم است و خطر بیماری در حاملین واریانت رده زایا PTEN بین ۱۰٪ تا ۳۵٪ گزارش شده است. روش‌های تست ژنتیک مولکولی می‌تواند شامل ترکیبی از تست ژن هدف^{۱۲} (تست ژن تکی، پانل چند ژنی) و تست جامع ژنومی^{۱۳} (توالی یابی اگزوم^{۱۴}، توالی یابی ژنوم^{۱۵}) بسته به فنوتیپ باشد. اگر چه مهار کننده‌های mTOR نوید بخش درمان تومورهای بدخیم در افرادی که دارای واریانت پاتولوژیک رده زایا PTEN هستند، به نظر می‌رسد، استفاده از آن باید محدود به کارآزمایی‌های بالینی باشد. یک کارآزمایی بالینی فاز II فعال (NCT00971789) از مهارکننده mTOR سیرولیموس (Sirolimus) در بزرگسالان مبتلا به سندرم PHTS^{۱۶} استفاده کرد و شواهدی از بهبود علائم در طول مدت کارآزمایی نشان داد (۶۶).

□ بحث و نتیجه گیری

شناسایی و بررسی سندرم‌های سرطان ارثی از منظر ژنتیکی و بالینی، یکی از ارکان اساسی در ارتقاء پزشکی شخصی سازی شده محسوب می‌شود. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بسیاری از سندرم‌های سرطان کلیه، معده، ملانوما و تیروئید با واریانت های ژرم لاین در ژن‌های کلیدی مرتبط‌اند که در مسیرهای مهمی همچون سرکوب تومور، ترمیم DNA و سیگنالینگ سلولی نقش دارند. این تنوع ژنتیکی نه تنها تابلوی بالینی متفاوتی ایجاد می‌کند، بلکه انتخاب استراتژی درمانی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. با پیشرفت فناوری‌های نوین مانند توالی یابی نسل جدید (NGS) و توسعه بانک‌های داده ژنومی، امکان شناسایی دقیق‌تر و زود هنگام جهش‌های پاتوژن فراهم شده است. از سوی دیگر، طراحی درمان‌های هدفمند

- 101- Cowden syndrome
- 102- gene-targeted testing
- 103- comprehensive genomic testing
- 104- exome sequencing
- 105- genome sequencing
- 106 PTEN Hamartoma Tumor Syndrome



بیماران و خانواده‌ها و توسعه الگوریتم‌های پیش‌بینی و پایش، از ضرورت‌های انکار ناپذیر نظام سلامت آینده است. در مجموع، عبور از رویکردهای سنتی به سوی پزشکی دقیق و مبتنی بر شواهد ژنومی، نیازمند همگرایی داده‌های ژنتیکی، فنوتیپی و محیطی در چارچوب راهبردهای ملی است. تلفیق این داده‌ها می‌تواند امکان طراحی پروتکل‌های پیشگیرانه، تشخیصی و درمانی متناسب با ویژگی‌های فردی هر بیمار را فراهم کند؛ مسیری که می‌تواند نقطه عطفی در ارتقاء کیفیت زندگی و کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان‌های ارثی باشد.

نظیر مهارکننده‌های CDK4/6، mTOR و MET که بر اساس ساختار مولکولی تومور طراحی می‌شوند، چشم انداز جدیدی را در درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های خانوادگی گشوده‌اند.

با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچون نفوذناقص برخی ژن‌ها، بیان بالینی متغیر، نبود زیرساخت‌های ژنتیکی در برخی مناطق و محدودیت در دسترسی به مشاوره و تست ژنتیک، همچنان مسیر مدیریت جامع این بیماران را دشوار می‌سازد. بنابراین، استقرار برنامه‌های غربالگری مبتنی بر ریسک، آموزش

جدول ۱- (سندرم‌های سرطان ارثی)

جهش‌های مؤثر	ریسک	نحوه توارث	جایگاه کروموزومی	ژن/ژن‌ها	نام بیماری
سندرم‌های سرطان کلیه ارثی					
c.292T>C	Up to 30%	AD	3p25	VHL	Von Hippel–Lindau
c.1062+2T>G	More than 25 %	AD	17p11	FLCN	Birt–Hogg–Dubé
c.698G>A	15 %	AD	1q42	FH	Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma
تعیین نشده	10 %	AD	7q31	MET	Hereditary papillary renal cell carcinoma
c.91C>T	0.05-0.2 %	AD	5p15 1p36 1q23 11q23	SDHA SDHB SDHC SDHD	Hereditary Paraganglioma & Pheochromocytoma
تعیین نشده	2-5 %	AD	9q34 16p13	TSC1 TSC2	Tuberous sclerosis
p.Arg60Ter	7 %	AD	3p21	BAP1	BAP1 tumor
سندرم‌های سرطان معده ارثی					
c.190G>A	2.1-4.2% ¹⁰⁷	AD	5q22	APC	Familial adenomatous polyposis (FAP)
p.R113W	2 %	AR	1p32-p34	MUTYH	MUTYH-related polyposis

107- in Korean and Japanese 1populations

Peutz–Jeghers syndrome (PJS)	StK11	19p13	AD	29 %	c.1062C>G
Juvenile polyposis syndrome (JPS)	SMAD4 BMPRA1	18q21 10q22	AD	2-60 %	p.R361H
Cowden syndrome	PTEN	10q23	AD	Unknown	p.L265fs
Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	3p22 2p21-p16 2p16 7p22	AD	15 %	تعیین نشده
Li–Fraumeni syndrome	TP53	17p13	AD	1.8 %	p.R175H
Familial Intestinal Gastric Cancer (FIGC)	Unclear	Unclear	AD	Unknown	تعیین نشده
Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC)	CDH1	16q22	AD	30-40 %	c.1137G
سندرم‌های سرطان ملانومای ارثی					
Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM)	CDKN2A	9p21.3	AD	Unknown	c.71G>C
Xeroderma pigmentosum (XP)	XPA XPC XPV	9q22.33 3p25 6p21	AR	Unknown	c.682C>T c.1644delTG c.298delTT
BAP1 tumor predisposition syndrome (BAP1)	BAP1	3p21	AD	Unknown	c.799C>T
Shelterin family of genes	POT1	7q31	AD	Unknown	c.547C>T
MC1R polymorphism	MC1R	16q24.3	AD	up to 12%	c.451C>T
MITF	MITF	3p13	AD	10%-35%	c.952G>A
سندرم‌های سرطان تیروئید ارثی					
Multiple endocrine neoplasia type 2	RET	10q11.2	AD	Unknown	c.1900T>C
Familial adenomatous polyposis	APC	5q22.2	AD	up to 12%	c.3187del
Cowden syndrome	PTEN	10q23.3	AD	10%-35%	c.389G>A



References:

- 1- Farncombe KM, Wong D, Norman ML, Oldfield LE, Sobotka JA, Basik M, et al. Current and new frontiers in hereditary cancer surveillance: Opportunities for liquid biopsy. *The American Journal of Human Genetics*. 2023;110(10):1616-27.
- 2- Imaniyonov EN, Kuligina ES, Sokolov AP, Suspirin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, et al. Hereditary cancer syndromes. *World Journal of Clinical Oncology*. 2023;14(2):40.
- 3- Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary cancer syndromes: a comprehensive review with a visual tool. *Genes*. 2023;14(5):1025.
- 4- Morrison PJ, Donnelly DE, Atkinson AB, Maxwell AP. Advances in the genetics of familial renal cancer. *The oncologist*. 2010;15(6):532-8.
- 5- Yanus GA, Kuligina ES, Imaniyonov EN. Hereditary Renal Cancer Syndromes. *Medical Sciences*. 2024;12(1):12.
- 6- Chittiboina P, Lonser RR. von Hippel-Lindau disease. *Handbook of clinical neurology*. 2015;132:139-56.
- 7- Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Advances in chronic kidney disease*. 90-81;(1) 21,2014.
- 8- Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(5):378-89.
- 9- Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti R, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(24):7215-20.
- 10- Schmidt LS, Linehan WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(10):558-69.
- 11- Pavlovich CP, GRUBB III RL, Hurley K, Glenn GM, Toro J, Schmidt LS, et al. Evaluation and management of renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *The Journal of urology*. 2005;173(5):1482-6.
- 12- Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(12):1542-52.
- 13- Schmidt LS, Linehan WM. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2014:253-60.
- 14- Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World journal of urology*. 2018;36:1891-8.
- 15- Choudhary S, McLEOD M, Torchia D, Romanelli P. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis syndrome: a review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2013;6(4):16.
- 16- Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*. 2016;160(2).
- 17- Webster BR, Gopal N, Ball MW. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes*. 2022;13(11):2122.
- 18- Lubensky IA, Schmidt L, Zhuang Z, Weirich G, Pack S, Zambrano N, et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype. *The American journal of pathology*. 1999;155(2):517-26.
- 19- Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJ, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):944-57.
- 20- Letouze E, Martinelli C, Loriot C, Burnichon N, Abernill N, Ottolenghi C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer cell*. 2013;23(6):739-52.
- 21- Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT, et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *Journal of medical genetics*. 2018;55(6):384-94.
- 22- Gill AJ, Hes O, Papatomas T, Šedivcová M, Tan PH, Agaimy A, et al. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(12):1588-602.
- 23- Carlo MI, Hakimi AA, Stewart GD, Bratslavsky G, Brugarolas J, Chen Y-B, et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *European urology*. 2019;76(6):754-64.
- 24- Tmka P, Kennedy SE. Renal tumors in tuberous sclerosis complex. *Pediatric Nephrology*. 2021;36(6):1427-38.
- 25- Henske EP, Conejo KM, Wu C-L. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Genes*. 2021;12(10):1585.
- 26- Kapur P, Brugarolas J, Tpkov K. Recent advances in renal tumors with TSC/mTOR pathway abnormalities in patients with tuberous sclerosis complex and in the sporadic setting. *Cancers*. 2023;15(16):4043.
- 27- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(2):140-51.
- 28- Carbone M, Harbour JW, Brugarolas J, Bononi A, Pagano I, Dey A, et al. Biological mechanisms and clinical significance of BAP1 mutations in human cancer. *Cancer discovery*. 2020;10(8):1103-20.
- 29- Peña-Llopis S, Vega-Rubín-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavia-Jiménez A, Wang S, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nature genetics*. 2012;44(7):751-9.
- 30- Shuch B, Zhang J. Genetic predisposition to renal cell carcinoma: implications for counseling, testing, screening, and management. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(36):3560-6.
- 31- Grantham T, Ramachandran R, Parvataneni S, Budh D, Gollapalli S, Gaduputi V. Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Premalignant Conditions. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2023;13(6):100.
- 32- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*. 2015;16(2):e60-e70.
- 33- Ottavia C, Serena S, Chiara M, Alberto B, Antonio N, Gioacchino L, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(Suppl 8):82.
- 34- Linhares M, Pinto CM, Libânio D, Teixeira MR, Dinis-Ribeiro M, Brandão C. Gastric Cancer: A Practical Review on Management of Individuals with Hereditary or Familial Risk for Gastric Cancer. *GE-Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2023;30(4):253-66.
- 35- Brosens LA, Wood LD, Offerhaus GJ, Arnold CA, Lam-Himlin D, Giardiello FM, et al. Pathology and genetics of syndromic gastric polyps. *International journal of surgical pathology*.



2016;24(3):185-99.

36- Arnason T, Liang WY, Alfaro E, Kelly P, Chung DC, Odze RD, et al. Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology*. 2014;65(3):353-62.

37- Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new insights. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2022;58:101793.

38- Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;79(1):1-16.

39- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1447-53.

40- Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, Schrader KA, Oliveira C, Karam R. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks? *Translational gastroenterology and hepatology*. 2019;4.

41- van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JP, De Rooij FW, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *BMJ Publishing Group*; 2011. p. 141-7.

42- Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Diseases of the colon & rectum*. 2012;55(10):1038-43.

43- Howe J, Sayed M, Ahmed A, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *Journal of medical genetics*. 2004;41(7):484-91.

44- Masmoudi A, Chemi ZM, Marrekchi S, Raida BS, Boudaya S, Mseddi M, et al. Cowden syndrome. *Journal of dermatological case reports*. 2011;5(1):8.

45- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(21):1607-16.

46- Levi Z, Baris HN, Kedar I, Niv Y, Geller A, Gal E, et al. Upper and Lower Gastrointestinal Findings in PTEN Mutation-Positive Cowden Syndrome Patients Participating in an Active Surveillance Program. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2011;2(11):e5.

47- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle Adl, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(4):261-8.

48- Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010;138(2):487-92.

49- Amadou A, Achatz MW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Current opinion in oncology*. 2018;30(1):23-9.

50- Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MJ, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genetics in Medicine*. 2011;13(7):651-7.

51- Seppälä TT, Burkhart RA, Katona BW. Hereditary colorectal, gastric, and pancreatic cancer: comprehensive review. *BJs open*. 2023;7(3):zrad023.

52- Chen H, Wang J, Zhuang Y, Wu H. Identification of the potential molecular mechanism and driving mutations in the pathogenesis of familial intestinal gastric cancer by whole exome sequencing. *Oncology Reports*. 2018;40(4):2316-24.

53- Cosma L-S, Schlosser S, Tews HC, Müller M, Kandulski A. Hereditary diffuse gastric cancer: molecular genetics, biological mechanisms and current therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(14):7821.

54- Primiero CA, Maas EJ, Wallingford CK, Soyer HP, McInerney-Leo AM. Genetic testing for familial melanoma. *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(1):34-42.

55- Zheng C, Sarin KY. Unveiling the genetic landscape of hereditary melanoma: From susceptibility to surveillance. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;40:100837.

56- Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes (Basel)*. 2023;14(5).

57- Pilarski R, Carlo MI, Cebulla C, Abdel-Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2024, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

58- Fan HC, Chang FW, Tsai JD, Lin KM, Chen CM, Lin SZ, et al. Telomeres and Cancer. *Life (Basel)*. 2021;11(12).

59- Andreotti V, Vanni I, Pastorino L, Ghiorzo P, Bruno W. Germline POT1 Variants: A Critical Perspective on POT1 Tumor Predisposition Syndrome. *Genes (Basel)*. 2024;15(1).

60- Toussi A, Mans N, Welborn J, Kiuru M. Germline mutations predisposing to melanoma. *J Cutan Pathol*. 2020;47(7):606-16.

61- Guida S, Puig S, C DIR, Sallustio F, Mangano E, Stabile G, et al. Melanocortin-1 receptor (MC1R): a review for dermatologists. *Ital J Dermatol Venerol*. 2024;159(3):285-93.

62- Mun Y, Kim W, Shin D. Melanocortin 1 Receptor (MC1R): Pharmacological and Therapeutic Aspects. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).

63- Gelmi MC, Houtzagers LE, Strub T, Krossa I, Jager MJ. MITF in Normal Melanocytes, Cutaneous and Uveal Melanoma: A Delicate Balance. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11).

64- Yasir M, Mulji NJ, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Neelam Mulji declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Anup Kasi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

65- Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(9):547-62.

