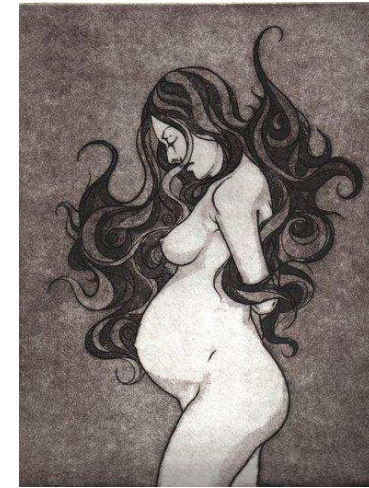
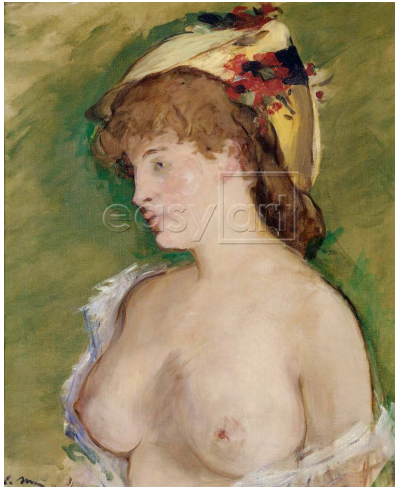


Terhesség és emlőrák – genetikai szempontok

Kosztolányi György

PTE Orvosi Genetikai Intézet



Előfordulás

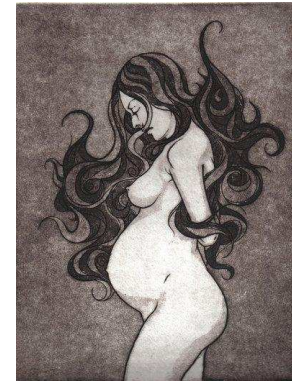
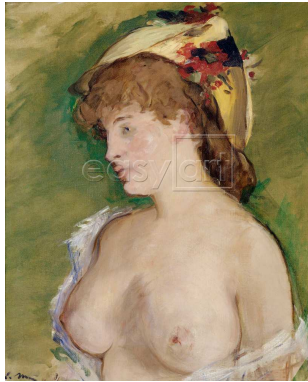
- 1 emlőrák / 3000 várandós
- fokozódás

öröklődő emlőrák diagnózisa családon belül :

I. generáció 48 év (30-72)

II. generáció 42 év (28-55)

Litton KL et al. Cancer, 2011



EMLŐRÁK GENETIKÁJA:

**Nagyrészt ismeretlen genetika
+ környezet**

+ *környezeti hatások* követke

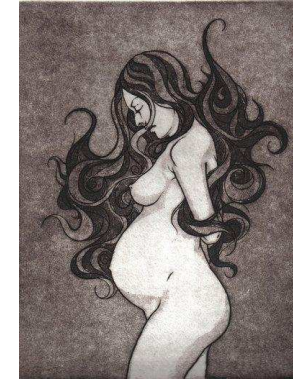
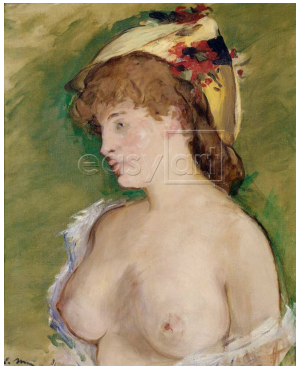
b)

Breast cancer is now perceived as a heterogeneous group of different diseases, rather than one disease.

Gene expression profiling in breast cancer:

Reis-Filho JS, Pusztai L:

Lancet 2011; 378: 1812-1823



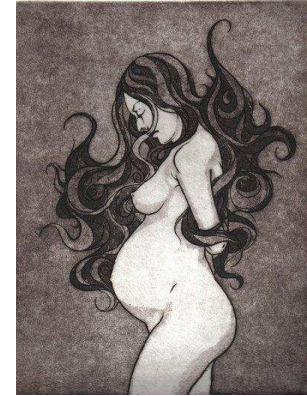
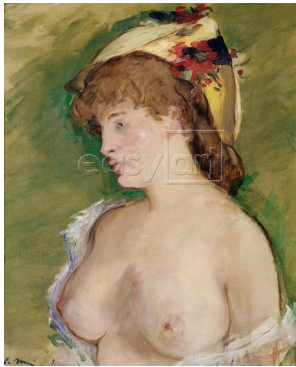
Kapcsoltság ?

EMLŐRÁK GENETIKÁJA

Nagyrészt ismeretlen genetika
+ környezet

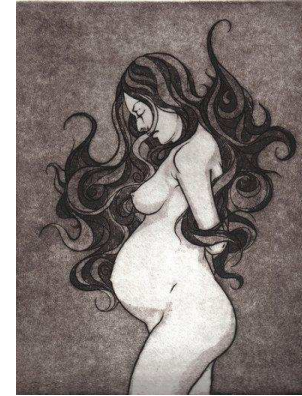
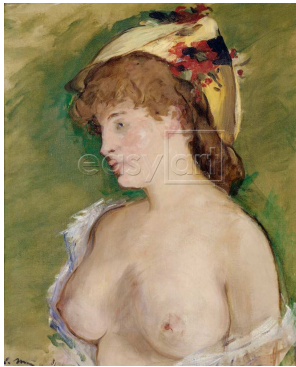
TERHESSÉG GENETIKÁJA

??

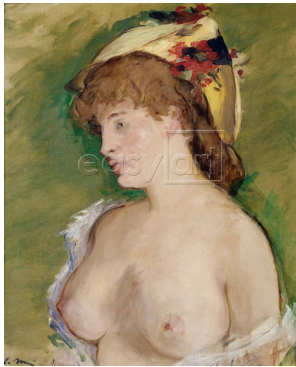


- Akik 30 éves életkorukig még nem voltak terhesek, nagyobb valószínűséggel lehet emlőrákjuk (életmód, diéta, hormonhatások).
- Az emlőrák kimenetelét a terhesség nem befolyásolja, terhességmegszakítás nem javítja az emlőrák túlélési esélyét.

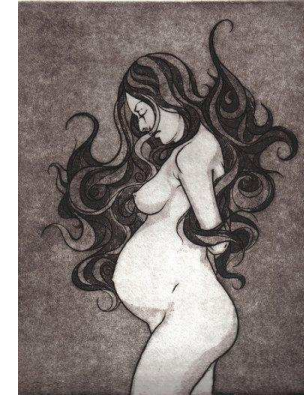
Nem ismert olyan adat, ami arra utalna, hogy a terhesség *genetikai alapon* hatással lenne az emlőrák kialakulására.



- Emlőrákos kisebb valószínűséggel esik teherbe.
- Maga az emlőrák nem ártalmas a magzatra.
- Emlőrák esetén a magzatot *teratogén* faktorok veszélyeztetik.



Emlőrák és terhesség
együttállása esetén :



Diagnosztika

Kezelés

nem jelent teratogén veszélyt (de: megfontolást igényel);
nincsenek EBM adatok, egyedi mérlegelést igényel;
figyelembe veendő az emlőrák stádiuma és a magzat kora;

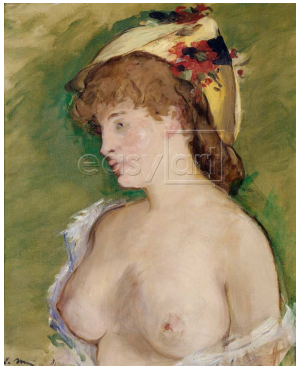
Sugárkezelés: az első trimeszterben nem ajánlott, később is csak
előrehaladott stádiumú emlőrák esetén

Kemoterápia: az első trimeszterben nem ajánlott, később magzati ártalmat
nem, viszont koraszülést és alacsony születési súlyt okozhat

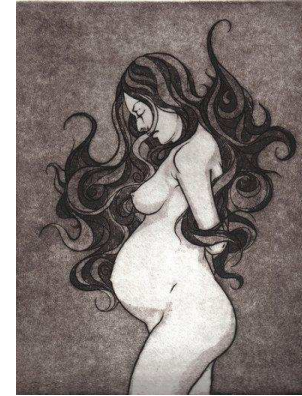
Hormonkezelés: tamoxifen nem

Breast cancer in pregnancy.

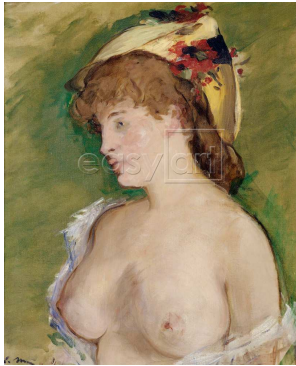
Amant, F et al. Lancet 2012; 379: 570-579



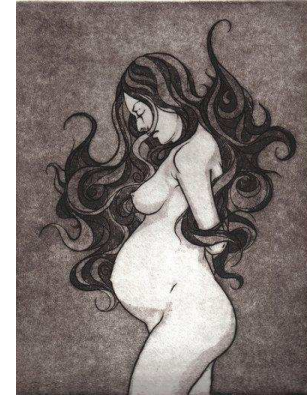
Sikeres kezelés utáni
túlélők esetén :



➤ **A terhesség nem fokozza a kockázatot a rák recidívára.**

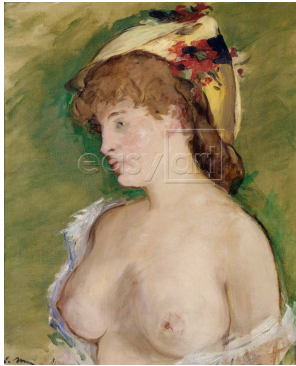


Sikeres kezelés utáni
túlélők esetén :

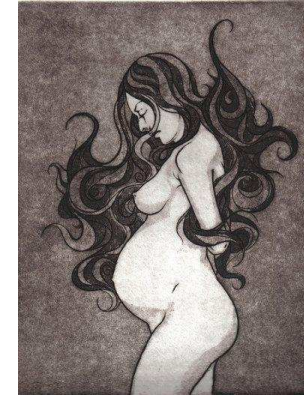


➤ **A terhesség nem fokozza a kockázatot a rák recidívára.**

➤ **Noha a kezelés a fertilitás csökkenését okozhatja, egészséges gyermek születésének esélye nem csökkent (epidemiológiai, követéses vizsgálatok).**



Sikeres kezelés utáni
túlélők esetén :



➤ **A terhesség nem fokozza a kockázatot a rák recidívára.**

➤ **Noha a kezelés a fertilitás csökkenését okozhatja, egészséges gyermek születésére**

gyermekkorai rák túlélőinek 4946 terhessége (1657 nő és 1148 férfi) :

➤ **Noha epidemiológiai adatok nem zárják ki a**

- **magzati, újszülöttkori halál szignifikánsan fokozódott a nők esetében**
- **nem volt kedvezőtlen hatás férfiak esetében**

Signorella LB et al. Lancet 2010

(→kezelés előtti petesejtfagyasztás).

Genetikai szempontok

Genetika :

a genetikai állomány, ill. a betegségek, jellegek utódokba történő átvitelének módját, sajátosságait, szabályszerűségeit vizsgálja:

transzgenerációs aspektus

Genetika :

egy új egyed genetikai programjának megvalósulását vizsgálja a postzigótikus osztódásoktól kezdve a teljes életcikluson át:

fejlődéstani aspektus

Kosztolányi G, J-J Cassiman
Eur. J.Hum.Genet. 2010

Genetikai szempontok

Transzgenerációs aspektus

- a gondolatrendszer csírasejt központú
- a genom stabilitása alapfeltevés
- az öröklődés lényegi jellemző (mendeli szabályok) (*heritability, incidence, risk assessment*)
- a reprodukciós készség szerepe fontos
- a gén-környezet kölcsönhatás korlátozott
- génterápiának nincs realitása

Fejlődéstani aspektus

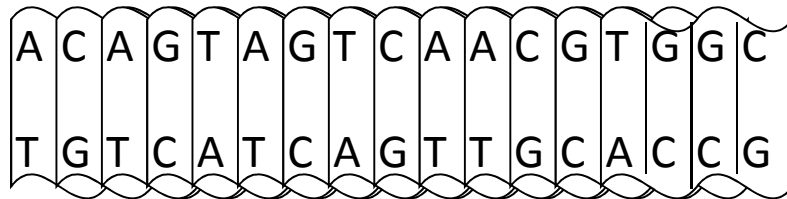
- a gondolatrendszer **szomatikus sejt központú**
- a genom stabilitása viszonylagos (*plasticity*)
- a genom kifejeződése időben elnyújtott (**differenciálódás, sejtszaporodás**) (**patomechanizmus**)
- prediszpozícióban fontos szerepe van
- individuális alkalmazás lehetséges
- a **gén-környezet kölcsönhatás** meghatározó (**epigenetika**)
- génterápia lehetséges

Epigenetika

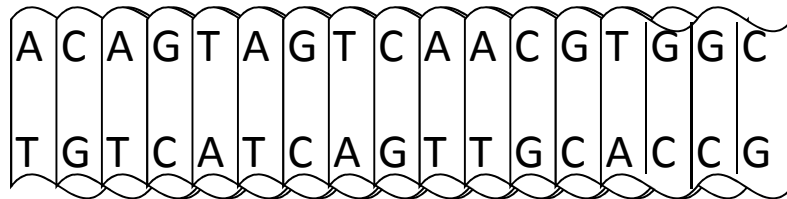
bázisszekvencia változása nélküli DNS módosulások (citozin metiláció, histon acetiláció, metiláció, foszforiláció)

- gének expressziójának, (in)(re)aktiválódásának mechanizmusa
- a stabil genetikai meghatározottság és a dinamikus környezet interakciója

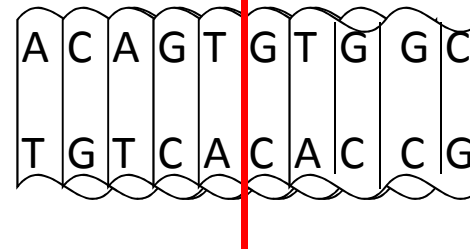
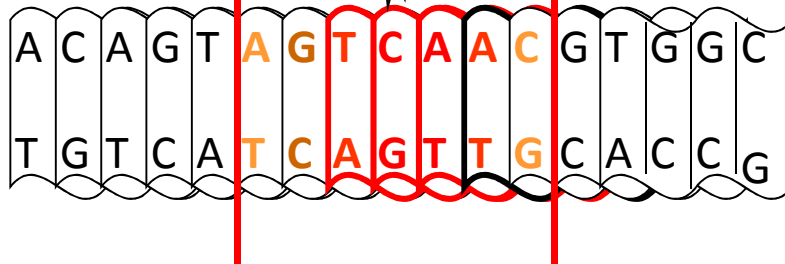
Átíródás a bázisszekvenciáról (gén-expresszió)



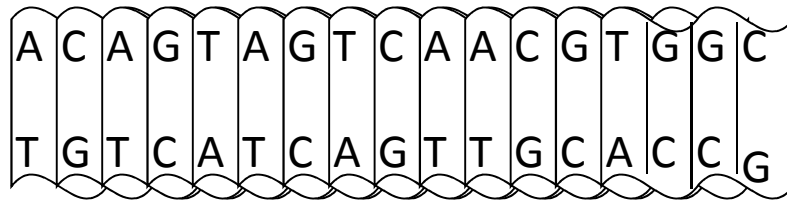
Átíródás a bázisszekvenciáról (gén-expresszió)



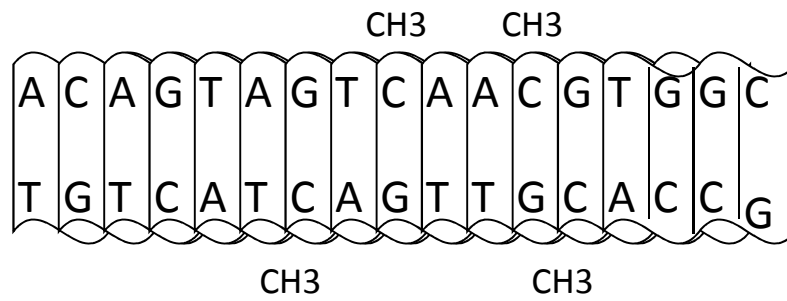
Mutáció



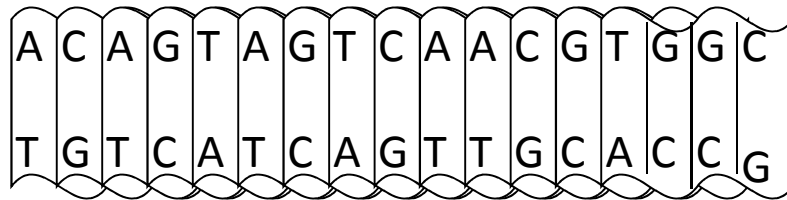
Epigenetikai hatás - normális fejlődés alapfeltétele
- „epimutáció”



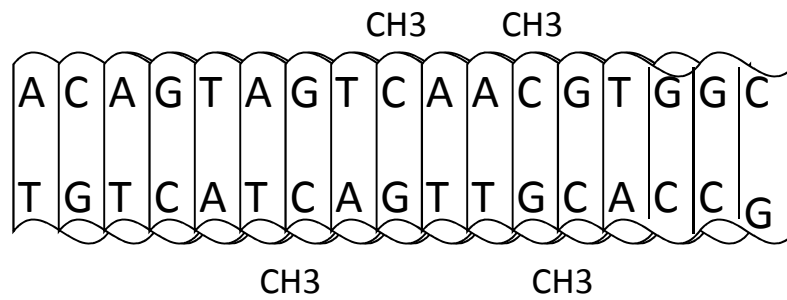
Epigenetikai hatás - normális fejlődés alapfeltétele
- „epimutáció”



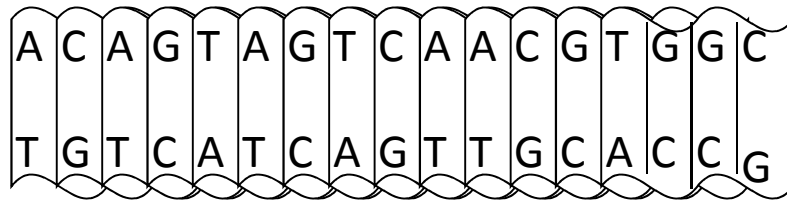
Epigenetikai hatás - normális fejlődés alapfeltétele
- „epimutáció”



Epigenetikai hatás - normális fejlődés alapfeltétele
- „epimutáció”



Epigenetikai hatás - normális fejlődés alapfeltétele
- „epimutáció”



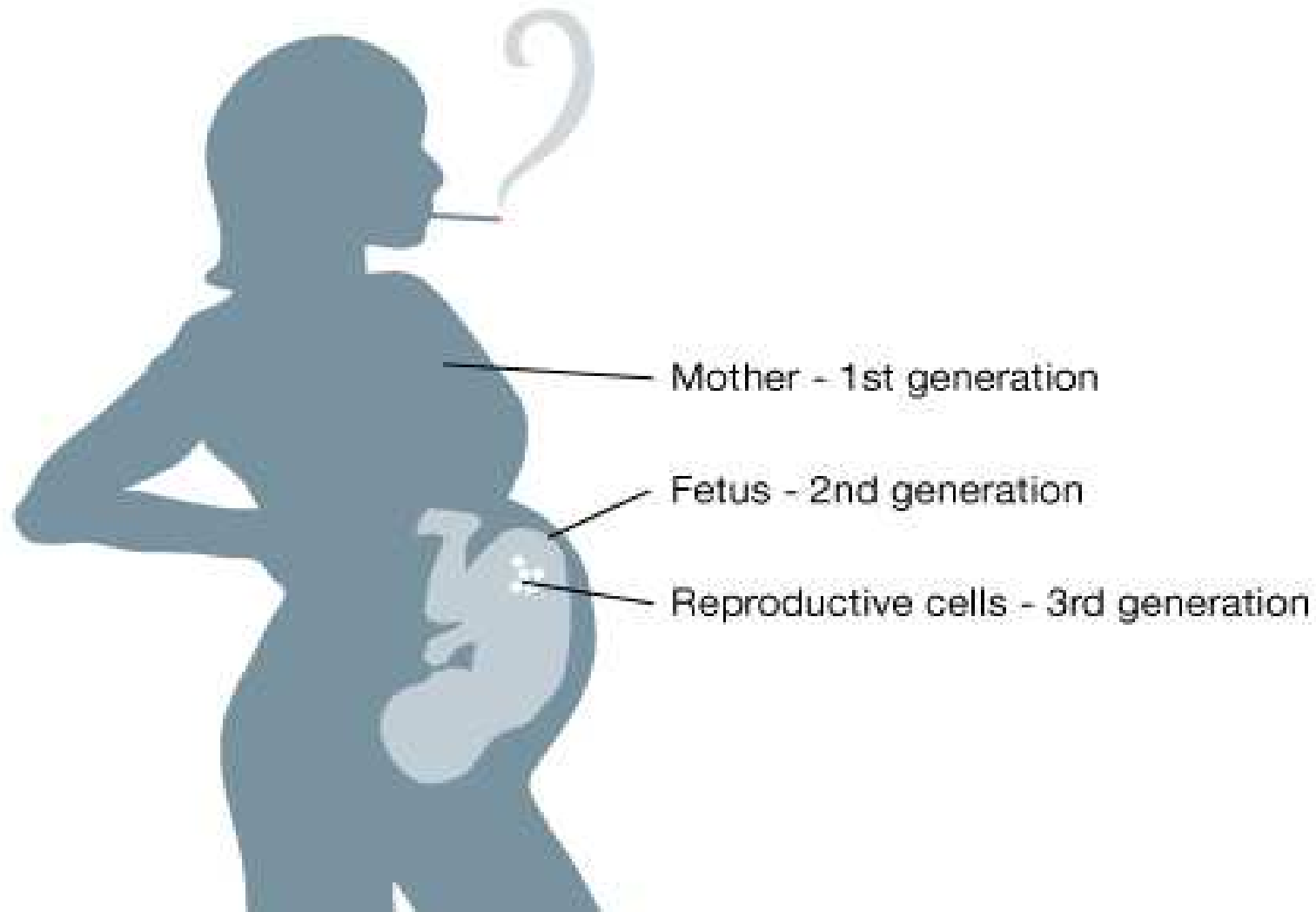
Epigenetikai hatású környezeti faktorok

- táplálkozás**
- toxikus anyagok**
- endokrin komponensek**
- pszichés hatások**
- kognitív hatások**

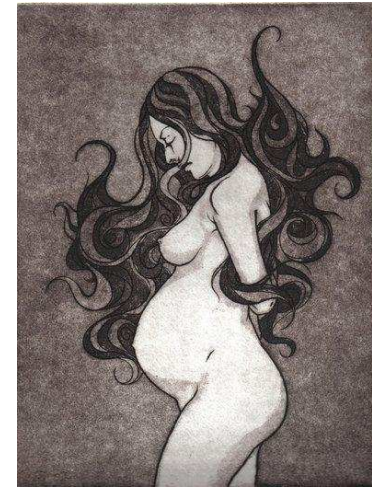
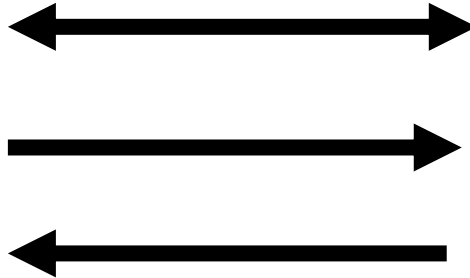
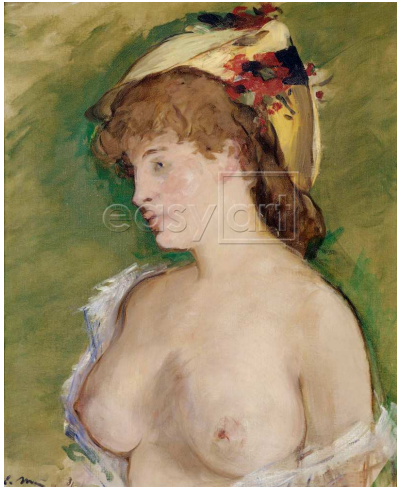
Epigenetikai történések az életciklus során

fejlődési folyamatok - - - - - patológia

- ivarsejtek - ← transzgenerációs hatás →
- embrio / magzat - növekedés – alapvető biológiai funkciók – fejlődési rendellenességek, felnőttkori betegségek
- csecsemő – kisdédkor - érzelmi-értelmi funkciók – felnőttkori betegségek
- felnőttkor - ivarsejtek érése – öregedés – daganatok szervi betegségek



Three generations at once are exposed to the same environmental conditions (diet, toxins, hormones, etc.). In order to provide a convincing case for epigenetic inheritance, an epigenetic change must be observed in the 4th generation.



Nem ismert olyan adat, ami a terhesség és emlőrák közt genetikai kölcsönhatásra utalna

Terhesség alatti emlőrák kezelése esetén teratológiai szempontokat kell mérlegelni

Túlélő emlőrákosok későbbi gyermekvállalási esélyeinek megítélésében a kezelés okozta genetikai/epigenetikai kockázatnövekedés nem zárható ki.