

GENETICA ED ONCOGENESI DEI TUMORI RENALI

Alessandra Viel

S.O.C. Oncologia Sperimentale 1, Dipartimento di Oncologia Molecolare e Traslazionale, Centro di Riferimento Oncologico - IRCCS, Aviano (PN)

Genetics and oncogenesis of renal cancer

The development and progression of cancer requires several genetic modifications. Multiple transformation and progression events such as point mutations, deletions/insertions, chromosomal abnormalities, and epigenetic deregulation contribute to renal oncogenesis. Three types of genes are involved in this multi-step process: oncogenes, tumor suppressor genes, and DNA repair genes.

About 4% of renal tumors are hereditary, i.e., the first mutation is present at the constitutive level in all cells of an individual, leading to an increased lifetime risk of cancer. Sporadic tumors are mainly single and of late onset, while hereditary tumors are usually multiple and of early onset in the presence of a positive family history for kidney cancer. Moreover, hereditary tumors are often associated with specific syndromic signs.

The main hereditary syndromes that include renal tumors are Von Hippel-Lindau disease, hereditary papillary renal clear cell carcinoma, hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma, and the Birt-Hogg-Dubé syndrome. Other rarer conditions are chromosome 3 translocation, tuberous sclerosis, and the Lynch syndrome. Study of these diseases and identification of the responsible genes have been extremely useful in understanding several molecular issues of renal oncogenesis.

Genetic testing makes it possible to diagnose hereditary cancer and confirm a clinical suspicion, as well as to identify at-risk individuals within a family. It is extremely important for nephrologists to be aware of these hereditary conditions, as this will allow early recognition and improved clinical management.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Mutation,
Oncogenesis,
Hereditary
syndrome,
Genetic
susceptibility,
Genetic testing,
Hereditary renal
tumor

PAROLE CHIAVE:

Mutazione,
Oncogenesi,
Sindrome
ereditaria,
Suscettibilità
genetica,
Test genetico,
Tumore renale
ereditario

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Alessandra Viel
Oncologia Sperimentale 1
Centro Riferimento Oncologico
Via Franco Gallini 2
33081 Aviano (PN)
e-mail: aviel@cro.it

L'ORIGINE GENETICA DEL CANCRO

Il cancro è una malattia genetica in quanto esso origina ed evolve attraverso una serie di modificazioni genetiche ed epigenetiche. Secondo le teorie più recenti la genesi di un tumore comporta l'accumulo di tali modificazioni in una popolazione di cellule staminali. Anche nell'oncogenesi renale gli eventi trasformanti e quelli legati alla progressione tumorale sono molteplici e si riconoscono solitamente mutazioni geniche puntiformi, delezioni/inserzioni, aberrazioni numeriche e strutturali dei cromosomi, nonché anomalie di espressione genica legate a modificazioni epigenetiche, spesso riconducibili ad alterazioni della metilazione del DNA (1). In altre parole, affermare che il cancro è una malattia gene-

tica significa che nelle cellule tumorali l'informazione genetica contenuta nel DNA è modificata, e questo si può verificare sia per cambiamenti strutturali nella sequenza del DNA e/o dei cromosomi, sia per cambiamenti nel modo di funzionare del DNA, che diventa incapace di trasmettere correttamente l'informazione genetica.

I pathway molecolari alterati sono solitamente molto complessi, ma è possibile spesso identificare dei marker molecolari che riflettono le caratteristiche biologiche di uno specifico tumore e che potrebbero essere potenzialmente usati a scopo diagnostico e prognostico, per predire la risposta alla terapia o costituire essi stessi un bersaglio terapeutico.

I GENI DI SUSCETTIBILITÀ AL CANCRO

Se da un lato il cancro è sempre genetico, dall'altro si può affermare che solo talvolta esso è ereditario. Tra le varie cause del cancro i fattori genetici ereditari incidono fortemente solo in una percentuale relativamente piccola di casi, mediamente il 2-3%, ma questa percentuale varia fortemente a seconda del tipo di tumore considerato. Nel caso dei tumori renali si ritiene che il 4-5% dei casi sia ereditario. È bene sottolineare che ciò che viene ereditato da una generazione all'altra non è la malattia tumorale, ma solo la predisposizione a svilupparla.

Nel processo di cancerogenesi *multistep*, infatti, si osserva un accumulo progressivo di mutazioni a carico di diversi geni all'interno di una cellula di un determinato organo/tessuto. Mentre nel cancro sporadico si tratta esclusivamente di eventi somatici in sequenza, nel cancro ereditario la prima mutazione è già presente in tutte le cellule dell'organismo, come evento costituzionale, e a questa possono seguire mutazioni somatiche successive (acquisite, non ereditabili) in una limitata popolazione cellulare. Ciò ha due conseguenze: poiché il primo evento è già presente, aumenta la probabilità che una cellula riesca ad accumulare un numero di mutazioni sufficienti per la trasformazione tumorale e quindi aumenta il rischio di cancro. In secondo luogo, poiché la mutazione costituzionale è presente anche a livello germinale, la mutazione è trasmissibile e quindi la suscettibilità al cancro è ereditaria.

I geni di suscettibilità al cancro sono essenzialmente di tre tipi: gli oncogeni, i geni oncosoppressori e i geni di risposta al danno del DNA (2). Volendo semplificare molto le loro caratteristiche, possiamo affermare che:

Gli oncogeni codificano per proteine che accelerano la moltiplicazione cellulare e mutazioni attivanti in uno dei due alleli (mutazioni *gain of function*) concorrono alla genesi del cancro. Gli oncogeni sono spesso coinvolti nello sviluppo del cancro sporadico, dove vengono attivati per mutazione somatica, ma raramente nel cancro ereditario. L'oncogene MET, mutato nel carcinoma papillare del rene familiare, rappresenta uno dei rari esempi di oncogene responsabile di tumori ereditari.

I geni oncosoppressori codificano per proteine che controllano la proliferazione in senso negativo ed è necessaria una mutazione inattivante in entrambi gli alleli (mutazioni *loss of function*) per dare sviluppo ad un tumore. Al contrario dei precedenti, sono responsabili di molte sindromi tumorali ereditarie, tra cui anche quelle riguardanti il rene. Il gene VHL della sindrome von Hippel-Lindau ne è un classico esempio.

Infine, i geni di risposta al danno del DNA sono quelli che codificano per proteine coinvolte nella riparazione del DNA, quando questo risulti danneggiato per cause esogene od endogene. Anche in questo caso il cancro è causato da mutazioni inattivanti di

entrambi gli alleli e per questo sono stati considerati a lungo come un sottogruppo di geni oncosoppressori. In realtà essi non sono direttamente legati alla trasformazione tumorale, ma la perdita della loro funzione facilita l'accumulo di mutazioni in altri geni cruciali per lo sviluppo del cancro. A questa categoria di geni di predisposizione al cancro appartengono ad esempio i geni del *mismatch repair*, la cui inattivazione può portare anche allo sviluppo di certi tipi di tumore renale.

Nell'ereditarietà dei tumori renali si osserva solitamente una modalità di trasmissione di tipo dominante, ossia la condizione eterozigote con mutazione in un solo allele di uno dei suddetti geni è sufficiente per conferire la suscettibilità al tumore. Con questa modalità di trasmissione, in accordo con le leggi di Mendel, ogni figlio ha una probabilità del 50% di ereditare la mutazione, indipendentemente dal sesso. La penetranza è spesso incompleta, il che significa che non tutti gli individui che hanno ereditato la mutazione genetica svilupperanno sicuramente la malattia, ma avranno invece un rischio aumentato rispetto alla popolazione generale. Infatti, nel caso dei geni oncosoppressori e della riparazione del DNA, ed in accordo con la teoria di Knudson (*2-hit hypothesis*), il primo *hit* è ereditato come mutazione germinale, ma per avere una *loss of function* completa è richiesto anche un secondo *hit*, ovvero la mutazione del secondo allele in una cellula somatica (2).

I TUMORI RENALI EREDITARI

Il tumore renale più frequente è quello a cellule chiare, ma si osservano anche altri sottotipi istologici, tra cui papillifero, cromofobo, oncocitoma, uroteliale e misti. Come già detto, approssimativamente il 4% dei casi sono associati a sindromi ereditarie e il più delle volte sono istologicamente indistinguibili dalle corrispondenti forme sporadiche. Tuttavia, mentre i tumori sporadici sono per lo più singoli ed insorgono in età avanzata in assenza di altre particolari manifestazioni cliniche, i tumori renali ereditari sono solitamente multipli (anche centinaia), insorgono in età precoce, in presenza di una storia familiare di tumore renale positiva e si associano spesso ad alcune manifestazioni sindromiche tipiche. Oggi sappiamo che differenti tipi istologici non solo presentano un diverso andamento clinico e di risposta alle terapie, ma sono solitamente causati da geni differenti (3, 4). Inoltre, i tumori ereditari e i corrispondenti sporadici dello stesso istotipo si sviluppano per lo più con meccanismi oncogenetici simili e presentano alterazioni genetiche dello stesso *pathway* molecolare.

La Tabella I riassume le principali sindromi ereditarie che comprendono i tumori renali. Le più importanti sono la sindrome di von Hippel-Lindau, il carcinoma renale papillifero ereditario, il carcinoma renale eredi-

TABELLA I - SINDROMI EREDITARIE ASSOCIATE A TUMORI RENALI

SINDROME	GENE (crom.)	TUMORI RENALI	ALTRE MANIFESTAZIONI
von Hippel-Lindau	VHL (3p25)	Cellule chiare	Cisti e tumori neuroendocrini pancreas, emangioblastomi sistema nervoso centrale e retina, feocromocitoma, tumori sacco endolinfatico, cistoadenomi epididimo
Carcinoma renale papillare ereditario	MET (7q31)	Papillifero Tipo 1	-
Leiomiomatosi e cancro renale ereditario	FH (1q42-43)	Papillifero Tipo 2	Leiomiomi cutanei e uterini, sarcomi uterini, cisti renali
Birt-Hogg-Dubé	BHD (17p11.2)	Cromofobo, oncocitoma, ibrido, cellule chiare, papillare	Fibrofollicolomi cutanei, cisti polmonari, pneumotorace spontaneo
Traslocazione cromosoma 3	? (3p e 3q)	Cellule chiare	-
Sclerosi Tuberosa	TSC1 (9q34) TSC2 (16q13)	Angiomiolipoma, oncocitoma, cellule chiare	Tuberi corticali e noduli subependimali, lesioni cutanee fibromatose, amartomi retinici, rabdomiomi cardiaci, linfoangioleiomiomatosi polmonare
Sindrome Lynch	MSH2 (2p21) MLH1 (3p22) MSH6 (2p16) PMS2 (7p22)	Uroteliale	Cancro endometrio, piccolo intestino, uretere/pelvi renale, stomaco, ovaio e vie biliari

tario associato a leiomiomatosi e la sindrome di Birt-Hogg-Dubé. Altre forme più rare di predisposizione sono la traslocazione del cromosoma 3, la Sclerosi Tuberosa e la Sindrome di Lynch.

Il tumore renale è raramente l'unica manifestazione clinica che ricorre in una famiglia, più frequentemente esso rappresenta una manifestazione fenotipica più o meno importante all'interno di un quadro sindromico ben definito. Nella maggioranza dei casi ciascuno dei geni coinvolti tende ad associarsi a particolari istotipi.

VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

Si tratta di una sindrome di cui il tumore renale a cellule chiare rappresenta solo una delle tante manifestazioni cliniche. Nei soggetti affetti il rischio di sviluppare questo tumore nel corso della vita è pari al 45-50%, ad una età media di 37 anni, solitamente in forma bilaterale o multifocale. Sono frequenti anche cisti e tumori neuroendocrini del pancreas, emangioblastomi del sistema nervoso centrale e della retina, feocromocitoma, tumori del sacco endolinfatico (orecchio interno) e cistoadenomi dell'epididimo.

La sindrome è causata da mutazioni costituzionali di VHL, gene localizzato nel braccio corto del cromoso-

ma 3 che è stato identificato attraverso studi di *linkage* in famiglie con questa sindrome (5). VHL però è anche il gene più spesso coinvolto nella genesi della più comune forma sporadica di tumore renale a cellule chiare (6). Trattandosi di un oncosoppressore, in entrambi i casi è necessaria l'inattivazione funzionale completa attraverso due eventi inattivanti il gene (uno germinale e uno somatico nell'ereditario, entrambi somatici nello sporadico) a cui seguono ulteriori mutazioni in altri geni legati al cancro. Il gene VHL codifica per una proteina citoplasmatica la cui principale funzione è quella di formare con altre proteine un complesso con attività ubiquitina ligasi, in grado di legare altre proteine e di innescare il processo di degradazione. La subunità α di HIF (*Hypoxia Inducible Factor*) è il *target* principale di VHL ed è un fattore di trascrizione la cui attività è regolata dalla disponibilità di ossigeno nell'ambiente cellulare. Quando VHL è mutato, HIF- α non viene degradato e anche in condizioni di normossia si accumula. Ne consegue un'aumentata trascrizione di alcuni geni chiave regolati da HIF (tra cui VEGF, PDGF β , TGF- α , EGFR, IGF, GLUC1, EPO, CXCR4) che a loro volta promuovono un aumento di neovascolarizzazione, crescita cellulare, trasporto glucosio e processi di metastatizzazione.

L'inattivazione del gene VHL aumenta la crescita e

la sopravvivenza cellulare anche agendo sul *pathway* mTOR (*mammalian target of rapamycin*), una Serina-Treonina Kinasi che integra i segnali proliferativi e di crescita forniti da fattori di crescita e nutrienti.

CARCINOMA RENALE PAPILLARE EREDITARIO (HPRCC)

Nella HPRCC (*Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma*) il cancro renale papillare di tipo 1 si presenta solitamente in forma bilaterale e multipla, in assenza di altre manifestazioni cliniche associate. Questo tumore renale insorge spesso in età più tardiva rispetto ad altre forme ereditarie. La sua crescita tende ad essere relativamente lenta e uniforme, ma al tempo stesso manifesta una certa tendenza a metastatizzare su altri organi.

Mutazioni germinali dell'oncogene MET, localizzato nel braccio lungo del cromosoma 7, conferiscono ai *carrier* la predisposizione genetica al tumore, con una penetranza incompleta dovuta ad un rischio nel corso della vita intorno al 50%. Il protooncogene MET codifica per un recettore di membrana *Tyrosina Kinase*. Il suo ligando è l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF), noto anche come *Scatter Factor* (SF), che induce la dimerizzazione e transfosforilazione del recettore MET. L'attivazione di MET innesca la trasduzione di segnali di crescita che si esplicano, a livello cellulare, con aumento di proliferazione e motilità. Quando il gene MET presenta mutazioni *gain of function*, il recettore risulta attivato costitutivamente (7). Nell'oncogenesi renale si osserva spesso la trisomia del cromosoma 7 che conduce alla duplicazione somatica dell'allele MET mutato, evento che incrementa il dosaggio del recettore mutato e favorisce così la trasformazione attraverso l'attivazione incontrollata di proliferazione e motilità cellulare. Nelle forme sporadiche di cancro renale papillifero, che si presentano sempre in forma unilaterale singola, il gene MET sembra essere coinvolto solo occasionalmente, ma in entrambi i casi l'oncogenesi renale richiede l'accumulo di mutazioni somatiche aggiuntive a carico di altri geni.

LEIOMIOMATOSI EREDITARIA E CANCRO DELLE CELLULE RENALI (HLRCC)

Nella HLRCC (*Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma*) il cancro renale papillare di Tipo 2 si manifesta in pazienti affetti da leiomiomatosi ereditaria. Il tumore può comparire in età precoce (33-48 anni) come lesione unilaterale solitaria ed è clinicamente piuttosto aggressivo. Il rischio *lifetime* di tumore renale non supera generalmente il 30%, ma la manifestazione clinica più importante di questa sindrome è rappresentata dai leiomiomi uterini, che compaiono molto

precocemente, e cutanei. Sono frequenti anche le cisti renali, mentre i sarcomi uterini vengono diagnosticati molto raramente.

L'ereditarietà è associata a mutazioni germinali del gene FH (*Fumarate Hydratase*) localizzato nel braccio lungo del cromosoma 1 e che codifica per un enzima mitocondriale del ciclo di Krebs (8). Tuttavia FH sembra agire come un classico oncosoppressore e la perdita dell'allele *wild type* si osserva frequentemente come secondo *hit* sia nei leiomiomi che nei tumori renali. Il suo ruolo nell'oncogenesi non è totalmente chiaro, ma si ritiene che abbia a che fare con il *pathway* di VHL e HIF. Il fumarato che si accumula in assenza di FH inibisce l'idrossilazione di HIF, creando uno stato di pseudoipossia in cui HIF non idrossilato non viene riconosciuto e degradato da VHL, incrementando così la trascrizione dei suoi geni *target*.

A differenza dei due casi precedenti, mutazioni del gene FH non sono coinvolte nella genesi dei tumori renali sporadici.

BIRT-HOGG-DUBÉ (BHD)

La sindrome BHD, contraddistinta da fibrofolliculomi cutanei, cisti polmonari e pneumotorace spontaneo, si manifesta nel 30% dei casi circa anche con tumori renali di svariati tipi: cromofobo (34%), oncocitoma (5%), ibrido cromofobo/oncocitico (50%), cellule chiare (9%) e papillifero (2%) (9). La varietà di questi tumori prevalentemente a lenta crescita, bilaterali e multifocali, si osserva anche nello stesso paziente ed all'interno dello stesso rene.

La sindrome è causata dal gene BHD, oncosoppressore codificante per la Folliculina, una proteina che partecipa ad un complesso *pathway* molecolare che coinvolge AMPK, LKB1, TSC1/TSC2 e mTOR (10).

TRASLOCAZIONE DEL CROMOSOMA 3

Il tumore a cellule chiare è una conseguenza della sindrome von Hippel-Lindau, ma un significativo aumento del rischio è presente anche in *carrier* di traslocazioni reciproche coinvolgenti il cromosoma 3 (11). La traslocazione bilanciata può interessare sia il braccio lungo che corto e coinvolge spesso i cromosomi 8 e 6. Soggetti con tale cariotipo anomalo hanno un rischio consistente di tumore renale ad esordio per lo più tardivo, talvolta bilaterale e multifocale. L'oncogenesi sembra essere riconducibile alla perdita somatica di un cromosoma traslocato, facilitata dalla presenza della traslocazione, e quindi dalla perdita del gene VHL stesso e/o di altri oncosoppressori presenti nel cromosoma 3 e rilevanti per la trasformazione delle cellule renali.

Nella maggior parte dei casi riportati in letteratura non sono state descritte altre manifestazioni cliniche associate.

SCLEROSI TUBEROSA

È una sindrome autosomica dominante caratterizzata da tumori benigni a carico di diversi organi e tessuti. La varietà fenotipica è notevole e comprende: tubercoli corticali e noduli subependimali (con epilessia e ritardo mentale), lesioni cutanee (angiofibromi cutanei, fibromi periungueali, placche fibrose e a buccia d'arancia), amartomi retinici, rhabdomiomi cardiaci, linfoangiomiomatosi polmonari, più altri segni minori (12). A livello renale l'angiomiolipoma, neoplasia contraddistinta da differenziazione vascolare, muscolare liscia e lipomatosa, è molto comune e comporta il rischio di emorragia spontanea. Viceversa, oncocitomi e altri tumori maligni sono relativamente rari (circa 3% dei casi) ma rappresentano una componente dello spettro clinico da tenere sempre presente.

La malattia è causata da mutazioni germinali di due geni, TSC1 o TSC2, nei cromosomi 9q e 16p e codificanti per hamartina e tuberina, rispettivamente, proteine che formano un complesso e stimolano l'attività GTP-asica di altre proteine. In considerazione di questo complesso, mutazioni di entrambi i geni hanno analoghe ripercussioni funzionali nel *pathway* di stimolazione della crescita cellulare mediato da mTOR. TSC2 inoltre regola l'espressione di VEGF in maniera mTOR indipendente interagendo direttamente con il *pathway* VHL.

Da segnalare per il particolare interesse nefrologico, la descrizione in letteratura di alcuni soggetti con sclerosi tuberosa e rene policistico che hanno sviluppato precocemente insufficienza renale. La responsabilità di questa associazione viene attribuita in questi casi ad un'ampia delezione cromosomica comprendente i geni adiacenti TSC2 e PKD1 (13).

SINDROME DI LYNCH

Questa sindrome, nota anche come *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) è la condizione genetica più importante di predisposizione al cancro coloretale. Tuttavia lo spettro tumorale comprende anche altre neoplasie extra-coliche, tra cui il cancro dell'endometrio, del piccolo intestino, delle vie urinarie, dello stomaco, dell'ovaio e delle vie biliari. Relativamente alle vie urinarie, si tratta di carcinomi uroteliali a carico di rene, pelvi renale e uretere.

La causa della HNPCC è la presenza di una mutazione costituzionale nei geni del *mismatch repair*

(MSH2, MLH1, MSH6, PMS2), deputati alla riparazione degli errori di replicazione del DNA (14, 15). In assenza di questa funzione riparativa, i tumori esibiscono un'instabilità genetica riconoscibile come instabilità dei microsatelliti (MSI) e hanno una forte tendenza ad accumulare mutazioni in geni cancro-relati e quindi ad evolvere rapidamente nella loro progressione maligna.

Mentre si è dimostrato che i *carrier* di mutazione beneficiano di programmi di sorveglianza miranti alla diagnosi precoce dei tumori coloretali ed endometriali, l'utilità clinica di procedure di sorveglianza per il cancro delle cellule uroteliali del rene e delle vie urinarie superiori è tuttora controversa. Tuttavia in famiglie in cui è già presente una neoplasia uroteliale, la sorveglianza delle vie urinarie tramite ecografia addominale e citologia urinaria è verosimilmente opportuna (16).

I TEST GENETICI, LA CONSULENZA GENETICA E LA GESTIONE CLINICA

Noti i geni di predisposizione a diverse sindromi tumorali, ogni qualvolta ci sia un sospetto clinico legato ad una particolare storia personale o familiare, è oggi possibile attuare una diagnosi di tumore ereditario attraverso l'impiego dei test genetici. In oncologia, il *test* genetico è un'analisi molecolare per dimostrare la presenza di un difetto genetico (mutazione) associato ad un rischio elevato di sviluppare una neoplasia. Esso comporta solitamente l'analisi della sequenza del DNA estratto da un prelievo di sangue. È bene sottolineare che i *test* genetici vengono proposti e forniti ai pazienti e ai loro familiari solo dopo inserimento in un iter diagnostico, che prevede la consulenza genetica ad opera di personale specializzato. Questo iter può richiedere anche supporto psicologico e può avviare ad intraprendere procedure di sorveglianza e *follow-up* specifici.

CONCLUSIONI

Si stima che il tumore renale rappresenti il 3% circa di tutte le neoplasie umane. La sua incidenza non è altissima, ma sufficiente a causare in Italia più di 3000 decessi all'anno, a fronte di circa 8000 nuove diagnosi. Restringendo la valutazione al Friuli Venezia Giulia, secondo i dati del Registro Tumori (17), ci sarebbero circa 220 nuovi casi/anno, di cui presumibilmente solo una decina ereditari. Un numero esiguo in termini di Sanità pubblica, ma molto importanti in termini di prevenzione. Tuttavia, va tenuto presente che il loro studio e l'identificazione dei geni responsabili dei

tumori renali ereditari ha consentito di comprendere meglio l'oncogenesi renale, inclusa quella dei ben più numerosi casi sporadici. Sapere quali geni sono mutati, o semplicemente deregolati (iperespressi o spenti), è importante per conoscere a fondo i pathways molecolari coinvolti e capire dove è possibile attaccarli in maniera specifica con la *target therapy* (3). Ne sono validi esempi il bevacizumab (anticorpo anti-VEGF), sunitinib e sorafenib (anti-recettori del VEGF e PDGF), temsirolimus ed everolimus (inibitori mTOR), entrati recentemente in clinica per il trattamento dei carcinomi renali. Lo studio dei profili genetici di espressione oggi in atto su questi tumori con approcci globali di indagine genomica, trascrittomica e proteomica hanno infatti finalità diagnostiche, prognostiche e predittive, e si propongono di identificare nuovi *target* terapeutici.

Infine, è estremamente importante che anche i nefrologi siano a conoscenza di queste condizioni cliniche ereditarie, in modo da evitare ritardi ed errori diagnostici che potrebbero portare a gravi complicazioni sia per i pazienti che per i loro familiari. La gestione clinica di questi soggetti richiede, infatti, una diagnosi precoce, una sorveglianza serrata del rene e trattamenti specifici per i tumori renali e le relative conseguenze, oltre che per le altre potenziali manifestazioni specifiche di ciascuna condizione ereditaria.

RIASSUNTO

Il cancro origina ed evolve attraverso una serie di modificazioni genetiche. Anche nell'oncogenesi renale gli eventi trasformanti e legati alla progressione sono di diversa natura e comprendono mutazioni geniche puntiformi, delezioni/inserzioni, aberrazioni cromosomiche e anomalie epigenetiche. Nella cancerogenesi multistep i geni coinvolti sono di tre tipi: oncogeni, oncosoppressori e geni di risposta al danno del DNA.

Il 4% circa dei tumori renali sono ereditari in quanto la prima mutazione è costituzionalmente già presente in tutte le cellule dell'organismo, aumentando il rischio di sviluppare il tumore nel corso della vita. Mentre i tumori sporadici sono per lo più singoli ed insorgono in età avanzata, i tumori renali ereditari sono solitamente multipli, insorgono in età precoce, in presenza di una storia familiare di tumore renale, associati spesso ad alcune manifestazioni sindromiche.

Le principali sindromi ereditarie che comprendono i tumori renali sono la Von Hippel Lindau, il carcinoma renale papillifero ereditario, il carcinoma renale ereditario associato a leiomiomatosi e la sindrome Birt-Hogg-Dubé. Altre forme più rare sono la traslocazione del cromosoma 3, la Sclerosi Tuberosa e la Sindrome di Lynch. Il loro studio e l'identificazione dei geni responsabili ha consentito di comprendere molti aspetti molecolari dell'oncogenesi renale.

I test genetici ci permettono di confermare la diagnosi di tumore ereditario ogni qualvolta ci sia un sospetto clinico, nonché di individuare i soggetti a rischio all'interno della famiglia. È estremamente importante che anche i nefrologi conoscano queste condizioni cliniche ereditarie, per arrivare rapidamente alla loro identificazione e migliorarne la gestione clinica.

I test genetici ci permettono di confermare la diagnosi di tumore ereditario ogni qualvolta ci sia un sospetto clinico, nonché di individuare i soggetti a rischio all'interno della famiglia. È estremamente importante che anche i nefrologi conoscano queste condizioni cliniche ereditarie, per arrivare rapidamente alla loro identificazione e migliorarne la gestione clinica.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol* 2009; 40: 10-29.
2. Lindblom A, Nordenskiöld M. Hereditary cancer. *Acta Oncol* 1999; 38: 439-47.
3. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer* 2009; 115: 2252-61.
4. Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2954-8.
5. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
6. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genet* 1994; 7: 85-90.
7. Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16: 68-73.
8. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30: 406-10.
9. Pavlovich CP, Walther MW, Eyer RA, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1542-52.
10. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a

- novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002; 2: 157-64.
11. van Kessel AG, Wijnhoven H, Bodmer D, et al. Renal cell cancer: chromosome 3 translocations as risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1159-60.
 12. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8.
 13. Longa L, Scolari F, Brusco A, et al. A large TSC2 and PKD1 gene deletion is associated with renal and extrarenal signs of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1900-7.
 14. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM, Attard T. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. *Fam Cancer* 2008; 7: 27-39.
 15. Viel A, Genuardi M, Capozzi E, et al. Characterization of MSH2 and MLH1 mutations in Italian families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18: 8-18.
 16. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008; 54: 1226-36.
 17. Serraino D, Bidoli E, De Paoli A, de Dottori M, Zucchetto A, Zanier L. I tumori in Friuli Venezia Giulia. Dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza: 1995-2005. Udine 2009. Disponibile su: <http://www.cro.sanita.fvg.it/pdf/registro%20tumori%201995-2005.pdf>