

Peutz-Jeghers Syndrome (PJS)

Cosa è la PJS ?

Questa sindrome può essere classificata come

➤ una delle sindromi da poliposi intestinale ereditaria
o

➤ una delle sindromi da poliposi amartomatose

Inherited Polyposis Syndromes

Adenomatous Polyposis Syndromes

Familial adenomatous polyposis

Variants of familial adenomatous polyposis

Gardner's syndrome

Turcot's syndrome

Attenuated adenomatous polyposis coli

Familial tooth agenesis syndrome

Bloom's syndrome

MUTYH polyposis (*MYH* polyposis)

Hamartomatous Polyposis Syndromes

Peutz-Jeghers syndrome

Juvenile polyposis

PTEN hamartoma tumor syndromes

Cowden's disease

Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome

Rare hamartomatous polyposis syndromes

Hereditary mixed polyposis syndrome

Intestinal ganglioneuromatosis and neurofibromatosis

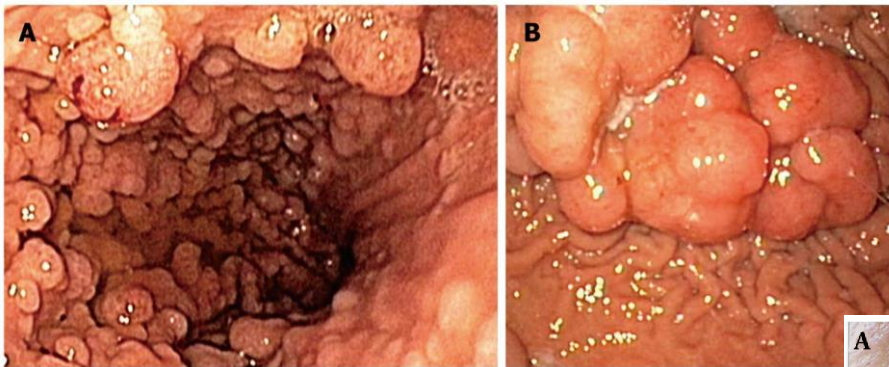
Devon family syndrome

Basal cell nevus syndrome

Caratteristiche della PJS

È caratterizzata da

- polipi amartomatosi intestinali



Hamartomas of the stomach

From World J Gastroenterol. 2009; 15(43): 5397

NOTA: Anche se gli amartomi si presume che rappresentino la maggior parte dei tipi di cellule differenziate presenti nel tessuto normale adiacente, i polipi PJS mostrano difetti di differenziazione sia nelle componenti epiteliali che stromali

- macule iperpigmentate (deposizione di melanina) su labbra e mucosa orale



Daughter 1 (15 yo)



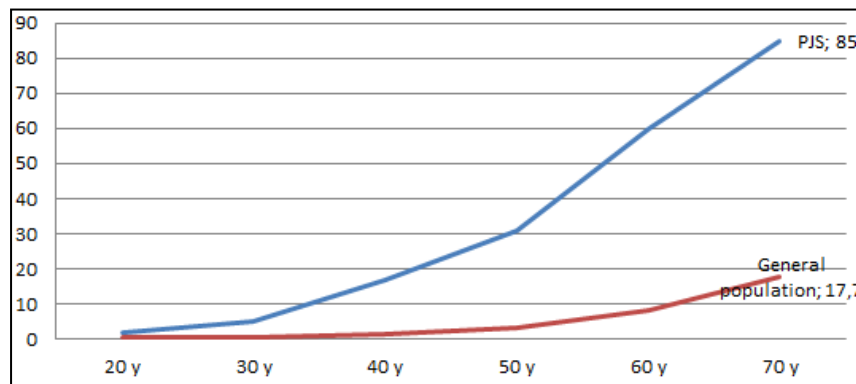
Daughter 2 (17 yo)



Father (44 yo)

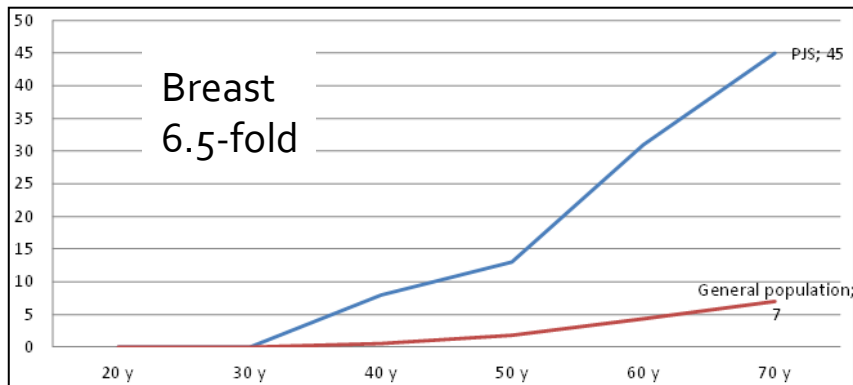
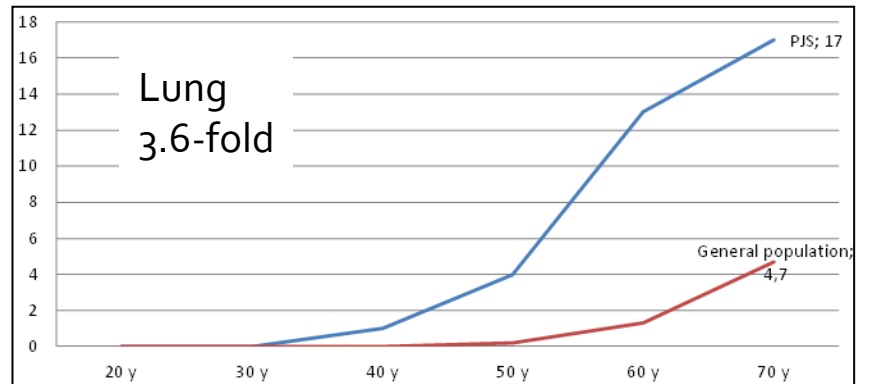
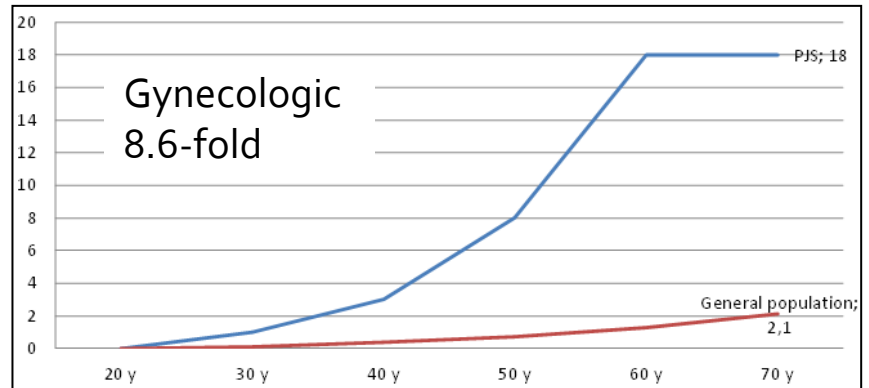
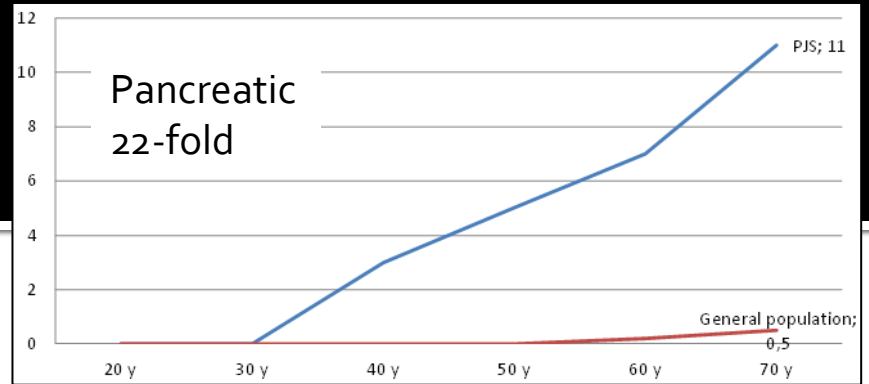
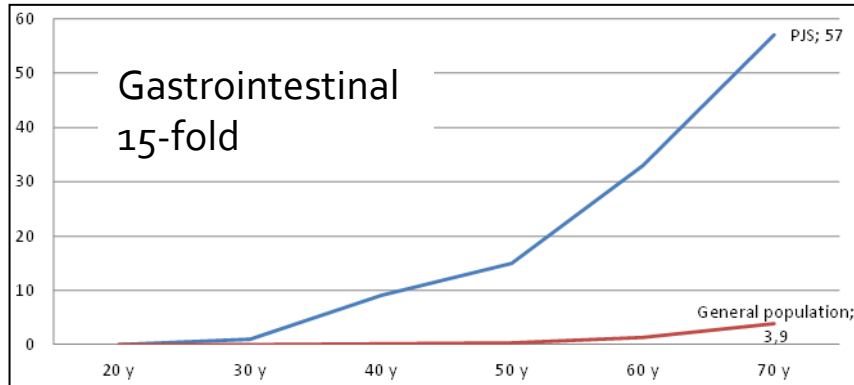
Rischio tumori in PJS

		20 y	30 y	40 y	50 y	60 y	70 y
All cancers	PJS	2 (0.8-4)	5 (3-8)	17 (13-23)	31 (24-39)	60 (50-71)	85 (68-96)
	General population	[0.3]	[0.6]	[1.4]	[3.4]	[8.2]	[17.7]
Gastrointestinal	PJS	—	1 (0.4-3)	9 (5-14)	15 (10-22)	33 (23-45)	57 (39-76)
	General population	[<0.1]	[<0.1]	[0.1]	[0.3]	[1.3]	[3.9]
Breast	PJS	—	—	8 (4-17)	13 (7-24)	31 (18-50)	45 (27-68)
	General population	[<0.1]	[<0.1]	[0.5]	[1.8]	[4.3]	[7.0]
Gynecologic	PJS	—	1 (0.4-6)	3 (0.9-9)	8 (4-19)	18 (9-34)	18 (9-34)
	General population	[<0.1]	[0.1]	[0.4]	[0.7]	[1.3]	[2.1]
Pancreas	PJS	—	—	3 (1-7)	5 (2-10)	7 (3-16)	11 (5-24)
	General population	[<0.1]	[<0.1]	[<0.1]	[<0.1]	[0.2]	[0.5]
Lung	PJS	—	—	1 (0.1-6)	4 (1-11)	13 (6-28)	17 (8-36)
	General population	[<0.1]	[<0.1]	[<0.1]	[0.2]	[1.3]	[4.7]



Rischio di qualunque
cancro nel corso della vita

Rischio tumori in PJS



Clin Cancer Res 12:3209, 2006

Criteria Diagnostici della PJS

I criteri diagnostici includono i seguenti elementi:

- (a) tre polipi amartomatosi provati istopatologicamente,
- (b) pigmentazione mucocutanea;
- (c) storia familiare positiva

La sindrome presenta variabilità.

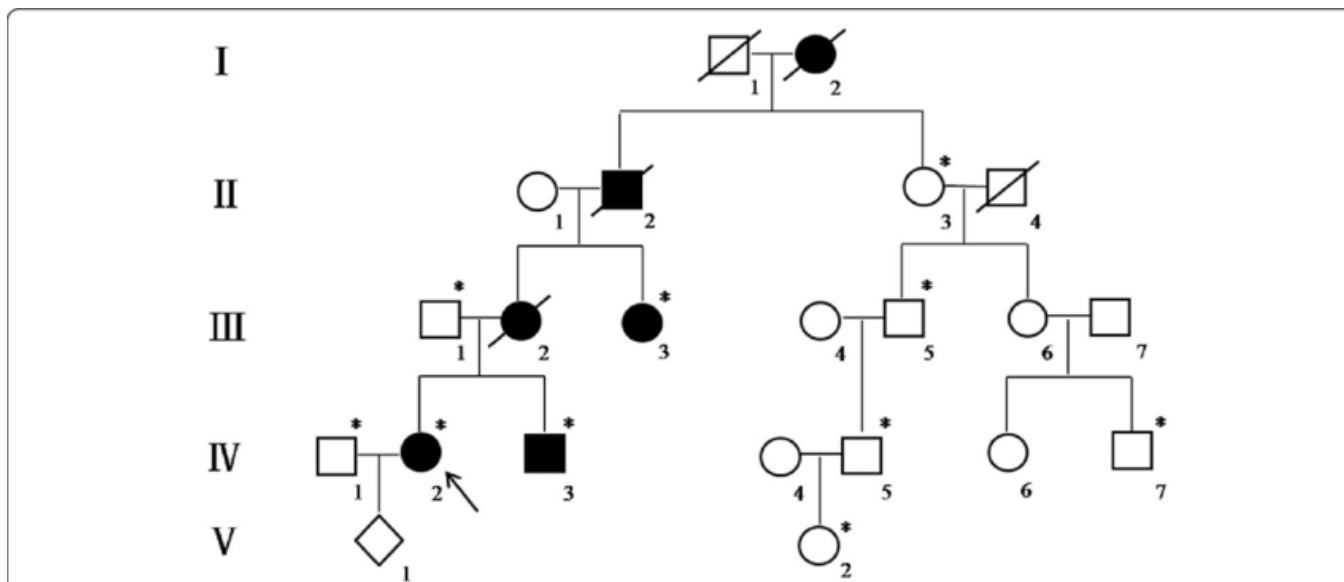
- Il numero, nonché dimensioni e posizione, dei polipi possono variare da paziente a paziente.
- descritta pigmentazione mucocutanea melanotica isolata in assenza di polipi gastrointestinali.
- le lesioni della mucosa buccale tendono a persistere

Incidenza della PJS

- Negli Stati Uniti PJS ha una prevalenza di circa 1 su 60.000 a 300.000 individui
- La frequenza globale è sconosciuta, ma data la rarità di questa condizione, è probabilmente simile a quella riportata negli Stati Uniti.

Trasmissione ereditaria

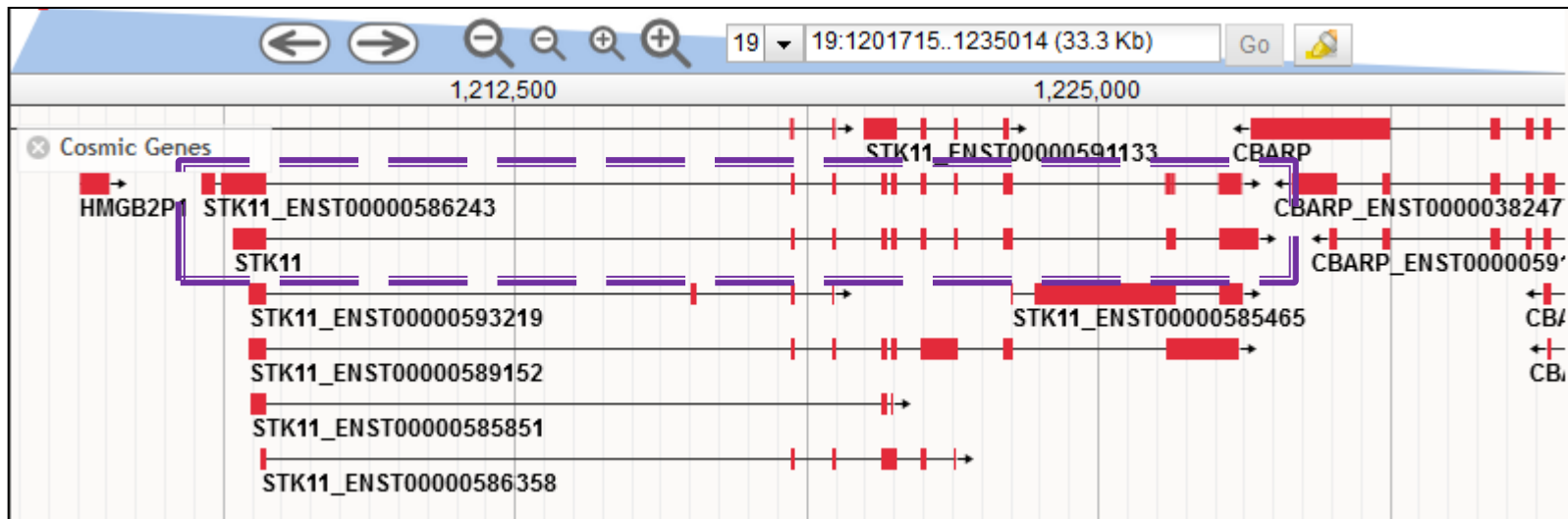
- La sindrome di Peutz-Jeghers (PJS) è una **malattia ereditaria autosomica dominante**



From BMC Medical Genetics 19(1) 2018

Il Gene STK11/LKB1

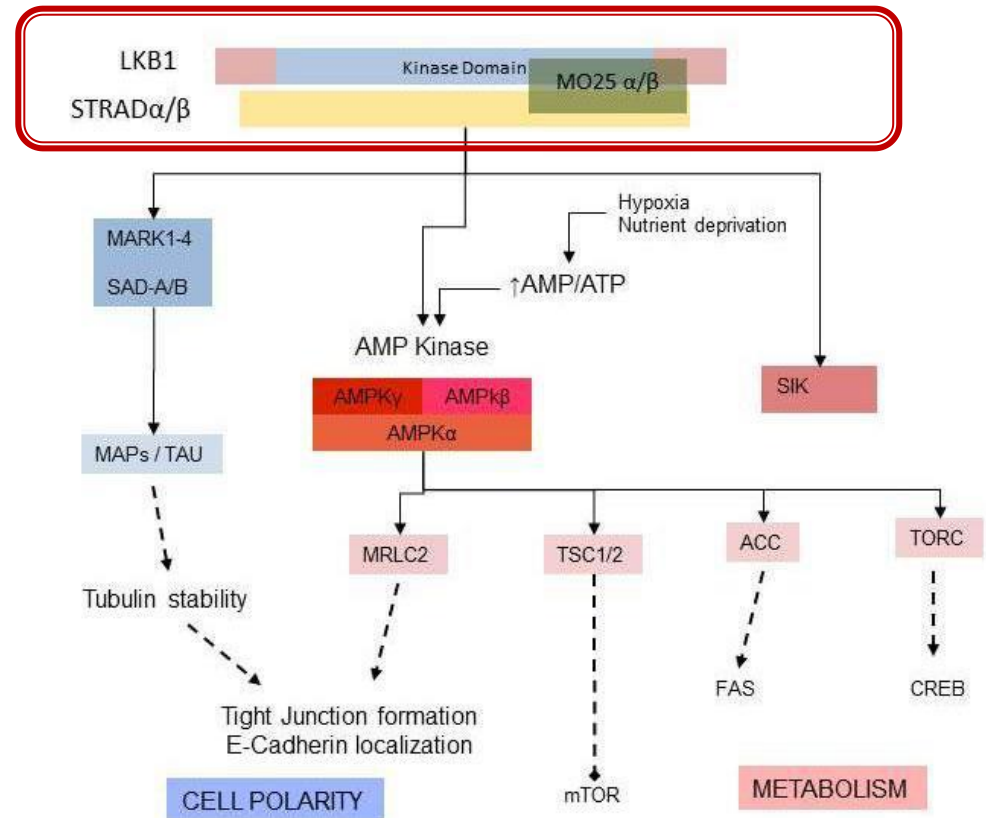
- La causa della sindrome di Peutz-Jeghers (PJS) nella maggior parte dei casi (> 90%) è una mutazione germinale del gene STK11 / LKB1 (serina / treonina chinasi 11), localizzato sul cromosoma 19p13



Il gene è composto da 10 esoni che si estendono su una regione di circa 30 kb

Funzione Proteina LKB1 : regolatore AMPK

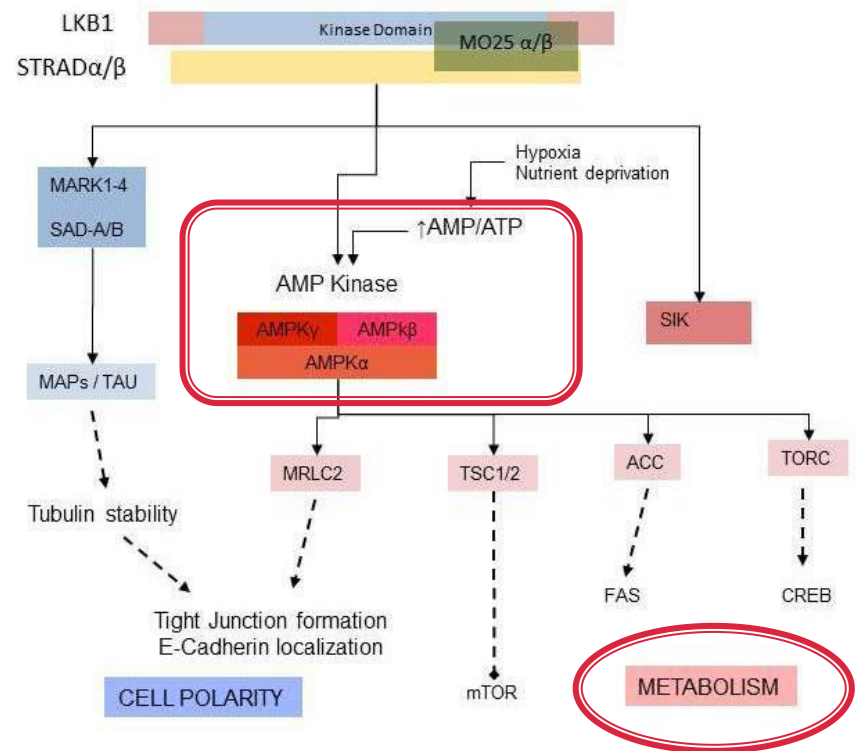
- La proteina LKB1 è una serina / treonina chinasi
- Agisce in complesso con due subunità accessorie, STRAD e MO25 (Hawley et al. 2003; Woods et al. 2003; Shaw et al. 2004).
- Il complesso LKB1 sembra essere costitutivamente attivo (Sakamoto et al. 2004).

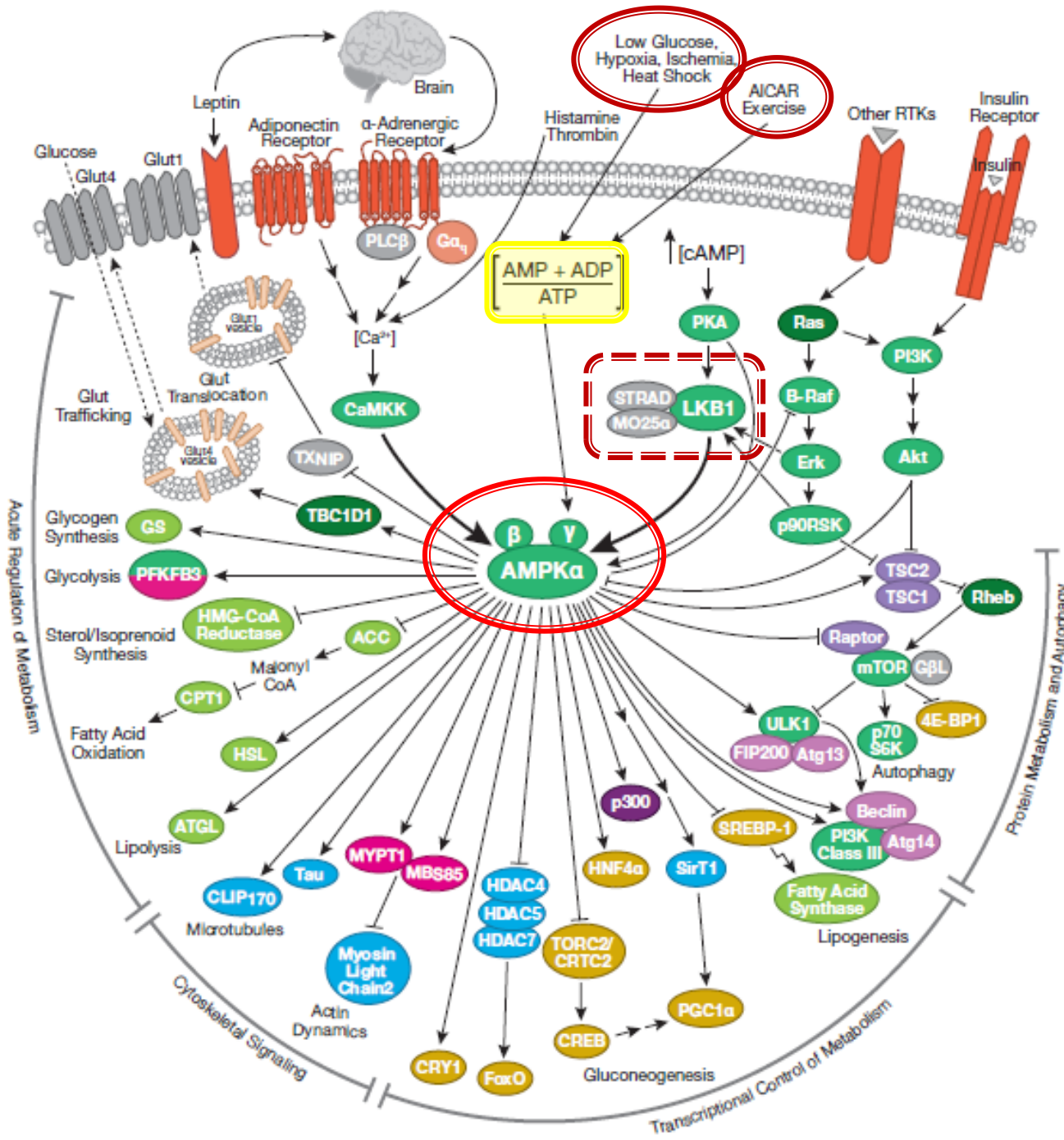


Funzione Proteina LKB1 : regolatore AMPK

- in conseguenza del legame AMP / ADP con la subunità AMPK γ , a seguito di cambiamenti nel rapporto tra AMP o ADP e ATP
- AMPK **Thr-172** viene esposta all'attività fosforilante di LKB1,

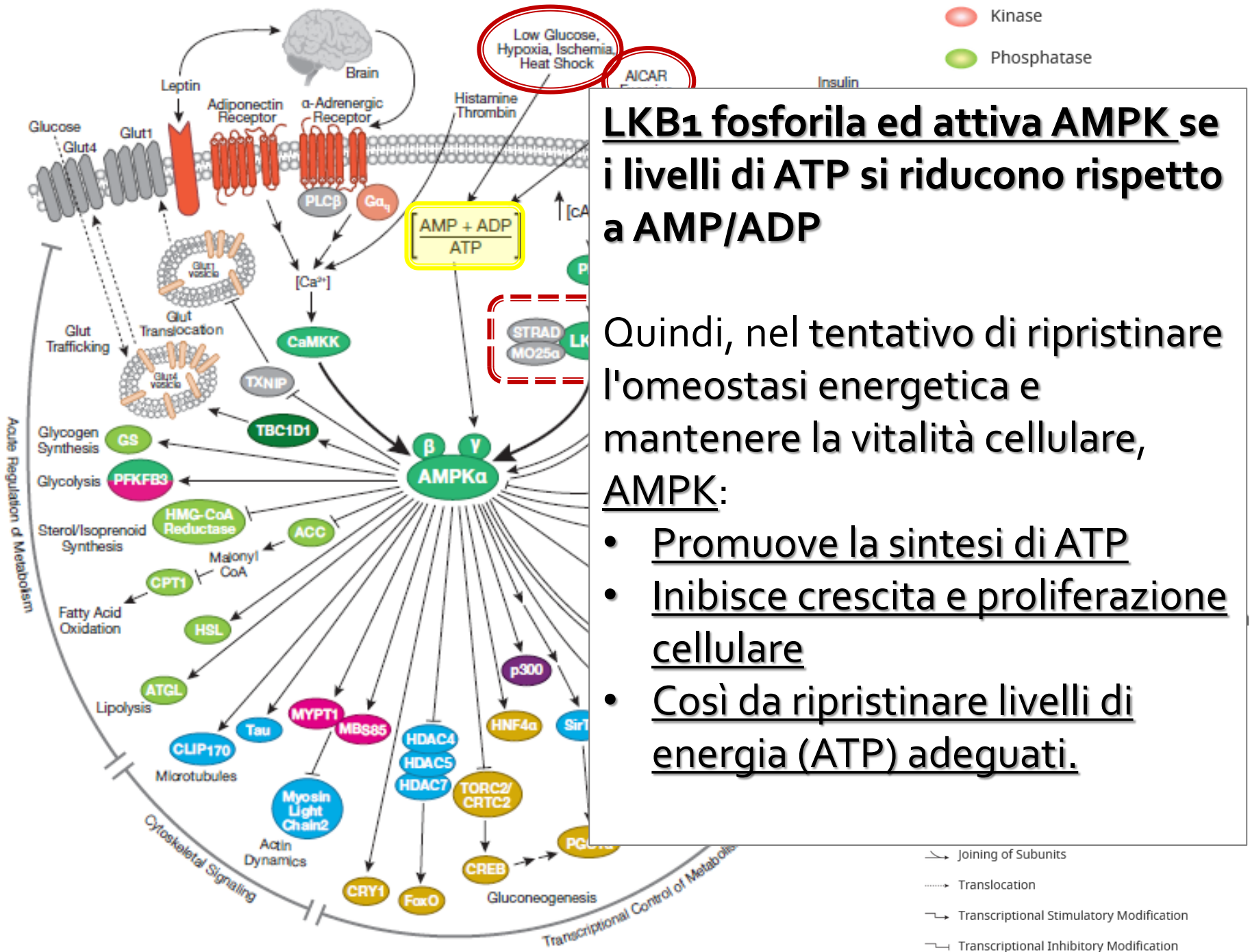
→ La fosforilazione di AMPK a seguito di ridotti dei livelli di ATP, rappresenta il principale meccanismo per mantenere l'omeostasi energetica cellulare





- Kinase
- Phosphatase
- Transcription Factor
- Caspase
- Receptor
- Enzyme
- pro-apoptotic
- pro-survival
- GAP/GEF
- GTPase
- G-protein
- Acetylase
- Deacetylase
- Ribosomal subunit

- Direct Stimulatory Modification
- ← Direct Inhibitory Modification
- Multistep Stimulatory Modification
- ←← Multistep Inhibitory Modification
- - - -> Tentative Stimulatory Modification
- - - -← Tentative Inhibitory Modification
- ↗ Separation of Subunits or Cleavage Products
- ↘ Joining of Subunits
- ⋯ Translocation
- ↗ Transcriptional Stimulatory Modification
- ↘ Transcriptional Inhibitory Modification



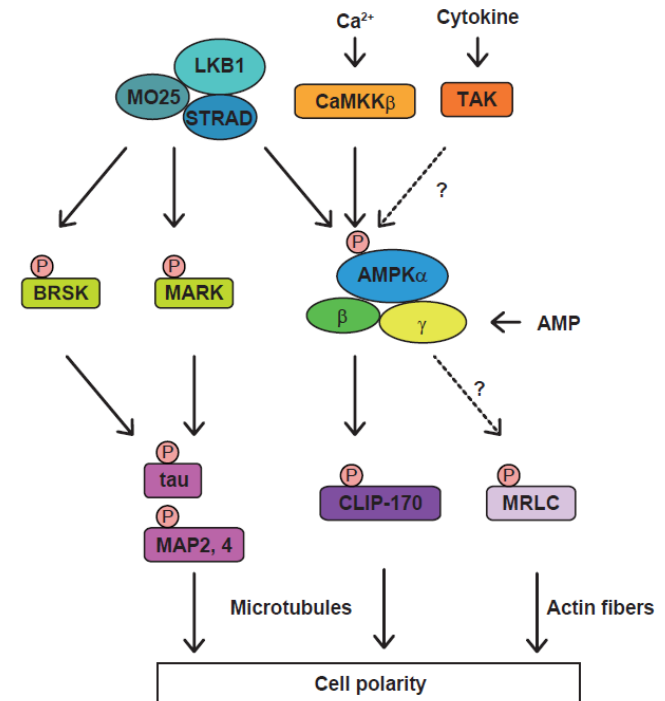
LKB1 fosforila ed attiva AMPK se i livelli di ATP si riducono rispetto a AMP/ADP

Quindi, nel tentativo di ripristinare l'omeostasi energetica e mantenere la vitalità cellulare, AMPK:

- Promuove la sintesi di ATP
- Inibisce crescita e proliferazione cellulare
- Così da ripristinare livelli di energia (ATP) adeguati.

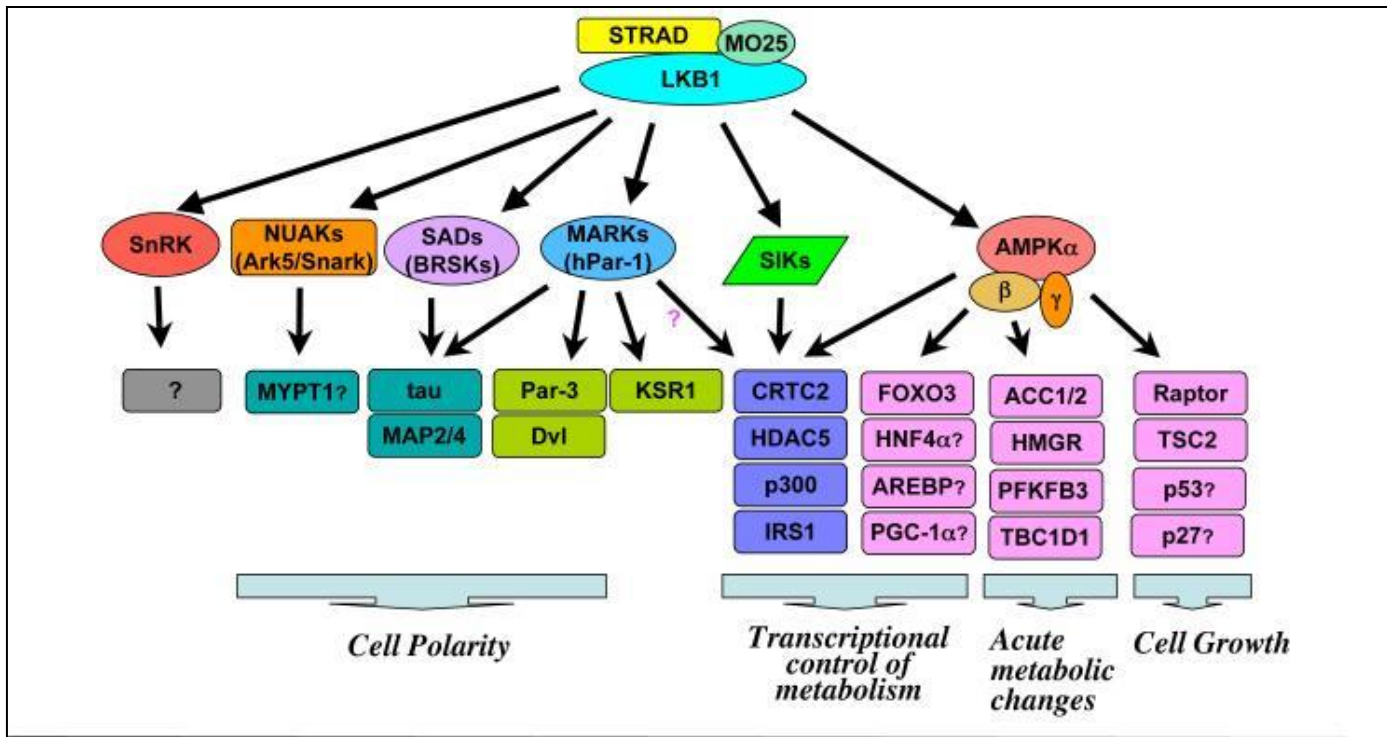
Altre funzioni di LKB1: mantenimento polarità cellulare

- LKB1 è anche responsabile della fosforilazione dei residui di treonina necessari per l'attività della famiglia di altre 12 diverse chinasi correlate ad AMPK (Lizcano et al. 2004).
- Le chinasi correlate ad AMPK hanno funzioni varie e, a differenza di AMPK, nella maggior parte dei casi non legate allo stress energetico/metabolico
- L'attivazione delle chinasi correlate a AMPK da parte di LKB1 ha un ruolo fondamentale nel conservare la polarità cellulare, che serve a:
 - mantenimento delle funzioni fisiologiche proprie della cellula
 - Inibire un'espansione di cellule tumorali.



The phosphorylation of tau, MAP2 and MAP4 by activated BRSK and MARK and the phosphorylation of CLIP-170 by AMPK regulate cell polarity via microtubule dynamics. *Genes to Cells* (2012) 17, 737

Funzione di LKB1 in sintesi



*Controllo del metabolismo:
Omeostasi energetica*

Vitalità e crescita cellulare

Polarità cellulare

MARK / SAD / SIK substrates

Tau	Ser262	KSRIGSTENL
MAP4	Ser1000	VSEKVSYSHI
Par-3	Ser889	LKKSSSLES
Dvl2	Ser252	LERTSFSV
KSR1	Ser404	LRRTESVPSDL
CRTC2	Ser171	LNRTSSDSAL
HDAC5	Ser259	LRRTASEPNL
P300	Ser89	LLRSGSSPNL
IRS1	Ser789	LRLSSSSGRL

AMPK substrates

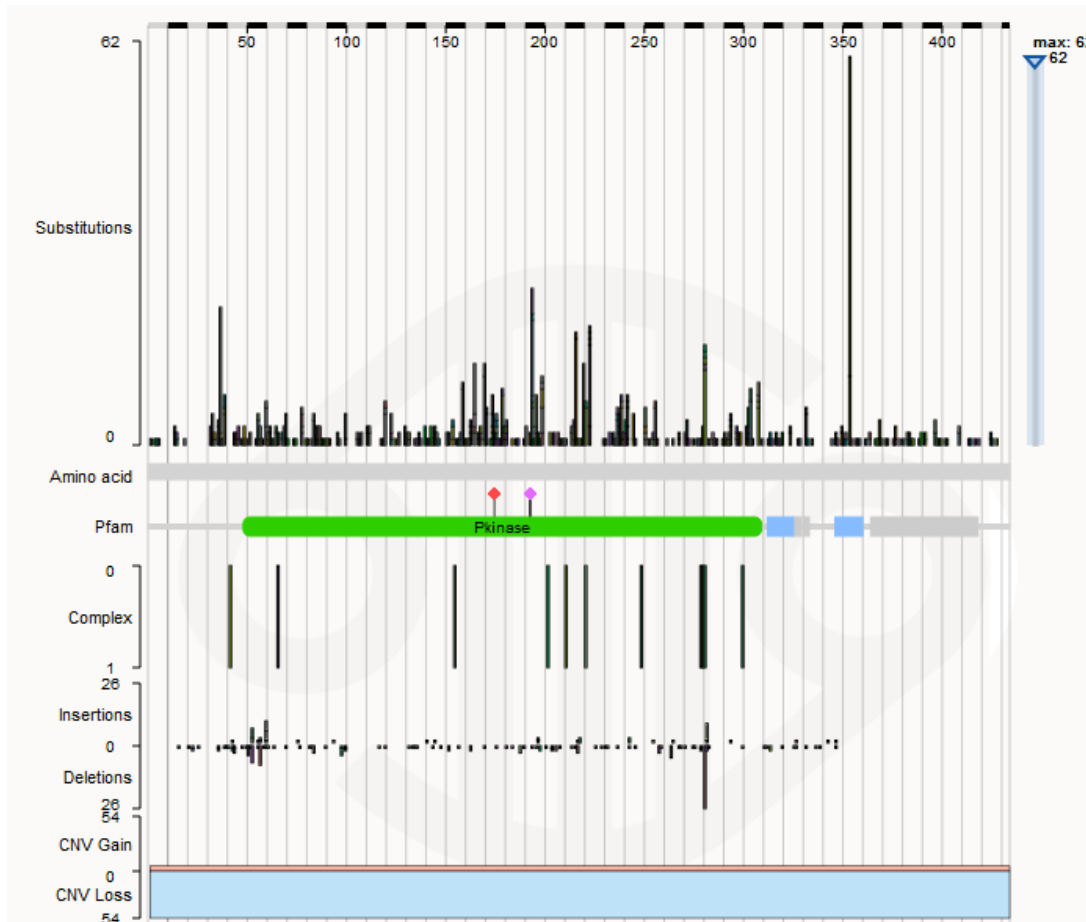
FOXO3a	Ser413	MQRSSSPY
HNF4a	Ser304	IKRLRSQVQV
AREBP	Ser470	AHRKSHPAL
TBC1D1	Ser231	MRRSFSQPL
ACC1/2	Ser80/222	ISSMSGLHL
HMGR	Ser862	MIHNRSKINL
PFKFB3	Ser461	LMRRNSVTPL
Raptor	Ser792	MRRASSYSLL
TSC2	Ser1385	LSKSSSPPEL

Funzioni oncosoppressorie di LKB1

Un quadro che emerge dagli studi attuali riguardante la *funzione oncosoppressoria di LKB1*, suggerisce che la sua perdita di funzione possa favorire:

- Crescita cellulare in condizioni energeticamente sfavorevoli (basso ATP)
- Disorganizzazione della polarità cellulare, caratteristica che facilita la crescita di cellule tumorali

Mutazioni gene *LKB1* / *STK11*



An overview of the types of mutation observed.



Colour	Mutation type	Number of samples (%)
Blue	Nonsense substitution	196 (16.91%)
Green	Missense substitution	467 (40.29%)
Orange	Synonymous substitution	35 (3.02%)
Brown	Inframe insertion	1 (0.09%)
Purple	Frameshift insertion	43 (3.71%)
Teal	Inframe deletion	21 (1.81%)
Cyan	Frameshift deletion	131 (11.30%)
Red	Complex mutation	11 (0.95%)
Magenta	Other	99 (8.54%)
	Total unique samples	1159

From COSMIC database

***LKB1 / STK11*: inattivazione biallelica o aploinsufficienza**

- In PJS, il 60% dei polipi mantiene un allele normale *LKB1 / STK11*
- Al contrario, la perdita dell'allele normale *LKB1 / STK11* è stato rilevato nel 76% dei carcinomi PJS,
- La perdita di funzione biallelica perciò promuove la progressione da tumore benigno (polipo amartomatoso) a tumore maligno.
- Fa eccezione il NSCLC, dove la perdita/mutazione del secondo allele *LKB1* non è comunemente identificata

Gestione pazienti con PJS

Linee guida NCCN sulla valutazione delle sindromi colorettrali

Sono disponibili linee guida pratiche del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) americano, per PJS nel contesto di un insieme più complesso di sindromi colorettrali

- Sindromi poliposiche
 - Familial adenomatous polyposis (FAP)
 - Petz-Jeghers syndrome (PJS)
 - Juvenile polyposis syndrome (JPS)
 - MUTYH-associated polyposis
- Sindromi non poliposiche
 - Lynch syndrome (HNPCC)

Linee guida NCCN sulla valutazione delle sindromi coloretali

- ***Valutazione iniziale***: mirata ad ottenere informazioni sufficienti per un' analisi preliminare dell'esistenza di una predisposizione familiare al cancro:
 - Età alla diagnosi
 - Storia familiare di tumori
 - Storia di condizioni gastrointestinali premaligne.
 - Documentazione del pedigree dei familiari di primo e secondo grado per tutte le diagnosi.

Linee guida NCCN sulla valutazione delle sindromi colorettrali

- Se indicato, test genetici per mutazione germinale dovrebbero essere eseguiti sugli individui più informativi identificati attraverso la valutazione della storia familiare
- I test genetici (inclusi i test per le mutazioni STK11) devono essere condotti nel contesto della consulenza genetica pretest e posttest per garantire il processo decisionale informato del paziente.
- Quando possibile, l'analisi del tumore dovrebbe essere eseguita per confermare una diagnosi e
- Quando possibile, dovrebbero essere condotti test predittivi di tutti i familiari a rischio.

Linee guida NCCN sulla valutazione delle sindromi coloretali

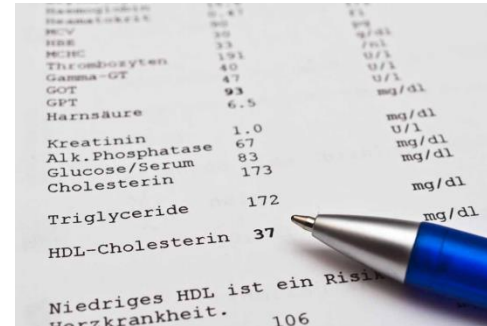
- I pazienti che soddisfano i criteri clinici per una sindrome e/o
 - quelli con mutazioni germinali patogene identificate
- devono***
- ricevere adeguate misure di sorveglianza al fine di riconoscere precocemente lo sviluppo di cancro (colon, stomaco, intestino tenue, pancreas, mammella, ovaio, utero, cervice e testicoli),
 - al fine di ridurre al minimo il rischio complessivo degli effetti conseguenti allo sviluppo di cancro (diagnosi precoce)

Linee guida NCCN sulla valutazione delle sindromi coloretali

- Scopo della consultazione iniziale e del follow-up continuo è
 - informare il paziente e la famiglia sulla malattia,
 - delineare uno schema per la sorveglianza continua della malattia,
 - offrire consulenza genetica e, eventualmente, offrire test genetici alla famiglia allargata.

Monitoraggio del paziente: raccomandazioni generali

- I pazienti devono sottoporsi a
 - un emocromo completo annuale,
 - nonché a un esame fisico annuale che includa la valutazione di seno, addome, pelvi e testicoli.
- È raccomandata la sorveglianza per cancro per tutta la vita
 - Raccomandazioni incentrate in particolare sulla sorveglianza di: intestino, colon-retto, pancreas, mammella e genito-urinario



Hämoglobin	15.1	g/dl
Hämatokrit	45	%
MCV	30	fL
MCH	33	pg
MCHC	109	g/dl
Thrombozyten	40	U/l
Gamma-GT	47	U/l
GOT	93	mg/dl
GPT	6.5	mg/dl
Harnsäure	1.0	U/l
Kreatinin	67	mg/dl
Alk. Phosphatase	83	mg/dl
Glucose/Serum	173	mg/dl
Cholesterin	172	mg/dl
Triglyceride	37	mg/dl
HDL-Cholesterin	37	mg/dl

Niedriges HDL ist ein Risiko für Herzkrankheit. 106



Monitoraggio del paziente: raccomandazioni generali

- È raccomandata la sorveglianza per cancro per tutta la vita
 - Raccomandazioni incentrate in particolare sulla sorveglianza di: intestino, colon-retto, pancreas, mammella e genito-urinario
 - Il rischio di carcinoma polmonare è elevato, ma non è stata formulata alcuna raccomandazione specifica; pertanto, considera di ottenere una radiografia del torace annuale o una tomografia computerizzata nei fumatori.



Monitoraggio del Paziente

Raccomandazioni specifiche

- Tratto gastrointestinale superiore :
(da età di 10, 18, 25 anni per iniziare)
 - concentrazione di emoglobina, annuale
 - esofago-gastro-duodenoscopia (EGD) ogni 2-3 anni,
 - enteroscopia dell'intestino tenue (in alternativa: endoscopia a capsula, enterografia a risonanza magnetica) ogni 2 anni
- Colorettale: (dai primi sintomi o dai 25 anni in poi)
 - colonscopia ogni 2-3 anni
- Pancreas:
 - ecografia addominale annuale o ecografia endoscopica annuale / ogni due anni dai 25-30 anni



Monitoraggio del Paziente

Raccomandazioni specifiche

- **Seno:**
 - autoesame del seno regolare (mensile) dai 18 anni,
 - mammografia (o imaging a risonanza magnetica [MRI]) ogni due anni (ogni anno dopo i 50 anni)
- **Genito-urinario nelle donne:**
 - esame pelvico annuale, ecografia pelvica e strisci cervicali; biomarcatore serico CA-125, biopsia endometriale ogni anno dall'età di 20 anni
- **Genito-urinario negli uomini:**
 - esame testicolare annuale; ecografia dalla nascita, se sintomatica



Fine
