Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике

Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кузьминов А.М., Баринов А.А., Шубин В.П.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилы д. 2

Аденоматозные полипозные синдромы являются тяжелыми наследственными заболеваниями, которые характеризуются развитием десятков и сотен полипов в толстой кишке пациента и высоким риском возникновения колоректального рака на их фоне при отсутствии своевременного хирургического лечения. Было проведено молекулярно-генетическое обследование 240 российских пациентов с количеством аденоматозных полипов от 20 до нескольких сотен. Герминальные мутации в гетерозиготном состоянии в гене *APC* выявлены у 157 человек, а биаллельные мутации в гене *MutYH* – у 14 больных. Для пациентов с количеством полипов более 100 был определен возраст выполнения операции по удалению толстой кишки – до 25 лет.

Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, *MutYH*-ассоциированный полипоз, колоректальный рак, гены *APC*/*MutYH*.

Для цитирования: Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Пикунов Д.Ю., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кузьминов А.М., Баринов А.А., Шубин В.П. Аденоматозные полипозные синдромы: от генетики к клинике. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 58-59.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.58-59

Автор для корреспонденции: Цуканов Алексей Сергеевич; **e-mail:** Tsukanov81@rambler.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Adenomatous polyposis syndromes: from genetics to clinic

Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Pikunov D.Yu., Toboeva M.H., Saveleva T.A., Kuzminov A.M., Barinov A.A., Shubin V.P.

Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology
Salyam Adile str. 2, Moscow, 123423, Russia

Adenomatous polyposis syndromes are severe hereditary diseases, characterized by the development of tens and hundreds colonic polyps and an extremely high risk of colorectal cancer without timely surgical treatment. Two hundred and forty Russian patients with more than 20 adenomatous colonic polyps were included in genetic study. Hereditary heterozygous mutations in the *APC* gene were detected in 157 patients, and biallelic mutations in the *MutYH* gene – in 14 patients. According to our results, patients with more than 100 polyps should undergo colectomy before 25 y.o.

Keywords: familial adenomatous polyposis, *MutYH*-associated polyposis, colorectal cancer, *APC*/*MutYH*

For citation: Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Pikunov D.Yu., Toboeva M.H., Saveleva T.A., Kuzminov A.M., Barinov A.A., Shubin V.P. Adenomatous polyposis syndromes: from genetics to clinic. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 58-59 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.58-59

Corresponding author: Tsukanov A.S.; **e-mail:** Tsukanov81@rambler.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

В 2017 году в Российской Федерации выявлено более 72000 новых случаев колоректального рака [1]. До 1% случаев вызвано наследственными формами аденоматозного полипоза [2]. Выделяют 2 основные формы аденоматозного полипоза: семейный аденоматоз толстой кишки и *MutYH*-ассоциированный полипоз. Семейный аденоматоз толстой кишки, как правило, обусловлен гетерозиготными мутациями в гене *APC*. Часть исследователей считает, что тяжесть течения этого заболевания (количество полипов и возраст развития рака) обу-

словлена локализацией мутации в гене *APC*, что указывает на необходимость выполнения колпроктэктомии в различном возрасте в зависимости от мутации [3]. *MutYH*-ассоциированный полипоз вызван биаллельными мутациями в гене *MutYH*, и, по некоторым данным, его тяжесть также может быть обусловлена местонахождением мутации [4].

Целью работы был поиск и характеристика мутаций в генах *APC* и *MutYH* у российских пациентов с аденоматозным полипозом и определение лечебной тактики.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы биоматериала 240 российских пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, у которых в толстой кишке при эндоскопическом обследовании выявлено от 20 до нескольких сотен аденоматозных полипов. У 190 пациентов выявлено более 100 полипов в толстой кишке, что позволило установить у них классическую форму полипоза.

ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови больных с помощью набора «S-CORP» фирмы Синтол (Россия), согласно протоколу производителя. Амплифицировали все кодирующие участки генов *APC/MutYH* методом ПЦР на приборе ТП4-ПЦР-01-«Термик» («ДНК-технология», Россия). Выявление вариантов нуклеотидной последовательности гена *APC* осуществляли методом электрофореза в ПААГ на приборе Sequi-Gen GT (@Bio-Rad, США). Варианты в гене *MutYH* исследовали методом SSCP. В дальнейшем измененные фрагменты ДНК секвенировали методом Сэнгера на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries) («Life Technologies», США). Анализ результатов секвенирования проводился с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>). У части пациентов проводился поиск наследственных мутаций с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе Junior GS фирмы Roche (Швейцария). Все варианты генов *APC/MutYH*, которые выявлялись методом высокопроизводительного секвенирования подтверждались методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты

Наследственные мутации в гене *APC* были найдены у 152 из 190 больных с классической формой аденоматозного полипоза толстой кишки, что составило 80%. Почти 90% мутаций приводили к сдвигу рамки считывания, а также являлись нонсенс-мутациями. Было установлено, что у пациентов, имеющих мутацию p.Glu1309AspfsX4 в центральном регионе гена *APC*, средний возраст развития рака составил 33 года, а у больных с другими мутациями — 34 года, при этом более чем у 95% больных злокачественное новообразование диагностировалось в возрасте после 25 лет. Таким образом, было продемонстрировано отсутствие необходимости выполнения операции в зависимости от локализации мутации в гене *APC*, и показано, что всем больным, имеющим более 100 полипов, целесообразно выполнять удаление толстой кишки в возрасте до 25 лет, что позволит в 10 раз снизить частоту развития у них колоректального рака.

У 3 из 48 больных, имеющих более 100 полипов (при отсутствии мутаций в гене *APC*), были найдены биаллельные мутации в гене *MutYH*. Суммарная частота мутаций в 2 генах составила 82% (155/190). Среди 50 пациентов, у которых было диагностировано от 20 до 100 аденоматозных полипов, у 5 человек обнаружены гетерозиготные наследственные мутации в гене *APC*, а еще у 11 больных — в гене *MutYH*. Интересно, что в гене *MutYH* у российских пациентов почти 90% всех мутаций находились в 4 «горячих» кодонах: 165, 169, 231 и 382.

В качестве вариантов лечения пациентов, у которых выявлено менее 100 аденоматозных полипов в толстой кишке, показано проведение колоноскопии с 20 лет, а выполнение операции необходимо, когда эндоскопическое удаление полипов невозможно из-за их большого количества или при подозрении на колоректальный рак.

В заключение необходимо отметить, что частота мутаций в генах *APC/MutYH* у российских больных, имеющих более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке, составила 82%. При этом возраст, в котором им необходимо удалять толстую кишку, независимо от локализации мутации составил 25 лет. У 50 пациентов, имеющих от 20 до 100 полипов частота мутаций составила 32%. Им показано проведение колоноскопии с 20 лет, а выполнение операции только при подозрении на рак или невозможности эндоскопической санации полипов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
2. Kastrinos F., Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J.* 2011;17 (6):405–415. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408
3. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. *Хирург* 2017; 3: 14–23.
4. Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. *MutYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив* 2019; 91(2): 97–100.

References

1. Malignant tumors in Russia in 2017: morbidity and mortality. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Herten Research Institute of Oncology - branch of the NMRC of Radiology. 2018, 250 pp. (In Russ.)
2. Kastrinos F., Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J.* 2011;17 (6):405–415. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408
3. Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuz'minov A.M. Semeyny adenomatoz tolstoy kishki [Familial adenomatous polyposis of the colon]. *Khirurg [Surgeon]*. 2017; 3:14–24 (In Russ.)
4. Toboeva M.Kh., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. *MutYH*-assotsirovanny polipos tolstoy kishki [MutYH-associated polyposis]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]* 2019; 91(2): 97–100. (In Russ.)