

М.Р. Лозинська  
А. Плавські  
Ю.С. Лозинський

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів, Україна

Інститут генетики людини ПАН, Познань, Польща

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

**Ключові слова:** аденоматозний поліпоз, генеалогічний аналіз, мутації, рак товстої кишки, родовід.

## ВНЕСОК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У РАННЮ ДІАГНОСТИКУ, ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ АДЕНОМАТОЗНОГО ПОЛІПОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ПЛАНУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

**Резюме.** Проведено генеалогічний аналіз, молекулярно-генетичне дослідження та клінічне обстеження 26 пацієнтів із 17 сімей з множинним аденоматозним поліпозом із кількістю поліпів більше 100. Фенотип цих хворих характеризувався широким спектром позакишкових проявів. Найчастіше відмічали аномалії лицьової частини черепа і пухлини м'яких тканин, які слугували додатковими маркерами захворювання у пробандів та у групі ризику. За допомогою методу секвенування геному встановлено маркерні мутації (генів *APC* та *MUH*) у половини пацієнтів із множинним поліпозом; з них 77% — мутації *APC*. Найбільшу кількість хворих на рак товстої кишки з ранньою маніфестацією захворювання виявлено у сім'ї із мутацією *APC*, заміною в кодоні 674 (*TTG>TAG*), що викликає передчасну термінацію трансляції та утворення скороченої функціонально дефектної молекули білка. Встановлено, що множинні аденоматозні поліпи є генетично гетерогенною групою: їх злаякісний потенціал неоднаковий, внесок спадкової компоненти у виникнення різний. Пацієнти з різними генетичними формами поліпозу потребують диференційованого підходу до генетичного консультування та лікувальної тактики.

### ВСТУП

Виникнення новоутворень товстої кишки розглядають як багатоетапний процес, в основі якого лежать мутації. Більшість мутацій, що зумовлюють появу пухлин, є соматичними і виникають безпосередньо в тканинах. Однак поряд із соматичними відомі природжені мутації — зміни нуклеотидного складу гена, що не перешкоджають утворенню гамет і передаються з покоління в покоління, ініціюючи канцерогенез. Такі природжені мутації призводять, зокрема, до виникнення сімейного аденоматозного поліпозу (САП) — аутомно-домінантного захворювання, що відмічають в популяціях з частотою 1:7000–10 000 новонароджених [1]. При САП виявляють від 100 до 1000 і більше поліпів; захворювання характеризується кишковими і деякими позакишковими проявами, призводить до розвитку злаякісних пухлин; майже в 100% випадків на ґрунті САП виникає рак товстої кишки (РТК) [2–4]. Клінічну гетерогенність САП зумовлюють функції двох генів — *APC* і *MUH*. Ген *APC* — типовий пухлинний супресор, який локалізований на довгому плечі хромосоми 5 (5q21) і містить 15 екзонів. Його білок взаємодіє з іншими клітинними білками (Е-кадгерином, аксином), контролює сигнальний шлях β-катенін/Cdk/pRb і блокує транскрипцію. Крім того, *APC* бере участь у забезпеченні переміщення ентероцитів кишковими криптами. Відомо більше 800 мута-

цій гена *APC*. Понад 95% природжених мутацій — це вкорочувальні або нонсенс-мутації, типовими є делеції, заміни і вставки, що призводять до зміни рамки зчитування [2, 5, 6]. При клінічному варіанті САП — синдромі Гарднера — описані численні позакишкові симптоми [7–10]. На основі локалізації та спектру мутацій можна досліджувати кореляцію генотипу/фенотипу пацієнтів із САП, прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, виникнення позакишкових симптомів та різних новоутворень [2, 11, 12]. Важливо, що за наявності маркерної мутації у пробанда з поліпозом можна виявити групу ризику серед його близько споріднених родичів і вчасно встановити діагноз.

Водночас показано, що більше 40% пацієнтів із множинним поліпозом не мають мутації *APC* [5]. У частини таких хворих було виявлено мутації *MUH* (*MutYH*). Продукт цього гена бере участь в ексцезійній репарації ДНК, видаляючи аденінові нуклеотиди, що помилково спарені з ушкодженими гуаніновими нуклеотидами. Наслідком порушення функції *MUH* є накопичення G:C/T:A-трансверсій в різних генах. Цей дефект збільшує вірогідність появи злаякісно трансформованих клітин, особливо при порушенні функції *APC*, який є ключовим gatekeeper-геном («охоронцем») в епітеліальній тканині. Визначення статусу *MUH* є важливим доповненням до генетичного скринінгу пацієнтів за станом *APC*.

У *МУН*-позитивних пацієнтів множинний поліпоз успадковується аутосомно-рецесивно [13, 14]. Біалельні *МУН*-мутації відмічають у 1/3 всіх пацієнтів, що мають приблизно 15 поліпів, а також у 25% пацієнтів із САП чи послабленим варіантом аденоматозного поліпозу (ПСАП) [15]. Найчастіші для європейської популяції є місенс-мутації *МУН* – Y165C і G382D. Показано, що у гетерозиготних носіїв G382D ризик виникнення РТК у віці старше 55 років удвічі вищий [16].

Метою роботи є дослідження спектру мутацій *APC* і *МУН* у хворих на аденоматозний поліпоз, оцінка його значення для прогнозування перебігу захворювання і виникнення РТК, а також для виявлення групи ризику серед близько споріднених родичів пробанда.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом 2007–2011 рр. було проведено аналіз медичних карт, клінічні та генетичні обстеження 26 пацієнтів (віком від 14 до 54 років) із множинним аденоматозним поліпозом, що мали  $\geq 100$  поліпів у товстій кишці. Більшість пацієнтів були мешканцями Львівської області. Для встановлення діагнозу використовували загально-клінічний, ендоскопічний та лабораторний методи дослідження. З метою виявлення типу успадкування новоутворень застосовано генеалогічний аналіз сімей (3–4 покоління) 21 пробанда. Також проведено молекулярно-генетичне дослідження 26 обстежених (17 пробандів та 9 родичів), з них 12 чоловіків та 14 жінок. Від кожного залученого у обстеження було отримано інформовану згоду щодо проведення досліджень і використання їх результатів у наукових цілях.

Для визначення мутацій *APC* і *МУН* використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), скринінгові методи пошуку невідомих точкових мутацій: гетеродуплексний аналіз (HD) та визначення конформаційного поліморфізму однітикової ДНК (SSCP). Для отримання характеристики мутацій проводили секвенування продуктів ПЛР.

Геномну ДНК виділяли з клітин периферичної крові, використовуючи класичний фенольний метод очищення. Застовували праймери, що включали індивідуальні екзонсплайсингові сайти [17]. Ампліфіковані фрагменти *APC* перевіряли на наявність мутацій із використанням HD-аналізу та SSCP. Фрагменти ДНК, що формували гетеродуплекс під час проведення HD або відмінні варіанти SSCP, підлягали прямому секвенуванню продукту ПЛР із застосуванням секвенатора ABI 3700, згідно з інструкцією виробника (Applied Biosystems, Inc., США).

Мутації *МУН* виявляли шляхом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Фрагменти ДНК екзонів 7 і 13 ампліфікували шляхом ПЛР, використовуючи праймери 7F5'-GGGACTGACGGGTGATCTCT-3', 7R5'-TTGGAGTGCAAGACTCAAGATT-3'; 13F 5'-AGGGCAGTGGCATGAGTAAC-3', 13R

5'-GGGATTCCGCTGCTCACTT-3' відповідно. Ампліфікований продукт екзону 7 (186 п.н.) обробляли ендонуклеазою MwoI. Заміна с.494A>G (Tyr165Cys) зумовлює виникнення сайту рестрикції для MwoI, і продукт гідролізується на 2 фрагменти (72 і 114 п.н). Продукт ПЛР екзона 13 (242 п.н.) обробляли рестриктазою BglII з утворенням 2 фрагментів (82 і 160 п.н). Продукти ферментативної рестрикції розділяли в 3% агарозному гелі і візуалізували за допомогою бромистого етидію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При клінічному обстеженні були виявлені поліпи позакишкової локалізації (у шлунку, тонкій кишці, жовчному міхурі та матці) у 21 пробанда із аденоматозним поліпозом (табл. 1). Діагностували також позакишкові ознаки хвороби із проявом або при народженні (вроджені вади розвитку — ВВР), або у різні періоди життя хворих (пухлини м'яких тканин). ВВР були виявлені більше ніж у половини (12; 57,1%) пацієнтів із поліпозом, пухлини м'яких тканин розвинулись у 5 пробандів (23,8%). Серед ВВР найчастішими були аномалії лицьової частини черепа — у 9 (42,9%) хворих, у 8 з них відмічали поєднання різних аномалій розвитку (табл. 2). Серед пухлин м'яких тканин переважали фіброми та десмоїдні пухлини — у 4 (19,0%), часто (в 3 випадках) — у поєднанні.

Таблиця 1  
Локалізація позакишкових поліпів при аденоматозному поліпозі товстої кишки

Категорія обстежених	Кількість хворих	Локалізація поліпів, n %			
		Шлунок	Тонка кишка	Жовчний міхур	Тіло матки
Пробанди	21	4 (19,0)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)

На основі аналізу родоводів 21 пробанда позитивний сімейний анамнез було встановлено у 10 (47,6%) з них, тобто підтверджено САП. У цих пробандів виявлено 28 хворих родичів з таким же синдромом, причому в межах сім'ї їх кількість становила від 1 до 8. Медіана віку маніфестації САП 35 (14–44) років, РТК — 40 (29–45) років. Кількість хворих на РТК серед 38 пацієнтів із САП — 26 (68,4%) осіб.

На наступному етапі дослідження проведено молекулярно-генетичний аналіз зразків крові 26 пацієнтів із аденоматозним поліпозом (17 пробандів, 9 родичів). Спектр мутацій у цій групі наведено в табл. 3. Так, група пацієнтів із аденоматозним поліпозом виявилася клінічно й генетично гетерогенною. Мутації гена *APC* було виявлено у 4 сім'ях, мутації *МУН* — у 2. За допомогою генеалогічного аналізу у всіх 4 сім'ях із мутацією гена *APC* була підтверджена сімейна форма захворювання. РТК діагностовано у 4 сім'ях, у стількох же — ВВР. Водночас, під час дослідження у половини хворих не було ідентифіковано найбільш розповсюджених мутацій.

Найбільшу кількість хворих на РТК серед носіїв мутації *APC* було виявлено у двох сім'ях — 1 і 4. У сім'ї 1 успадкування синдрому Гарднера відмічали у 7 осіб із 4 поколінь (див. табл. 3). У пробанда

та його рідного брата мали місце позакишкові ознаки хвороби: поліпи шлунка, ВВР піднебіння, щелеп та аномалії розвитку зубів, природжена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки (ПГПЕС). У цих хворих було також діагностовано пухлинні захворювання кісток (остеоми) та м'яких пухлин (фіброми, десмоїдні пухлини). У пробанда віком 35 років виявлено первинно-множинний РТК із локалізацією у сигмоподібній, попереочно-ободовій та сліпій кишці. Рідний брат пробанда звернувся на консультацію у віці 44 років з явищами часткової кишкової непрохідності у зв'язку з аденокарциномою сигмоподібної кишки, яка виникла на фоні синдрому Гарднера, та інтрамедулярним раком печінки. Пацієнт помер. Його двоє дітей віком 19 та 20 років звернулися в Генетичний центр м. Львова у зв'язку із синдромом Гарднера у сім'ї. У сина було виявлено (як і у батька, й у дядька) аномалії щелеп, зубів, піднебіння (аркоподібної форми) та множинні пухлинні утворення на обличчі та на коліні — пухлини м'яких тканин. У дочки пробанда ВВР не було. Серед позакишкових симптомів у неї домінували пухлини м'яких тканин різної локалізації, які з'явилися у віці 14 років. У дівчини протягом тривалого часу констатовано підвищений рівень білірубіну (33,81—42,25 мкм/л). У пацієнтів — членів цієї сім'ї було ідентифіковано маркерну мутацію *APC*, зумовлену делецією одного нуклеотида, що призвела до зміни рамки зчитування (див. табл. 3).

У сім'ї 4, що налічувала 5 хворих із аденоматозним поліпозом, у 3 осіб виявлено маркерну мутацію *APC*, зумовлену заміною в кодоні 674 TGG>TAG, що викликає передчасну термінацію трансляції й утво-

рення вкороченої функціонально дефектної молекули білка. Згідно з літературними даними мутації в інтервалах 437—1249 призводять до класичного перебігу захворювання [11]. Родовід сім'ї 4 наведено на рис. 1. Діагноз пробанда: рак сигмоподібної кишки (T4NxM1G1) з метастазами в мезоколон, було встановлено у віці 32 років. Син пробанда помер у віці 29 років від раку нижньоампулярного відділу прямої кишки з метастазами у головний мозок (pT4N1M1G1), а брат — у віці 33 років. Другий син пробанда не пройшов генетичного тестування.

У сім'ї 2 із синдромом Гарднера (див. табл. 3), яка налічувала 3 уражених особи, пробандом була дівчинка 15 років, у якої поряд із поліпозом товстої кишки було виявлено аномалії зубів, арахнодактилію і гіперрухливість суглобів. У неї встановлено мутацію *APC*, зумовлену делецією 5 нуклеотидів, що призводить до зміни рамки зчитування і синтезу беззмістовного вкороченого білка, який швидко деградує під впливом внутрішньоклітинних протеаз. У батька пробанда, який трагічно помер, попередньо діагностували поліпоз шлунка, товстої кишки, а також аномалії зубів. Рідній сестрі пробанда (13 років) із аналогічними ВВР було запропоновано провести молекулярно-генетичне дослідження. Отримані результати підтвердили носійство маркерної мутації. На рис. 2 наведено родовід цієї сім'ї, а на рис. 3 — фотографію аномалії зубів сестри пробанда — носія маркерної мутації.

У сім'ї 3 (див. табл. 3) у жінки-пробанда з аномалією росту (нанізм) у віці 18 років у зв'язку із САП було проведено тотальну колектомію з накладанням ілеоректального анастомозу з ілеостомою. Встанов-

Таблиця 2

## Зв'язок аденоматозного поліпозу з ВВР

Вади розвитку	Спектр ВВР	Кількість пробандів
Лицьової частини черепа	Вади росту і розвитку зубів	2
	Вади росту і розвитку зубів з вадами піднебіння	3
	Вади росту і розвитку зубів з аномаліями черепа	1
Очей	Природжена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки (у поєднанні з вадами росту і розвитку зубів, піднебіння)	2
Опорно-рухового апарату	Арахнодактилія, гіперрухливість суглобів (у поєднанні з вадами росту і розвитку зубів)	1
	Нанізм	1
Сечовидільної системи	Подвоєння сечовода і нирки (у поєднанні з гідронефрозом)	1
Розміщення органів	Правостороннє серце (синдром картагенера)	1
У поєднанні		12

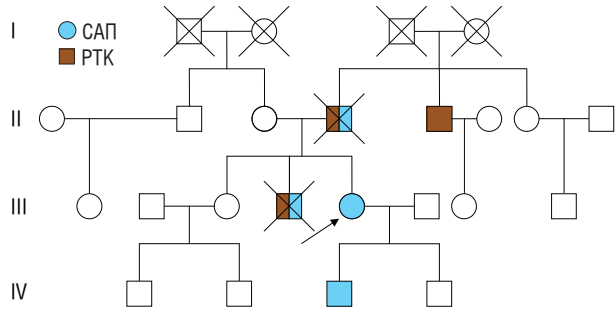
Таблиця 3

Спектр мутацій *APC* і *MUN* у родинах із САП товстої кишки

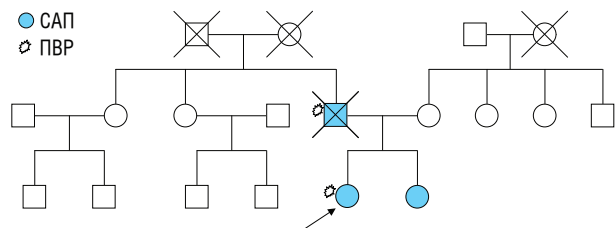
Сім'ї пацієнтів з поліпозом	Статус пацієнта	Спектр мутацій / (кількість осіб з мутацією)	Кількість хворих в сім'ї	Кількість хворих на РТК в межах сім'ї
1	Пробанд * 3 особи, ГР*	Мутація гена <i>APC</i> : с.3343delA.p.R1114fs (зміна рамки зчитування)/(4)	7	5
2	Пробанд * 1 особа, ГР*	Мутація гена <i>APC</i> : с.3927_3931delAAAGA.p.Q1309fs (зміна рамки зчитування)/(2)	3	0
3	Пробанд *	Мутація гена <i>APC</i> : с.3931_3946delATTGGAACAGGTGAC (передчасна термінація трансляції)/(1)	2	0
4	Пробанд 2 особи, ГР	Мутація гена <i>APC</i> : с.2021T>TAG в кодоні 674 TGG>TAG (передчасна термінація трансляції)/(3)	5	5
5	Пробанд * 1 особа, ГР	Місенс-мутація гена <i>MUN</i> Y165C у гетерозиготному стані/(2)	3	1
6	Пробанд	Місенс-мутації гена <i>MUN</i> G382D і R231H у гетерозиготному стані/(1)	2	1
Разом	Пробандів (6) ГР (7)	(13)	22	12

Примітки: ГР — група ризику; \*ВВР.

лено мутацію *APC*, зумовлену делецією 16 нуклеотидів. Відомо, що мати пробанда також хвора на САП.



**Рис. 1.** Родовід сім'ї з клінічним варіантом САП — синдромом Гардена, РТК із маркерною мутацією гена *APC* с.2021Т>ТАG в кодоні 674 ТТG>ТАG



**Рис. 2.** Родовід сім'ї з клінічним варіантом САП — синдромом Гардена і маркерною мутацією гена *APC*: с.3927\_3931 delAAAGA p.Q1309fs



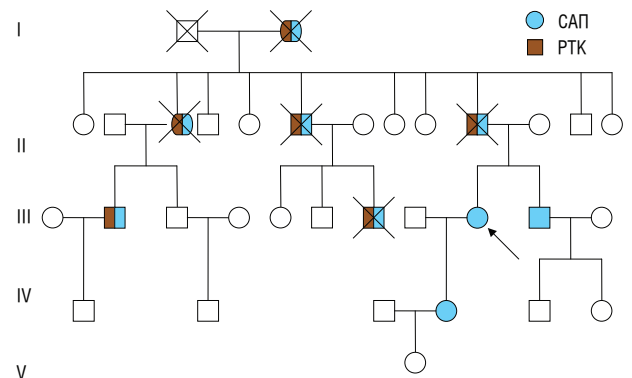
**Рис. 3.** Аномалії зубів у пацієнтки з аденоматозним поліпозом і сімейною маркерною мутацією гена *APC*

У сім'ї 5 (див. табл. 3) у пробанда з множинним поліпозом товстої кишки, пухлинами м'яких тканин і аномаліями зубів було виявлено мутацію Y165C *MUT* у гетерозиготному стані. Його рідний брат помер від метастазів у печінку, що виникли на ґрунті РТК. Було проведено молекулярно-генетичне дослідження у дочки пробанда з множинними фібромами молочної залози без кишкових симптомів захворювання і встановлено аналогічну мутацію.

Біалельні мутації *MUT* G382D і R231H було виявлено у 2 сибсів чоловічої статі без ознак хвороби у батьків, що вказує на аутосомно-рецесивний тип успадкування. У пробанда з цієї сім'ї 6 (див. табл. 3) у віці 40 років розвинувся РТК, а у рідного брата виявлено множинні аденоматозні поліпи.

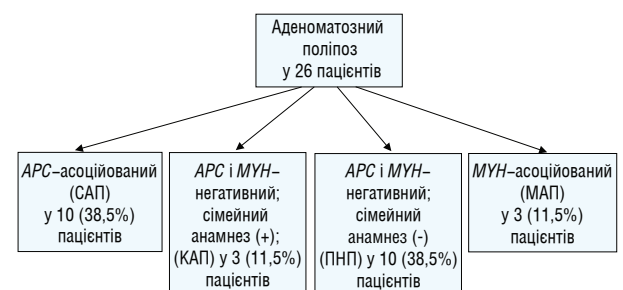
У сім'ї жінки-пробанда з поліпозом без типових для цього захворювання маркерних мутацій *APC* і *MUT* виявлено найбільшу кількість уражених осіб-родичів — 8, із них хворих на РТК — 6. У пробан-

да не було діагностовано ВВР. Ультразвукове дослідження черевної порожнини показало наявність множинних кіст яєчників. У віці 14 років за допомогою фіброгастроуденоскопії у неї було встановлено виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки; було виявлено коксартроз колінного суглоба. У дочки пробанда у віці 15 років з'явилася атерома, а у віці 19 років — кишкова маніфестація САП. Одним з пояснень виникнення поліпозу у цій сім'ї є, вірогідно, наявність у хворих іншого типу мутацій *APC*, що призводять до спадкової алелеспецифічної втрати експресії РНК. Такі мутації відбуваються в межах інтронів, тому їх не виявляють традиційними методами [18]. Родовід цієї сім'ї з поліпозом, негативним за класичними мутаціями *APC* і *MUT*, наведено на рис. 4.



**Рис. 4.** Родовід сім'ї із САП і РТК (*APC* і *MUT*-негативна)

Таким чином, на основі проведеного молекулярно-генетичного дослідження мутації *APC* (САП) були виявлені у 38,5% пацієнтів, 11,5% хворих були носіями мутації гена *MUT* (МАП). Загалом маркерні мутації були виявлені у половини пацієнтів. Аденоматозний поліпоз у осіб, негативних за мутаціями, але з позитивним сімейним анамнезом (класичний аденоматозний поліпоз (КАП) відмічено у 11,5% хворих. Причини виникнення поліпозу у решти пацієнтів невідомі (поліпоз невідомого походження — ПНП). Генетичну гетерогенність аденоматозного поліпозу відображено на рис. 5.



**Рис. 5.** Генетична гетерогенність аденоматозного поліпозу (молекулярна класифікація)

Таким чином, МАП виявився фенотипово і генотипово гетерогенною групою. У зв'язку з цим його перебіг, а також ризик виникнення позакишкових симптомів та онкологічних захворювань є неоднаковим. Обов'язковим є проведення генеалогічно-

го аналізу в комплексі з молекулярно-генетичними дослідженнями. Це дозволяє встановити спорадичну і спадкову форму захворювання, визначити тип успадкування та відповідні підходи до прогнозування перебігу захворювання і виникнення аналогічної патології у близько споріднених родичів пробандів при різному характері мутацій. Етапи проведення генетичного консультування наведено на рис. 6.

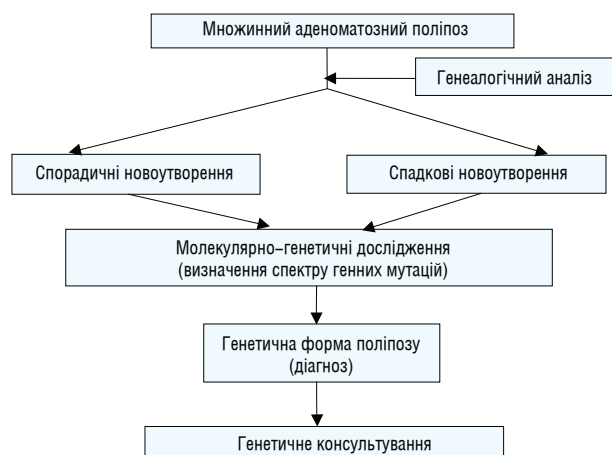


Рис. 6. Етапи генетичного обстеження хворих із множинним аденоматозним поліпозом

У пацієнтів з ідентифікованими мутаціями гена *APC* тактика консультування повинна базуватися на основі характеру та локалізації мутації. Вік маніфестації РТК у *APC*-позитивних пацієнтів із САП становить 38 (28–43) років. Тому при виявленні мутацій в інтервалах кодонів, характерних для тяжкої і класичної форм поліпозу, необхідно дотримуватися активної хірургічної тактики і виконувати видалення товстої кишки до 30 років. Характер операції — тотальна колпроктектомія (з резервуарним ілеоанальним анастомозом).

На думку російських вчених, при виявленні мутацій, характерних для послабленої форми поліпозу, необхідне ретельне динамічне спостереження хворих, а хірургічне втручання слід виконувати в більш пізньому віці, оскільки РТК у таких пацієнтів розвивається після 50 років [12]. У осіб групи ризику із визначеними мутаціями гена *MUT* ризик виникнення РТК буде залежати від того, чи є вони носіями однієї або подвійної мутації. Колоректальний фенотип при МАП дуже варіабельний. У хворих із МАП кількість поліпів в середньому становить 15, рідше наближається до 100–200. Ризик виникнення РТК є підвищеним лише в осіб з біалельними мутаціями гена [15]. Групою ризику виникнення поліпозу і РТК у випадку носійства мутацій будуть сибси пробанда. У пацієнтів із подвійними мутаціями гена *MUT* поліпи часто виявляють і у дванадцятипалій кишці [15, 16]. Тому пацієнтам рекомендують проводити колоноскопію та фіброгастродуоденоскопію не менше одного разу на рік, починаючи з підліткового віку. Слід зазначити, що у гетерозиготних носіїв мутації не виявлено достовірного підтвердження підвищеної частоти виникнення РТК [16].

Особливо проблемною групою для генетичного консультування є пацієнти з аденоматозним поліпозом, у яких не виявлено маркерних мутацій. За наявності КАП ендоскопічні дослідження необхідно проводити в першу чергу тим родичам пробандів I ступеня спорідненості, у яких виявлено ВВР чи інші позакишкові симптоми. Вік маніфестації РТК у 7 пацієнтів із КАП становив 40,7 (32–44) років, у 4 пацієнтів із ПНП — 44 (38–54) роки. Тому, на нашу думку, хворим із КАП рекомендується проведення операцій у віці старше 30 років, а хворим із ПНП — старше 35 років.

## ВИСНОВКИ

1. Фенотип групи пацієнтів із множинним аденоматозним поліпозом характеризувався широким спектром позакишкових симптомів, які були додатковими маркерами захворювання у половини пробандів та у групі ризику. Найчастішими позакишковими ознаками хвороби виявилися ВВР (аномалії лицьової частини черепа) і пухлини м'яких тканин.

2. На основі молекулярно-генетичного аналізу встановлено, що пацієнти з множинним аденоматозним поліпозом є генетично гетерогенною групою (*APC*-позитивні, *MUT*-позитивні, негативні за даними мутаціями). Встановлено 3 основні генетичні форми поліпозу: САП — сімейний *APC*-асоційований, МАП — *MUT*-асоційований, та КАП — класичний варіант з позитивним сімейним анамнезом, але без характерних мутацій генів. Маркерні мутації *APC* і *MUT* були виявлені у половини хворих із множинним аденоматозним поліпозом.

3. У групі пацієнтів із САП переважали мутації *APC*, представлені делеціями нуклеотидів, що призводять до зміни рамки зчитування або передчасної термінації трансляції. Найбільшу кількість хворих на РТК у молодому віці було виявлено у сім'ї з мутацією *APC*, зумовленою заміною в кодоні 674 TTG>TAG, що викликає передчасну термінацію трансляції й утворення вкороченої функціонально дефектної молекули білка.

4. Пацієнти з різними генетичними формами поліпозу потребують диференційованого підходу під час генетичного консультування та подальшого спостереження і лікування. Зокрема, пацієнтам із тяжкою і класичною формою САП, які є носіями мутації *APC*, рекомендують проведення операції з моменту встановлення діагнозу, бажано до 30 років. Характер операції — тотальна колпроктектомія (з резервуарним ілеоанальним анастомозом).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Chapell A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Cancer* 2004; **4**: 769–80.
2. Delaini GG, Skřička T, Colucci G. Intestinal polyps and polyposis. From genetics to treatment and follow up. Italia: Springer-Verlag, 2009. 243.
3. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterol* 2000; **119**: 854–65.

4. Лозинська МР, Лозинський ЮС, Головчанський СО та ін. Клінічні і генетичні особливості та позакишковий фенотип хворих на сімейний дифузний поліпоз. Ж АМН України 2008; **14** (4): 741–51.

5. Музаффарова ТА, Поспехова НИ, Сачков ІЮ и др. Обнаружение и характеристика новых мутаций в гене APC при семейном аденоматозном полипозе. Мед Генет 2005; **4** (5): 233.

6. Квиткова ЕМ, Мухаммедов РС, Абдуллаходжаева МС. Герминальные мутации в гене APC у больных аденоматозным полипозом толстого кишечника в Узбекистане. В: Матер III съезда колопроктологов Украины, II съезда колопроктологов стран СНГ. Одесса, 2011: 127–8.

7. Hermann SM, Adler YD, Schmidt-Petersen K, et al. The concomitant occurrence of multiply epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is not diagnostic for Gardner syndrome in the absence of intestinal polyposis: a clinical and genetic report. Br J Dermatol 2003; **149** (4): 877–83.

8. Fotiadis DK, Tsekouras P, Antonakis J, et al. Gardner's syndrome: A case report and review of the literature. World J Gastroenterol 2005; **11** (34): 5408–11.

9. Chimenos-Küstner E, Pascual M, Blanco I, Finestres F. Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome: Contribution of the odontostomatology examination in its diagnosis and a case description. Med Oral Patol Cir Bucal 2005; **10**: 402–9.

10. Aggarwal VR, Sloan P, Horner K, et al. Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. Oral Dis 2003; **9**: 29–33.

11. Pławski A, Krokowicz P, Drews M, et al. Mutacje genu APC u polskich chorych z FAP. Proktologia 2008; **3** (9): 291.

12. Кузьминов АМ, Карпунин АИ, Сачков ІЮ, Чубаров ЮЮ, Савельева ТА. Локализация мутаций в APC-гене и клинический полиморфизм семейного аденоматоза. В: Матер III съезда колопроктологов Украины, II съезда колопроктологов стран СНГ. Одесса, 2011: 140–1.

13. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C>T:A mutations in colorectal tumors. Nat Genet 2002; **30**: 227–32.

14. Cheadle JP, Sampson JR. MUTYH-associated polyposis – from defect of base excision repair to clinical genetic testing. DNA Repair (Amst) 2007; **6**: 274–9.

15. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med 2003; **348** (9): 791–9.

16. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, Cheadle JP. MutYH(MYH) and colorectal cancer. Biochem Soc Transact 2005; **33** (4): 679–83.

17. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. Proc Natl Acad Sci 1992; USA **89**: 4452–6.

18. Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, et al. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative

by conventional methods are genetically heterogeneous. J Clin Oncol 2005; **23**: 5651–9.

## THE IMPORTANCE OF THE GENETIC METHODS FOR THE EARLY DIAGNOSTICS AND THE PROGNOSIS OF THE COURSE OF LARGE BOWEL ADENOMATOUS POLYPOSIS

M. Lozynska, A. Plawski, Y. Lozynskyy

**Summary.** *The genealogic analysis, molecular and clinical investigations has been carried out in 26 patients from 17 families with multiply colorectal adenomas. The phenotypical symptoms in these patients were very variable and included different spectrum of extra-colonic symptoms. The disorders of the facial part of skulls and the soft tissue tumors were the most frequent additional markers of the disease in probands and in the group of high risk. The mutations of APC and MYH genes were identified using automatic DNA sequencer. The marked mutations were detected in the half of patients with multiply polyposis, and 77% of the mutations appeared in APC gene. The majority of the patients with colorectal cancer with early manifestation of this oncological disease were in families with mutation in the codon 674 TTG>TAG, leading to premature termination of translation and developing of the truncated protein with abnormal functions. The multiply colorectal adenomas were genetically heterogeneous group with different malignant potential and with unequal contribution of the hereditary component for their appearance. The patients with various genetical forms of the disease need different approaches during genetic consulting.*

**Key Words:** adenomatous polyposis, genealogic analysis, mutations, colorectal cancer, pedigree.

### Адреса для листування:

Лозинська М.Р.  
79000, Львів, вул. М. Лисенка, 31А  
ДУ «Інститут спадкової патології  
НАМН України»  
E-mail: maria\_lozynska@ukr.net