

Ģimenes adenomatozās polipozes slimnieku ģenētiskā heterogenitāte Latvijā

Dace Bērziņa¹, Zanda Daneberga¹, Viktors Borošenko²,
Linda Kokaine¹, Andris Gardovskis¹, Edvīns Miklaševičs¹

¹Rīgas Stradiņa universitāte, Onkoloģijas institūts, Latvija

²Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Latvija

Ievads. Ģimenes adenomatozā polipoze (*familial adenomatous polyposis* – *FAP*) ir autosomāli dominanta pārmantota slimība ar pilnu penetranci un augstu kolorektālā vēža attīstības risku, kuru galvenokārt izraisa alēliskie varianti *APC* gēnā. *FAP* slimnieku biežums starp kolorektālā vēža slimniekiem ir aptuveni 1%; viņiem agrīni, jau bērnu un pusaudžu vecumā, attīstās kolorektālā polipoze un adenomas ar simptiem un pat tūkstošiem polipu. Vidēji 40–50 gadu vecumā attīstās kolorektālais vēzis, taču savlaicīga diagnozes noteikšana un profilaktiska ķirurģija samazina risku saslimt ar vēzi. 20–40% no *APC* alēliskajiem variantiem rodas *de novo*, pārējos gadījumos tas tiek mantots no vecākiem. Latvijā aprakstītais *FAP* biežums starp kolorektālā vēža slimniekiem ir 0,08%, kas būtiski atšķiras no datiem pasaulē, turklāt Latvijas iedzīvotāju populācijā maz ir aprakstīti *APC* gēna alēliskie varianti.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Pētījuma mērķis ir noteikt Latvijas *FAP* slimnieku *APC* gēna alēlisko variantu spektru un salīdzināt to ar slimnieku fenotipu.

Pētījumā aprakstīti pacienti ar polipozi, kuru ģimenes vēsture atbilst ģimenes adenomatozās polipozes kritērijiem un kuri nosūtīti pilnai *APC* gēna kodējošo daļu analīzei uz Rīgas Stradiņa universitātes Onkoloģijas institūtu no Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas un Liepājas reģionālās slimnīcas. Pozitīvas atrades gadījumā veikta ģimenes kaskādes testēšana. *APC* gēna sekvenčēšana veikta, izmantojot ABI3130 ģenētisko analizatoru pēc ražotāja protokola, atrasto alēlisko variantu klīniskā nozīme analizēta, izmantojot brīvpieejas datubāzes *INSIGHT-group database*, *NCBI SNP database* un *ClinVar database*, kā arī brīvpieejas alēlisko variantu izvērtēšanas algoritmu *MutationTaster*.

Rezultāti. Pētījumā iekļauti septiņi pacienti, kuri no 2012. līdz 2016. gadam nosūtīti uz RSU Onkoloģijas institūtu ar aizdomām par *FAP* diagnozi. Pieciem no septiņiem pacientiem bija atklāts kolorektālais vēzis, diviem pacientiem – kolorektālā polipoze, sešiem pacientiem – ģimenes anamnēzē kolorektālais vēzis vai polipoze. *APC* gēna kodējošās daļas sekvenčēšana atklāja klīniski nozīmīgus, proteīnu saīsinošus alēliskos variantus visiem septiņiem pacientiem. Divi alēliskie varianti veidoja stopkodonu (c.1433T>G, p.L478*, c.2336delT. p.L779*), pieci alēliskie varianti veidoja rāmja nobīdi, izmainot un saīsinoš proteīnu (c.1586dupAT, p.V530Lfs*5, c.3066insGA, p.T1023Efs*4, c.3942delG, p.R1314Sfs*7, c.4303insC, p.R1435Tfs*3, c.4826delC, p.P1609Qfs*41). No atrastajiem alēliskajiem variantiem datu bāzēs un literatūrā aprakstīti divi, no kuriem viens aprakstīts Latvijā jau iepriekš veiktā pētījumā par *APC* gēna mutācijām. Četros gadījumos *APC* gēna alēliskos variantus noteica arī pacientu pirmās pakāpes radniekiem ģimenes ģenētiskās konsultēšanas ietvaros, no tiem vairākiem pacientiem bija pozitīva atrade *APC* gēnā. Netika novērota polipozes smaguma pakāpe atkarībā no alēliskā varianta lokalizācijas *APC* gēnā.

Secinājumi. Latvijā *FAP* slimnieki ir ģenētiski heterogēni, nav alēlisko variantu ar ciltstēva efektu, līdz ar to ir nepieciešama pilna *APC* gēna kodējošās daļas sekvenčēšana pacientiem ar aizdomām par *FAP*. Nav novērota polipozes smaguma pakāpe un kolorektālā vēža attīstība atkarībā no alēliskā varianta lokalizācijas *APC* gēnā. Joprojām ir pārāk mazs *FAP* slimnieku skaits, kas drīzāk skaidrojams ar ārstu un pacientu neinformētību par šī sindroma diagnostikas un analīzes iespējām. Ģimenes ģenētiskās konsultēšanas ietvaros iespējams identificēt un savlaicīgi diagnosticēt augsta riska pacientus, kam būtu nepieciešama savlaicīga diagnostika, ārstēšana un / vai profilaktiskā ķirurģija.

Valsts pētījumu programma “Biomedicīna sabiedrības veselībai”, projekts Nr. 5 “Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana”.