

**OJEDINELÝ VÝSKYT DVOCH PATOGENNÝCH VARIANTOV GÉNU *MUTYH*
V JEDNEJ RODINE**
**THE RARE OCCURRENCE OF TWO PATHOGENIC VARIANTS OF THE *MUTYH* GENE
IN ONE FAMILY**

FABIŠÍKOVÁ Katarína¹, LOHAJOVÁ BEHULOVÁ Regína², REPISKÁ Vanda¹

¹ Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

² Oddelenie lekárskej genetiky, Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, 812 50, Bratislava

ABSTRAKT

MUTYH-asociovaná polypóza predstavuje zriedkavé genetické ochorenie, ktoré je spôsobené zárodočnou bialelickou mutáciou v géne *MUTYH*. Tento gén kóduje *MUTYH* glykozylázu, ktorá je významnou súčasťou bázovej excíznej opravy (Base Excision Repair, BER) a zabezpečuje opravu oxidačných poškodení DNA.

V tomto článku prezentujeme kazuistiku 40-ročnej pacientky s pozitívnou rodinnou anamnézou kolorektálneho karcinómu a karcinómu obličky. Pomocou Sangerovho sekvenovania bola u pacientky identifikovaná zárodočná mutácia c.536A>G (p.Tyr179Cys) génu *MUTYH* v heterozygotnom stave. U manžela pacientky bol v géne *MUTYH* detegovaný patogénny variant c.1187G>A (p.Gly396Asp) v heterozygotnom stave. Molekulárnou analýzou uvedených patogénnych variantov bol u oboch potomkov manželského páru identifikovaný genotyp c.536A>G (p.Tyr179Cys)/ c.1187G>A (p.Gly396Asp) (zložený heterozygot).

Prípadová štúdia poukazuje na dôležitosť molekulárnej analýzy u asymptomatických príbuzných probanda, čo umožňuje včasný záchyt, manažment a prípadnú liečbu nositeľov patogénnych variantov v géne *MUTYH*.

Kľúčové slová: *MUTYH* glykozyláza. Patogénny variant. Sangerovo sekvenovanie. Kombinovaný heterozygot

ABSTRACT

MUTYH-associated polyposis is a rare genetic disease caused by a germline biallelic mutation in the *MUTYH* gene. This gene encodes *MUTYH* glycosylase, which is an important component of Base Excision Repair (BER) and provides repair of oxidative DNA damage.

In this article, we present a case report of a 40-year-old patient with a positive family history of colorectal cancer and renal cell carcinoma. Sanger sequencing revealed in proband the pathogenic heterozygous (monoallelic) mutation c.1187G>A (p.Gly396Asp) of the *MUTYH* gene. We found another pathogenic variant of the *MUTYH* gene - heterozygous (monoallelic) mutation c.1187G>A (p.Gly396Asp) in her husband's genome. Molecular analysis of their offspring revealed that they are compound heterozygotes for *MUTYH* pathogenic variants c.536A>G (p.Tyr179Cys)/ c.1187G>A (p.Gly396Asp).

This paper shows the importance of the genetic testing of asymptomatic relatives of the proband in order to ensure an early surveillance, management and treatment of individuals positive for pathogenic variant(s) in the *MUTYH* gene.

Key words: *MUTYH* glycosylase. Pathogenic variant. Sanger sequencing. Compound heterozygote

ÚVOD

Hereditárna forma kolorektálneho karcinómu (CRC) je vo väčšine prípadov spôsobená zárodočnou mutáciou v géne *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) alebo v génoch DNA reparačného systému (*MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM2*). V roku 2002 Al-Tassan et al. [1] prvýkrát popísali zárodočné mutácie v géne *MUTYH* vedúce k zvýšenému výskytu somatických inaktivačných mutácií v géne *APC*. Tieto mutácie zahŕňali predovšetkým transverzie GC ↔ TA, ako dôsledok poruchy bázovej excíznej opravy DNA (BER). Kľúčovým komponentom bázovej excíznej opravy je enzým *MUTYH* glykozyláza, ktorý opravuje oxidačné poškodenia DNA. Tie vznikajú v dôsledku pôsobenia UV žiarenia alebo chemických agensov [2].

MUTYH-asociovaná polypóza (MAP) je zriedkavé ochorenie s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Molekulárna analýza génu *MUTYH* sa odporúča najmä pacientom, u ktorých bola diagnostikovaná prítomnosť mnohopočetných adenómov, ale nebola u nich detegovaná zárodočná mutácia v géne *APC* [3]. MAP vzniká v dôsledku zárodočnej bialelickej mutácie v géne *MUTYH* a je charakterizovaná prítomnosťou 15 – 100 kolorektálnych polypov a 18 – 100-krát zvýšeným rizikom rozvoja kolorektálneho karcinómu v priebehu života v porovnaní s bežnou populáciou. Nositelia bialelických zárodočných mutácií v géne *MUTYH* majú taktiež zvýšené riziko karcinómu ovárií, prsníka, močového mechúra, endometria a kože [4].

Priemerný vek diagnostiky MAP je 45 rokov. 70 % mutácií v géne *MUTYH* zahŕňajú patogénne varianty c.1187G>A (p.Gly396Asp) a c.536A>G (p.Tyr179Cys) [5].

Incidencia zárodočných bialelických mutácií (homozygot alebo zložený heterozygot) v géne *MUTYH* predstavuje v kaukazskej populácii 0.01 – 0.04 % [4].

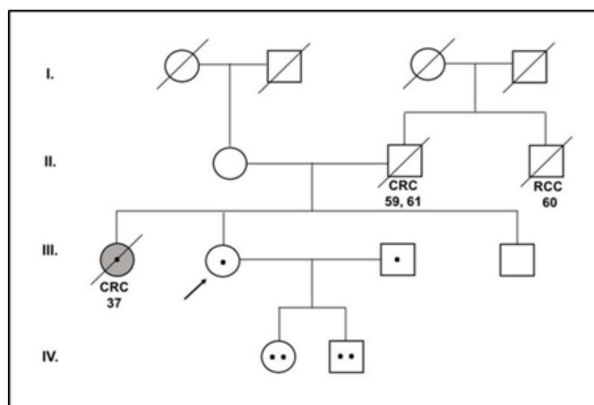
Heterozygotné (monoalelické) zárodočné mutácie v géne *MUTYH* sa vyskytujú u 1 – 2 % kau-

kazskej populácie, a sú spojené s mierne zvýšeným rizikom rozvoja CRC a taktiež karcinómu pečene, žalúdka a prsníka [6, 7].

KAZUISTIKA

Anaméza

40-ročná pacientka bola odoslaná špecialistom – onkológom do ambulancie lekárskej genetiky na konzultáciu z dôvodu pozitívnej rodinnej anamnézy kolorektálneho karcinómu a karcinómu obličiek. Sestra probandky bola nositeľkou zárodočného patogénneho variantu c.536A>G (p.Tyr179Cys) v exóne 7 génu *MUTYH* v heterozygotnej (monoalelickej) forme (výsledok panelového vyšetrenia 26 génov) a zomrela na CRC vo veku 37 rokov. U otca probandky bol diagnostikovaný CRC vo veku 59 rokov, pričom vo veku 61 rokov zomrel na recidívu tohto ochorenia. Brat otca probandky zomrel na karcinóm obličiek vo veku 60 rokov. Pre zistenie / vylúčenie prítomnosti patogénneho variantu c.536A>G (p.Tyr179Cys) (ktorého nositeľkou bola sestra probandky) génu *MUTYH* u probandky, sme uskutočnili sekvenčnú analýzu exónu 7 génu *MUTYH*. Sangerovým sekvenovaním sme potvrdili prítomnosť patogénneho variantu c.536A>G (p.Tyr179Cys) génu *MUTYH* u probandky. Nakoľko má probandka 2 deti (11-ročný syn a 18-ročná dcéra), bolo potrebné zistiť riziko vzniku MAP aj u uvedených potomkov (Obr. 1).



Obrázok 1 Rodokmeň rodiny s výskytom patogénnych variantov c.1187G>A (p.Gly396Asp) a c.536A>G (p.Tyr179Cys) v géne *MUTYH*. Legenda: CRC – kolorektálny karcinóm, RCC – karcinóm obličky

DISKUSIA

Ako prvá bola uskutočnená sekvenčná analýza celého génu *MUTYH* u manžela probandky, pričom bol u neho identifikovateľný patogénny variant

c.1187G>A (p.Gly396Asp) v heterozygotnom (monoalelickom) stave v exóne 13 génu *MUTYH*. Následne obaja potomkovia podstúpili sekvenčnú analýzu exónov 7 a 13 génu *MUTYH*, kde boli u rodičov identifikované patogénne varianty. U obidvoch potomkov našej probandky sme identifikovali prítomnosť obidvoch patogénnych variantov génu *MUTYH* v heterozygotnom stave.

Táto prípadová štúdia demonštruje dôležitosť genetického testovania asymptomatických partnerov a príbuzných probanda, ktorý je nositeľom patogénneho variantu v géne *MUTYH*. Varianty c.1187G>A (p.Gly396Asp) a c.536A>G (p.Tyr179Cys) sú dva najbežnejšie patogénne varianty v géne *MUTYH* zodpovedné za MAP (70 – 80 % európskych rodín s diagnostikovanou MAP). MAP je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja CRC a taktiež karcinómu ovárií, endometria, močového mechúra a prsníka [8].

Viacere funkčné genomické štúdie dokazujú, že enzymatická aktivita *MUTYH* glykozylázy je značne znížená u nositeľov patogénneho variantu c.536A>G (p.Tyr179Cys) génu *MUTYH* (98% redukcia glykozylázovej aktivity) v porovnaní s nositeľmi patogénneho variantu c.1187G>A (p.Gly396Asp) génu *MUTYH* (86% redukcia glykozylázovej aktivity) [1, 2, 9].

Pacienti nesúci patogénny variant c.536A>G (p.Tyr179Cys) v homozygotnom stave vykazujú závažnejšie klinické príznaky MAP v porovnaní s nositeľmi patogénneho variantu c.1187G>A (p.Gly396Asp) v homozygotnom stave. Homozygotná mutácia c.536A>G (p.Tyr179Cys) je spojená s vyšším rizikom rozvoja CRC v porovnaní s homozygotnou mutáciou c.1187G>A (p.Gly396Asp) a kombinovanou heterozygotnou mutáciou c.1187G>A (p.Gly396Asp) / c.536A>G (p.Tyr179Cys).

Z týchto dôvodov sa odporúča začať sledovanie a manažment pacientov s patogénnym variantom c.536A>G (p.Tyr179Cys) v homozygotnom stave ešte skôr než pacientov s patogénnym variantom c.1187G>A (p.Gly396Asp) a zložených heterozygotov s genotypom c.536A>G (p.Tyr179Cys) / c.1187G>A (p.Gly396Asp) [10].

Táto prípadová štúdia prezentuje zriedkavý výskyt dvoch rôznych patogénnych variantov u jedného manželského páru. U probandky (40-ročná žena) sme pomocou Sangerovho sekvenovania identifikovali patogénny variant c.536A>G (p.Tyr179Cys) génu *MUTYH* v heterozygotnom

stave. U jej manžela sme analýzou celého génu *MUTYH* identifikovali prítomnosť patogénneho variantu c.1187G>A (p.Gly396Asp) v heterozygotnom stave. Následnou sekveničnou analýzou exónov 7 a 13 génu *MUTYH* u potomkov tohto manželského páru sme zistili, že ich 11-ročný syn a 18-ročná dcéra sú zložením heterozygoti s genotypom c.536A>G (p.Tyr179Cys)/ c.1187G>A (p.Gly396-Asp). Odporučili sme, aby obaja potomkovia podstúpili kolonoskopiu a endoskopiu (kolonoskopia každé 1 – 2 roky počnúc vekom 25 rokov v prípade negatívneho výsledku, endoskopia každé 3 – 4 roky od veku 30 rokov). Taktiež sme odporučili ultrazvuk štítnej žľazy a vyšetrenie dermatológom. Dcére probandky sme zároveň odporučili pravidelné gynekologické prehliadky od veku 21 rokov, vzhľadom na možný výskyt ženských onkologických ochorení u nositeľiek patogénnych variantov v géne *MUTYH* [9].

Identifikácia patogénnych variantov v génoch predisponujúcich k vzniku nádorových ochorení je výzvou pre posúdenie rizika vzniku týchto ochorení, poradenstvo a rozhodovanie o liečbe pacientov a ich príbuzných.

ZÁVER

Genetické poradenstvo predstavuje kľúčový nástroj pre pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou nádorových ochorení. Molekulárnu diagnostiku CRC je potrebné rozšíriť o gény, ktoré sa v populácii vyskytujú s nižšou frekvenciou, avšak so závažným dopadom na rozvoj CRC.

Obzvlášť dôležitá je včasná molekulárna diagnostika asymptomatických príbuzných nositeľa patogénneho variantu, ktorý je asociovaný s karcinogénou. Jedným z takýchto génov je gén *MUTYH*, pričom mutácie v tomto géne sú spojené s 18- až 100-násobne vyšším rizikom CRC a zvýšeným rizikom extraklonických nádorov v porovnaní s bežnou populáciou [4].

Implementácia sekvenovania exómu do klinickej praxe by v budúcnosti mohla prispieť k identifikácii nových kandidátnych génov v etiológii CRC.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] AL-TASSAN N., CHMIEL N.H., MAYNARD J. et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002; 30 (2): 227-232.
- [2] BANDA D.M., NUNEZ N.N., BURNSIDE M.A. et al. Repair of 8-oxoG:A mismatches by the MUTYH glycosylase: Mechanism, metals and medicine. *Free Radic Biol Med.* 2017; 107: 202-215.
- [3] ISIDRO G., LARANJEIRA F., PIRES A. et al. Germline MUTYH (MYH) mutations in Portuguese individuals with multiple colorectal adenomas. *Hum Mutat.* 2004; 24 (4): 353-354.
- [4] WIN A.K., REECE J.C., DOWTY J.G. et al. Risk of extracolonic cancers for people with biallelic and monoallelic mutations in MUTYH. *Int J Cancer.* 2016; 139 (7): 1557-1563. Erratum in: *Int J Cancer.* 2017; 141(12): E7.
- [5] SAMPSON J.R., JONES N. MUTYH-associated polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23 (2): 209-218.
- [6] ZHU M., CHEN X., ZHANG H. et al. AluYb8 insertion in the MUTYH gene and risk of early-onset breast and gastric cancers in the Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12 (6): 1451-1455.
- [7] RENNERT G., LEJBKOWICZ F., COHEN I. et al. MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk. *Cancer.* 2012; 118 (8): 1989-1993.
- [8] NIELSEN M., INFANTE E., BRAND R. *MUTYH Polyposis*. In: ADAM M.P., ARDINGER H.H., PAGON R.A. et al., editors. GeneReviews® [online] 2019; 1993-2020. [cit. 2020-10-18]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
- [9] NIELSEN M., JOERINK-VAN DE BELD M. C., JONES N. et al. Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2009; 136 (2): 471-476.
- [10] NIELSEN M., MORREAU H., VASEN H.F. et al. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 79 (1): 1-16.