

„Podłoże genetyczne wybranych zespołów polipowatości hamartomatycznych”

Marta Podralska

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

Rozprawa doktorska dotyczy zbadania podłoża genetycznego polipowatości hamartomatycznych. Polipowatości hamartomatyczne, do których należą między innymi zespół polipowatości młodzieńczej, zespół Peutza i Jeghersa oraz zespół Cowden są rzadkimi chorobami warunkowanymi mutacjami w genach predyspozycji do nowotworów. Badane zespoły charakteryzują się wzrostem polipów typu *hamartoma* w przewodzie pokarmowym. Ponadto objawem dodatkowym, które obserwuje się w zespole Cowden i zespole Peutza i Jeghersa są zmiany na skórze i błonach śluzowych. W zespole Peutza i Jeghersa są to zmiany barwnikowe, natomiast w zespole Cowden mają one charakter zmian *tricholemmomata* skóry, *brodawczaki* skóry i błon śluzowych oraz obserwowane jest rogowacenie akralne. Genami związanymi z występowaniem tych chorób są odpowiednio geny: *BMPR1A*, *SMAD4*, *STK11* i *PTEN*. W ramach pracy doktorskiej realizowanej w ramach projektu zgromadzono materiał do badań w postaci DNA oraz dane kliniczne od 25 rodzin z zespołem polipowatości młodzieńczej, od 31 rodzin z zespołem Peutza i Jeghersa oraz trzech osób z zespołem Cowden i trzech rodzin z zespołem polipowatości mieszanej.

Celem pracy było zbadanie spektrum mutacji w genach warunkujących choroby, skorelowanie przebiegu choroby z genotypem oraz opracowanie optymalnego sposobu wykonania diagnostyki molekularnej.

W pierwszym etapie wykonano badania przesiewowe poszukiwania małych mutacji z zastosowaniem analizy heterodupleksów (HD) i analizy polimorfizmu konformacji jednoniciowych fragmentów DNA (SSCP). W celu określenia spektrum delecji lub duplikacji eksonów w genach *SMAD4*, *BMPR1A*, *PTEN*, *STK11* wykonano analizę MLPA (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). W zależności od badanego zespołu polipowatości hamartomatycznej wykrywalność mutacji, w analizach SSCP i HD wynosiła od 30-50 %. Zidentyfikowano: 9 mutacji u chorych z zespołem polipowatości młodzieńczej, 12 mutacji u chorych z zespołem Peutza i Jeghersa. W przypadku zespołu Cowdena mutacje

wykryto w dwóch rodzinach. Na uwagę zasługują występowanie wysokiego odsetka dużych zmian w genach predyspozycji do występowania zespołów polipowatości hamartomatycznych. W grupie chorych z zespołami polipowatości hamartomatycznych duże mutacje stanowią prawie 40% wszystkich wykrytych mutacji. W przypadku chorych z zespołem Peutza i Jeghersa rearanżacje stanowią 50% wykrytych mutacji. Większość (70%) zmian wykrytych metodą MLPA to delecje. W naszej populacji wśród chorych z zespołami polipowatości hamartomatycznych nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy rodzajem i lokalizacją mutacji a przebiegiem choroby. Na podstawie uzyskanych wyników badań molekularnych można zaproponować najbardziej wydajny sposób prowadzenia analiz. Mimo, że w badanej grupie chorych większość wykrytych mutacji w genach *SMAD4*, *BMPR1A*, *STK11* i *PTEN* miała charakter heterogenny to prawie wszystkie mutacje zostały wykryte w funkcjonalnych domenach białek kodowanych przez wyżej wymienione geny. Istotne w ustaleniu sposobu prowadzenia badań molekularnych jest również obserwacja wysokiego odsetka dużych zmian.

Badania nad dziedziczną predyspozycją do występowania chorób nowotworowych układu pokarmowego prowadzone są we współpracy z wiodącymi placówkami medycznymi naszego regionu między innymi: Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu oraz Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu. Placówki te korzystają z wyników prowadzonych badań w swojej bieżącej działalności, co wpływa korzystnie na poziom opieki medycznej nad chorymi w Wielkopolsce i optymalne wykorzystania środków finansowych na leczenie.