

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.051

家族性腺瘤息肉病的遗传病因学研究进展*

邵鑫 王雪梅 谢祖龙 孔祥龙 王锡山[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要: 家族性腺瘤息肉病(FAP)是第二常见的遗传性结直肠癌综合征,多在青春期发病,发病率约 1/10000,主要临床表现为大肠中多发的腺瘤性息肉,是一种结直肠癌的癌前病变,如果不予治疗,几乎 100%的患者会发展成为结直肠癌。一直以来,FAP被认为是一种常染色体显性遗传疾病,发病由 APC 基因胚系突变引起。根据临床特点的不同,FAP 患者可以分为经典型 FAP(CFAP)和轻表型 FAP(AFAP)。然而近年来,在一些无 APC 基因胚系突变的 FAP 患者中发现了 MutYH 基因的双等位基因突变。这种由于 MutYH 基因双等位基因突变而无 APC 生殖突变所引起的临床综合征定义为 MutYH 基因相关性息肉病^{MAP}(MAP)。MAP 为常染色体隐性遗传,是一种特殊类型的 FAP。另外,很多研究表明,APC 基因的突变位点与结肠腺瘤病的严重程度、癌变的风险程度和某些肠外表现相关。MAP 的发现和对 FAP 基因型-表型相关性的研究,完善了对 FAP 遗传病因学的认识,对于 FAP 患者及高危亲属的合理防治和预后具有重要的意义。

关键词: 家族性腺瘤息肉病;MutYH 基因相关性息肉病;基因型-表型相关性

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1198-03

Genetic Etiology of Familial Adenomatous Polyposis*

SHAO Xin, WANG Xue-mei, XIE Zu-long, KONG Xiang-long, WANG Xi-Shan[△]

(The 2nd Affiliated Hospital of Haerbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: Familial adenomatous polyposis (FAP) is the second-most common inherited colorectal cancer syndrome, with a prevalence of 1 in 10,000 individuals. Characteristic features of FAP include development of multiple colonic adenomas beginning in early adolescence, and inevitable CRC in untreated individuals. In the past, familial adenomatous polyposis (FAP) was known to be inherited in an autosomal dominant manner and caused by germline mutations in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. According to the differences of clinical features, FAP can be divided into two clinical phenotypes, classical familial adenomatous polyposis (CFAP) and attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). But recently, biallelic mutations in MutYH gene have been found among some FAP patients without APC gene mutations. The syndrome associate with biallelic MutYH mutations is called MutYH-associated polyposis (MAP). MAP is inherited in an autosomal recessive manner. In addition, some researches indicate that the location of the mutation within APC has been associated with the severity of colonic polyposis, the degree of cancer risk, and the presence of some extracolonic features. Identification of MAP and researches on genotype-phenotype correlations of FAP provide more knowledge about genetic etiology of FAP to us, which has significance on reasonable diagnosis and treatment on FAP patients and at-risk relatives, as well as their prognosis.

Key words: Familial adenomatous polyposis; MutYH-associated polyposis; Genotype-phenotype correlations

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)06-1198-03

家族性腺瘤息肉病(FAP)是第二常见的遗传性结直肠癌综合征,多在青春期发病,发病率约 1/10000^[1],主要临床表现为大肠中多发的腺瘤性息肉,是一种结直肠癌的癌前病变,如果不予治疗,几乎 100%的患者会在 40 岁之前发展成为结直肠癌。因此,对 FAP 的遗传病因学的深入认识,从而提高 FAP 患者早期诊断率,对 FAP 患者及高危亲属的临床决策和预后具有重要的意义。

1 FAP 的基本概况

一直以来,FAP 被认为是一种常染色体显性遗传疾病,发病由 APC 基因胚系突变引起。根据肠内表现、发病年龄、息肉数目、癌变年龄的不同,FAP 患者可以分为经典型 FAP(CFAP)和轻表型 FAP (AFAP),其中 CFAP 包括多息肉型和中间型。CFAP 倾向于早发病,息肉数目大于 100 个,癌变率几乎为 100%;而 AFAP 是一种病情较轻的 FAP,发病年龄较晚,平均约 30 个结肠腺瘤性息肉,终身有 69%的癌变风险。然而近年来,在一些无 APC 基因胚系突变的 FAP 患者中发现了 MutYH 基因的双等位基因突变。这种由于 MutYH 基因双等位基因突

* 基金项目:教育部中国博士点基金项目(20102307110011)

作者简介:邵鑫(1987-),男,硕士研究生,研究方向:结直肠肿瘤,电话:13766840203,E-mail:shaixin_20061019@126.com

[△] 通讯作者:王锡山,E-mail:wxshan1208@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-05-22 接受日期:2014-06-18)

变而无 APC 生殖突变所引起的临床综合征定义为 MutYH 基因相关性息肉病^[2](MAP)。MAP 为常染色体隐性遗传,是一种特殊类型的 FAP。MAP 通常病情较轻,息肉数目一般为 5~100 个,发病年龄较晚,平均为 55 岁。由于 FAP 表型的多样性,其临床干预策略各异。而 FAP 基因型 - 表型相关性的研究表明,APC 基因的突变位点与结肠腺瘤病的严重程度、癌变的风险程度和某些肠外表现相关^[3]。这种基因型 - 表型关联有助于早期指导 FAP 患者及高危亲属进行合理的监测、筛查及预防性治疗,从而降低 FAP 的发生率和死亡率^[4]。

2 FAP 相关基因及主要作用机制

2.1 APC 基因

APC 基因定位在染色体 5q21-q22, 具有 15 个外显子,编码有 2843 个氨基酸的 APC 蛋白。APC 蛋白是 WNT 信号通路中重要成分之一, 能作为骨架与 Axin 蛋白和糖原合成酶激酶- β 结合形成 " 破坏复合物 ", 促使胞浆 β -连环素 (β -catenin) 降解,从而减低胞浆 β -catenin 浓度,减弱下游靶基因的表达。APC 基因突变和功能丢失时, β -catenin 信号上调,相当于胚胎时期 WNT 信号通路的激活^[5],从而导致异常的细胞增生、胚胎发育和肿瘤发生。

2.2 MutYH 基因

MutYH 基因定位于染色体 1p32.1-p34.3, 具有 16 个外显子,编码具有 535 个氨基酸的 MutYH 糖基酶。MutYH 糖基酶参与碱基修复机制,它监视 DNA 复制后的子链,通过清除腺嘌呤的错误掺入,防止这些基因 G:C 到 A:T 的突变,达到修复目的^[6]。MutYH 基因双等位基因突变致 MutYH 糖基酶失活,修复功能缺失,从而导致 MAP 的发生。

3 基因型 - 表型相关性

研究表明,FAP 结肠腺瘤病的严重程度、癌变的风险和某些肠外表现与 APC 基因的突变位点相关。而对 MAP 研究起步晚, 尚无 MutYH 基因突变位点与表型相关性的研究报道。因此,仅重点阐述 APC 基因突变位点与 FAP 表型的关联。

胚系突变可发生在整个 APC 基因中,绝大多数完全外显,产生缩短的无功能蛋白质。目前研究表明,APC 基因突变的热点部位在密码子 1309 和 1061,发生率分别为 17%和 11%。由于密码子 1250-1464 之间的突变聚集,这个区域称作 " 突变密集区 " ^[7]。APC 基因突变位点与 FAP 肠内、外表现均有一定的关联。

3.1 FAP 肠内表现与基因型 - 表型相关性

FAP 临床表型多样,不同类型的 FAP,基因型 - 表型相关性也有所不同。

多息肉型 FAP 的特点为结直肠息肉 > 5000 枚,发病年龄较小(10 岁 ~20 岁),平均癌变年龄约 34 岁。这种表型与 APC 基因密码子 1250-1464 的截短突变密切相关。1250-1311 密码子突变与结直肠息肉 > 5000 枚相关;密码子 1309 的突变与严重的息肉病和早发病相关,如不治疗,密码子 1309 突变的患者患结直肠癌后的死亡年龄将比其他位点突变提前平均为 10 年。然而,这种关联并非绝对。有文献报道在密码子 1250-1464 之间较新发现的 4 种突变并未发展为多息肉型的表型。因此,

对于该区域的基因型 - 表型关联有待进一步研究。

中间型患者通常在 20~30 岁之间发病,肠内息肉约 100 枚至数千枚息肉,平均癌变年龄为 40 岁。这种表型的基因突变一般定位在 APC 基因密码子 157-1595(除突变密集区外)。而轻表型患者通常少于 100 枚,发病及癌变时间较中间型延后。轻表型的 APC 基因突变定位在 3 个特定区域,分别为 5' 端、外显子 9 内和 3' 端^[8]。

因此,根据这种基因型 - 表型关联,通过基因型诊断结合临床数据,有助于临床前推断 AFAP 与 CFAP 表型,早期合理指导 FAP 患者临床决策。

3.2 FAP 肠外表现与基因型 - 表型相关性

超过 70% 的 FAP 患者会出现肠外表现,最常见的为先天性视网膜上皮细胞肥大(CHRPE),临床意义最重要的为硬纤维瘤和上消化道息肉,还包括骨瘤等。

CHRPE 与 APC 基因密码子 311-1444 的胚系突变特异性关联。CHRPE 的出现可以协助诊断 FAP 家族中的无症状携带者^[9],指导对家族成员的基因检测分析。

硬纤维瘤组织学良性,但可侵犯周围结构引起梗阻,与 FAP 患者的病死率相关^[10]。FAP 患者硬纤维瘤的发生与 APC 基因 3' 端突变相关,一般位于密码子 1400 的下游。但这种关联的研究报道并不一致。

上消化道息肉在 FAP 患者常见,包括胃底腺息肉、十二指肠息肉等,十二指肠息肉的发展成十二指肠腺癌风险较高^[11],早期诊断、合理治疗可降低患者死亡率。有研究报道基因突变定位在密码子 1395 之后的 3' 端、外显子 4 和密码子 564-1465。然而,尚无大型临床证据证实这些基因型 - 表型的相关性。

3.3 FAP 患者基因型 - 表型关联的假说模型

APC 基因的突变遵循 " 二次打击学说 "。FAP 患者首先通过遗传获得胚系突变,第二次打击发生在腺瘤前,而胚系突变的类型决定了 APC 第二次打击的方式^[12]。比如,胚系突变位点靠近密码子 1300 的患者可由于等位基因缺失获得第二次打击;胚系突变位点远离 1300 密码子的患者则是缩短突变。在等位基因缺失的病例中,由于 APC 功能缺失,患者发生严重的息肉病;5' 和 3' 端的缩短突变大部分 APC 基因功能保留,因此产生的是一种较轻的表型。目前尚无法解释肠外表现的基因型 - 表型关联。

4 FAP 患者及高危亲属的遗传学咨询、检测与防治

新生 APC 突变,即先证者发生 APC 基因突变,但双亲无 APC 基因胚系突变,在 FAP 中的发生率为 15%-20%^[13];且 MAP 为常染色体隐性遗传。因此,多发息肉患者,无论家族史如何,都应进行相关的遗传学咨询及检测。

4.1 CFAP 及 AFAP 的遗传学咨询、检测和防治

基因检测对评估患者及家属癌变风险极为重要,对减低肿瘤发生有重要意义。一旦确定 APC 突变,患者有 50% 的可能遗传给子女;阴性的家族成员不会遗传给下一代,也无需随访。一旦先证者诊断 CFAP 并确定家族特定的 APC 突变类型,子女应在 10 到 12 岁开始基因检测^[14],以便考虑外科干预;对于 AFAP 先证者,高危亲属可以在 18 岁或以上开始监测。然而,

适当年龄的问题尚存在争议。在美国癌症登记处,82%患有FAP的无症状高危人群采纳预测性基因检测。这主要归咎于APC基因突变的高外显率和发病早。

已知的基因型-表型关联对FAP患者及高危亲属的基因检测和治疗决策具有重要意义。比如,儿童期多息肉型FAP患者针对密码子1309突变进行检测,由于1309突变的综合征发病早,高危亲属的监测应在儿童时期开始。有研究证实密码子1250-1450突变的患者仅实行结肠切除术,存在二次手术的风险^[15];Wu JS等也提出,密码子1309或1328突变的患者保留直肠预后差,建议接受回肠贮袋-肛管吻合术。而AFAP患者回肠-直肠吻合术后直肠癌少见,AFAP表型关联基因位点突变的患者首选此术式^[16]。Soravia等建议增加基因检测协助FAP治疗决策,而Friedl等则认为患者的临床决策应建立肠内表型上,非基因型^[17]。因此,基因型-表型关联的临床应用需谨慎,应与临床数据密切结合^[18]。

尽管很多基因型-表型关联建立起来,基因型-表型关联仍存在局限性,还需要更深入的研究来进一步揭示基因型与表型间的联系。

4.2 MAP的遗传学咨询、检测和防治

在隐性遗传模式的多发息肉病例中,若无APC突变,则需行全MutYH基因的突变分析^[19]。Y165C和G382D位点的突变,在普通人群中的携带率约为1%-2%^[20],占全部白种人MutYH突变的80%,对于患者配偶应考虑这两个位点突变的携带测试。MAP一旦诊断,患者的兄弟姐妹患病率为1/4,但后代的患病率却很低(0.005)。MutYH杂合子对癌变风险存在争议, Jones N等认为MAP患者的子女,结直肠癌风险较普通人群增高2倍^[21];但Lubbe SJ等认为单等位基因突变并不影响结直肠癌发生风险^[22]。尚无充分证据对携带MutYH单等位基因突变的人群进行积极的肠镜筛查,对该人群推荐的筛查方案与普通人群相同。

5 小结与展望

FAP是第二常见的遗传性结直肠癌综合征,APC基因胚系突变外显率高,发病早,癌变风险高,临床表型多种多样,基因型-表型关联的研究对不同表型FAP患者及高危亲属的诊治具有重要的指导意义。然而,对于FAP患者的肠外表型与基因型的关联和MAP基因型-表型关联还有待进一步研究,随着对遗传病因学认识的不断深入,FAP的早期诊断、合理防治将得以完善,更多FAP患者及高危亲属将从中受益。

参考文献(References)

[1] Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2044-2058

[2] Venesio T, Balsamo A, D'Agostino VG, et al. MUTYH-associated polyposis (MAP), the syndrome implicating base excision repair in inherited predisposition to colorectal tumors[J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 83

[3] Zeldenrust SR. Genotype-phenotype correlation in FAP [J]. *Amyloid*, 2012, 19(Suppl 1): 22-24

[4] Laurent S, Franchimont D, Coppens JP, et al. Familial adenomatous polyposis: clinical presentation, detection and surveillance [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011, 74(3): 415-420

[5] Benary U, Kofahl B, Hecht A, et al. Modeling Wnt/ β -Catenin Target Gene Expression in APC and Wnt Gradients Under Wild Type and Mutant Conditions[J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 21

[6] Mazzei F, Viel A, Bignami M. Role of MUTYH in human cancer[J]. *Mutat Res*, 2013, doi:pii: S0027-5107(13)00021-3.10.1016

[7] Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1698-1707

[8] Knudsen AL, Bülow S, Tomlinson I, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis: results from an international collaborative study[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(10 Online): e243-249

[9] Burger B, Cattani N, Trueb S, et al. Prevalence of skin lesions in familial adenomatous polyposis: a marker for presymptomatic diagnosis?[J] *Oncologist*, 2011, 16(12): 1698-1705

[10] Galletto P, Leoz ML, Castells A, et al. Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, pii:S0210-5705(13)00062-9.10.1016

[11] Bülow S, Christensen IJ, Højten H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis[J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(8): 947-952

[12] Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 61(2): 153-161

[13] Kerr SE, Thomas CB, Thibodeau SN, et al. APC germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(1): 31-43

[14] Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2009, 4: 22

[15] Sinha A, Tekkis PP, Rashid S, et al. Risk factors for secondary proctectomy in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(11): 1710-1715

[16] Soravia C, Berk T, Cohen Z. Genetic testing and surgical decision making in hereditary colorectal cancer [J]. *Int J Colorect Dis*, 2000, 15: 21-28

[17] Claes K, Dahan K, Tejpar S, et al. The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP)[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2011, 74(3): 421-426

[18] Heinen CD. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families[J]. *Mutat Res*, 2010, 693(1-2): 32-45

[19] Lefevre JH, Parc Y, Svrcek M, et al. APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(4): 871-877

[20] Tenesa A, Farrington SM, Dunlop MG. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96: 1631-1634

[21] Jones N, Vogt S, Nielsen M, et al. Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 489-494

[22] Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, et al. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with mutation [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(24): 3975-3980