



Università degli studi di Modena e Reggio Emilia



CASO CLINICO

DESCRIZIONE DI UNA FAMIGLIA CON POLIPOSIS COLORETTALE:

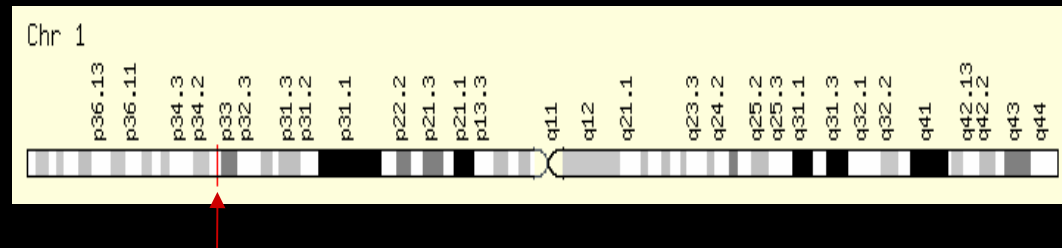
*RUOLO DI DIFFERENTI MUTAZIONI DI MUTYH NELLA CARCINOGENESI
COLORETTALE*

Dott.ssa Stefania Maffei

MUTYH

- mutY (E. coli) homolog

- 1p34.3-p32.1

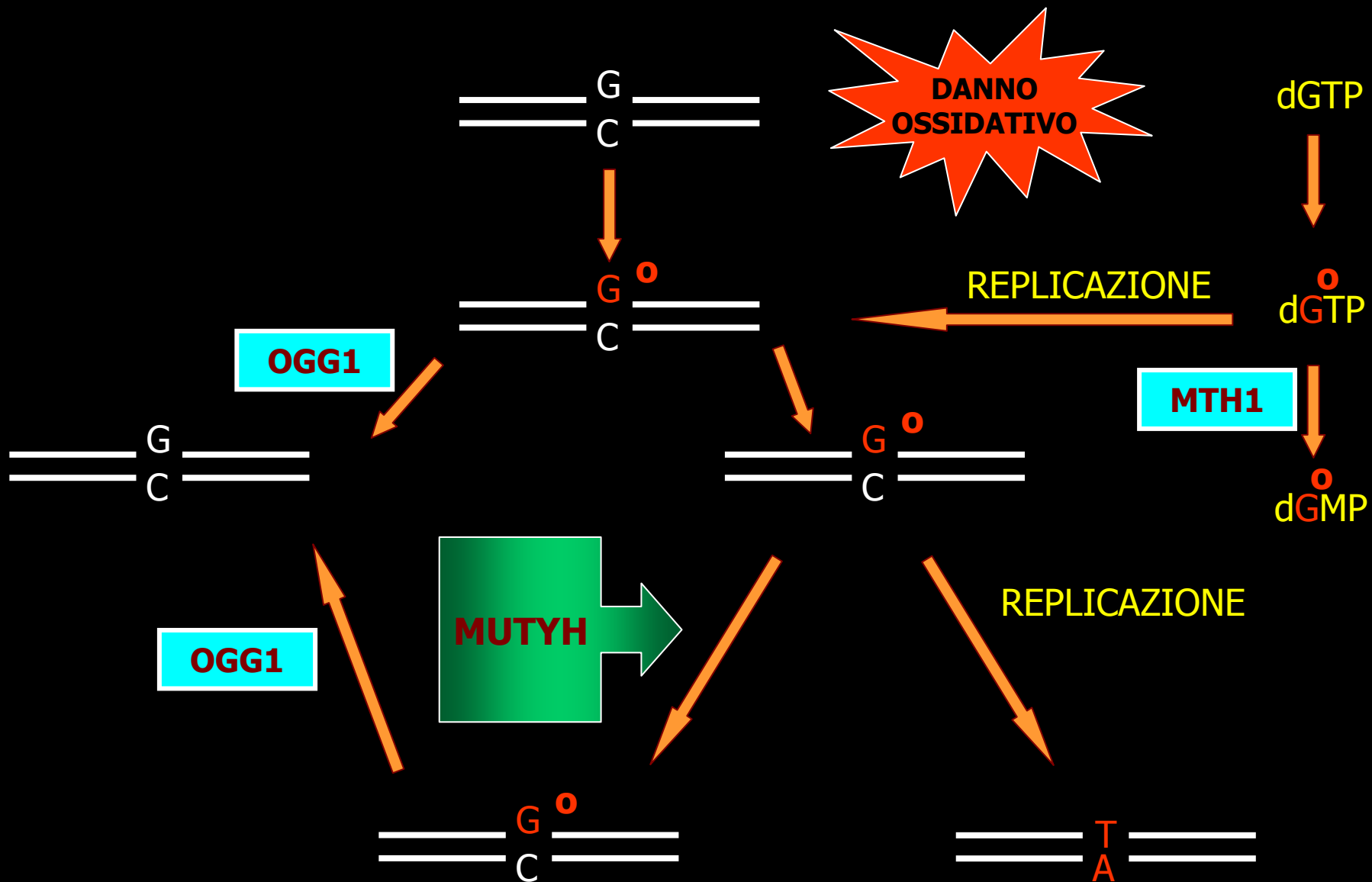


- 16 esoni

- 39 KDa

- A/G-specific adenine DNA glycosylase

COME FUNZIONA MUTYH?

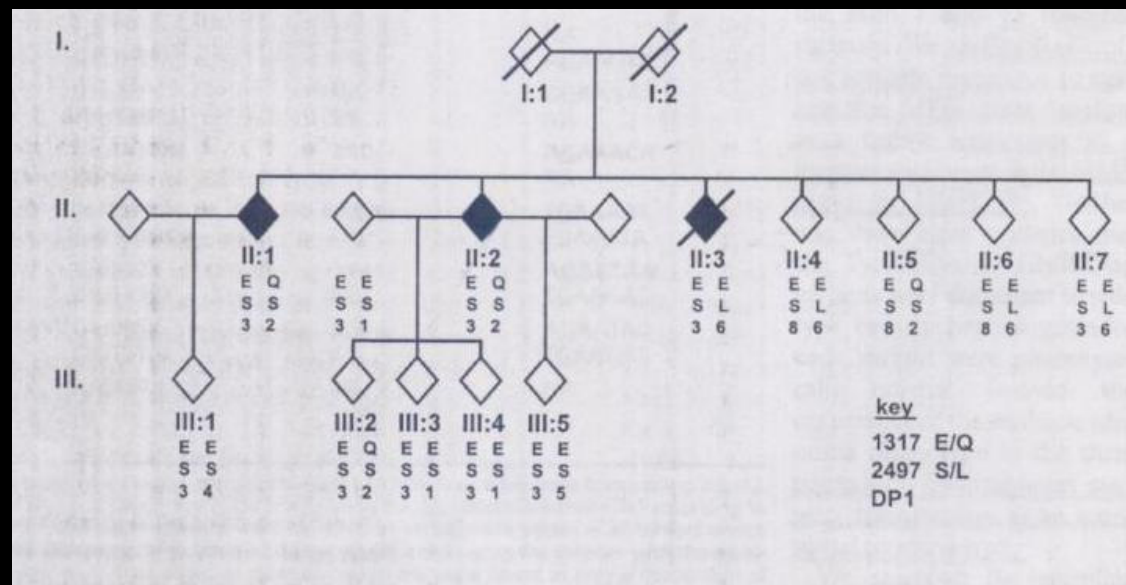


Com' è correlato MYH ai tumori coloretali?

Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors

Nada Al-Tassan¹, Nikolas H. Chmiel², Julie Maynard¹, Nick Fleming¹, Alison L. Livingston², Geraint T. Williams³, Angela K. Hodges¹, D. Rhodri Davies⁴, Sheila S. David², Julian R. Sampson¹ & Jeremy P. Cheadle¹

- Famiglia N affetta da adenomi multipli coloretali
- Assenza di mutazioni ereditarie inattivanti APC
- Largo numero di soggetti della fam N hanno mutazioni (sostituzioni) silenti in APC. Per la maggior parte mutazioni G : C → T : A



AFAP

Adenomi colorettaali sincroni di numero compreso tra 10-99
(Definizione A.I.F.E.G. Verona 7-8 Maggio 2008)

Mutazioni germinali di
APC

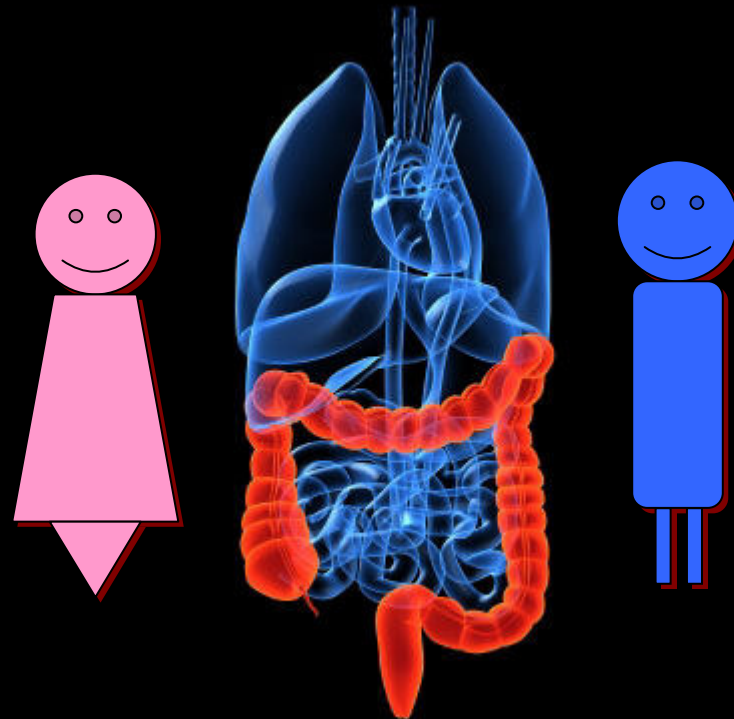
Mutazioni germinali di
MUTYH

Trasmissione
AUTOSOMICA
DOMINANTE

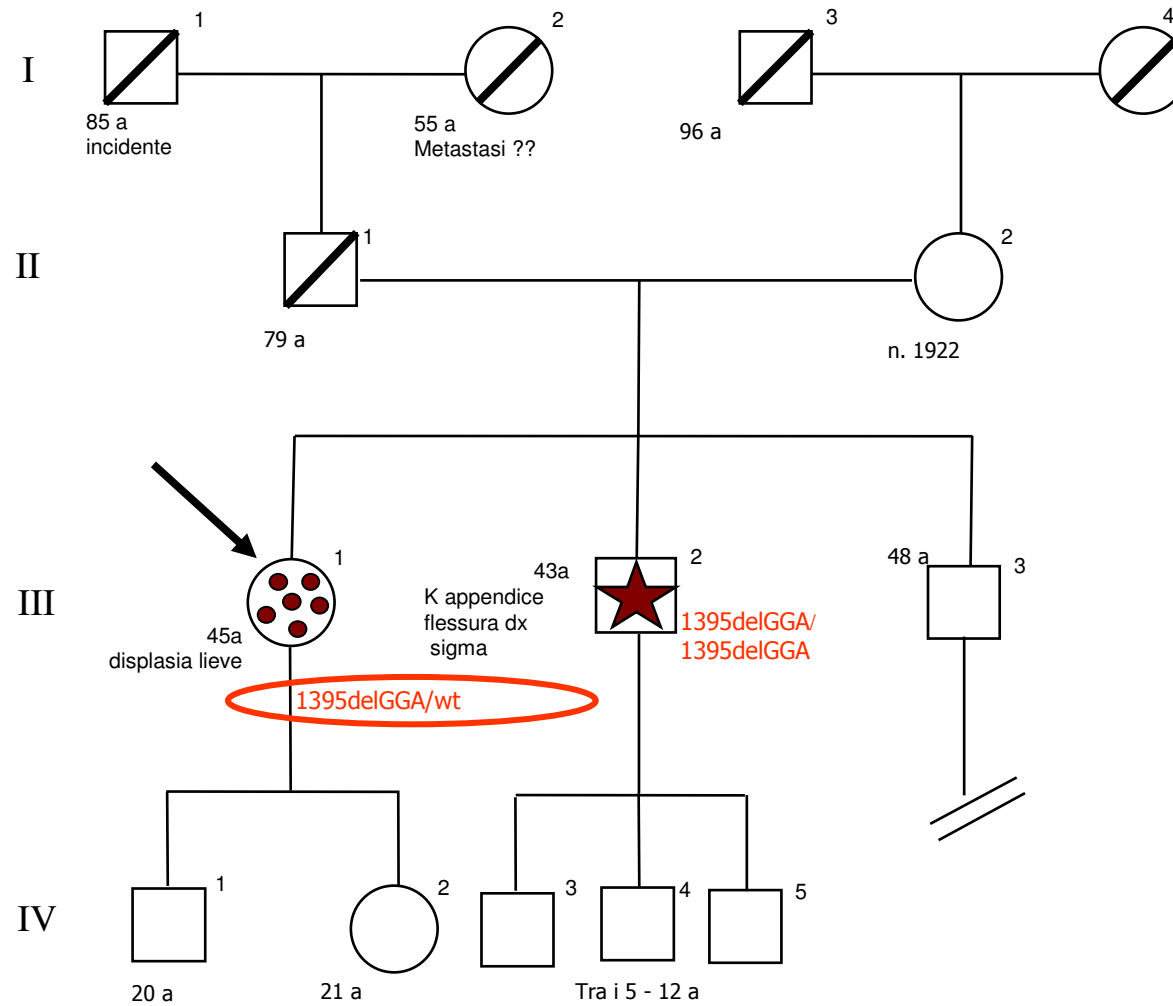
Trasmissione
AUTOSOMICA
RECESSIVA

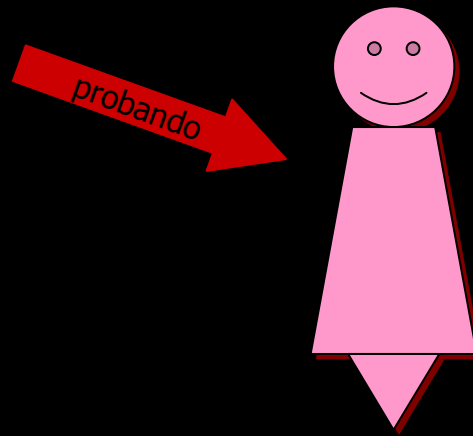
CASO CLINICO:

2 Fratelli affetti da AFAP



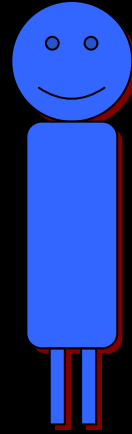
FAM. AFAP





- Soggetto: V.G.
 - Età alla diagnosi: 47 anni
 - Quadro Clinico: poliposi
 - Intervento: Bonifica Endoscopica
 - Analisi Genetica: Sequenziamento diretto del DNA, gene *MUTYH*
- ✓ Giugno 1998 – 50 adenomi soprattutto nell'ascendente e nel trasverso
- ✓ Settembre 1998 – 30 adenomi nell'ascendente

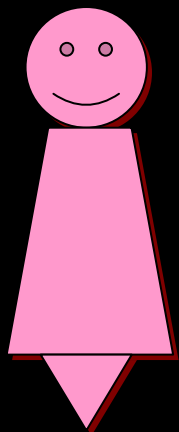
1395_7delGGA / WT



- Soggetto: V.R. (fratello del Probando)
- Età alla diagnosi: 43 anni
- Quadro Clinico: K colon multiplo (appendice, flessura dx, sigma) + 10 polipi adenomatosi
- Intervento: colectomia subtotale con anastomosi ileorettale
- Analisi Genetica: Sequenziamento diretto del DNA, gene *MUTYH*

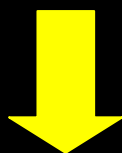


1395_7delGGA / 1395_7delGGA

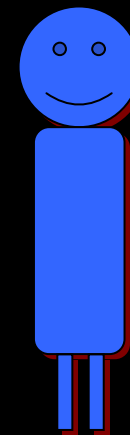


Genotipo: ETEROZIGOTE

Fenotipo AFAP



- Sviluppo tardivo della Patologia (47 anni)
- Maggior numero di Polipi
- Minore Malignità



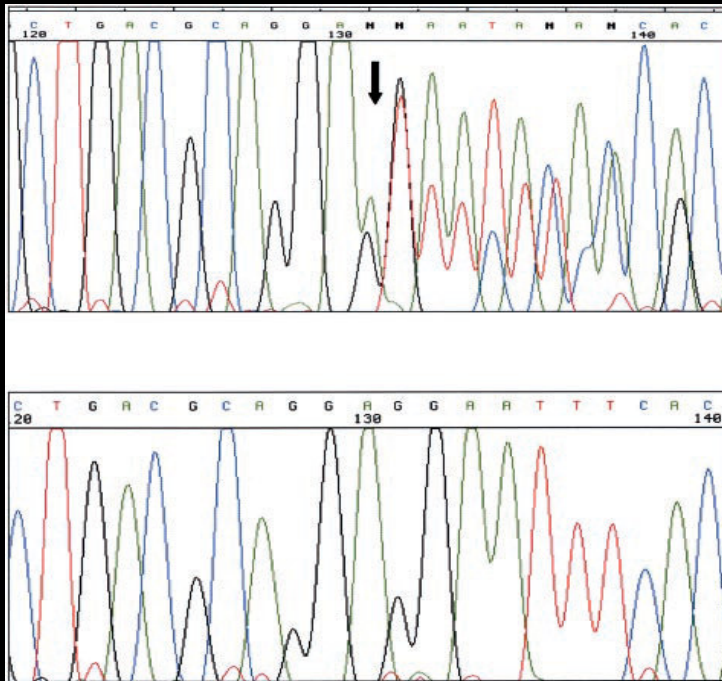
Genotipo: OMOZIGOTE

Fenotipo AFAP



- Sviluppo più precoce della Patologia (43 anni)
- Minor numero di Polipi
- Maggiore Malignità





3-bp deletion (1395-7delGGA)



<http://www.hgmd.cf.ac.uk>

| Accession Number | Deletion | Codon(^) | Phenotype | Reference |
|------------------|---------------------------------------|----------|---|---|
| CD041924 | GCAGGCC^TCTgtCTCCT CATAC | 66 | Adenomatous polyposis coli, attenuated | Venesio (2004) Gastroenterology 126, 1681 |
| CD054380 | TGCAG^CAGACcCAGGT TGCCA | 125 | Adenomatous polyposis, attenuated/Muir-Torre synd | Ponti (2005) Clin Genet 68, 442 |
| CD044790 | AGCCAG^AGA_E10I10_ gtAAGCCTACTG | 297 | Colorectal cancer | Fleischmann (2004) Int J Cancer 109, 554 |
| CD030388 | AGCCT^GGGGCcCTTGG GCCC | 367 | Colorectal adenoma | Sieber (2003) N Engl J Med 348, 791 |
| → CD031064 | TGACG^CAGGA gga ATTT CACACC | 464 | Colorectal cancer | Halford (2003) Am J Pathol 162, 1545 |
| CD030389 | CAGCT^GTTTCcACCGC CATGA | 472 | Colorectal adenoma | Sieber (2003) N Engl J Med 348, 791 |

American Journal of Pathology, Vol. 162, No. 5, May 2003

Germline Mutations but Not Somatic Changes at the *MYH* Locus Contribute to the Pathogenesis of Unselected Colorectal Cancers

Sarah E. R. Halford, Andrew J. Rowan, Lara Lipton, Oliver M. Sieber, Kevin Pack, Huw J. W. Thomas, Shirley V. Hodgson, Walter F. Bodmer, and Ian P. M. Tomlinson

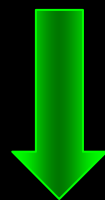
Int. J. Cancer: 109, 680–684 (2004)

PREVALENCE OF THE Y165C, G382D AND 1395delIGGA GERMLINE MUTATIONS OF THE *MYH* GENE IN ITALIAN PATIENTS WITH ADENOMATOUS POLYPOSIS COLI AND COLORECTAL ADENOMAS

Viviana GISMONDI, Maurizio META, Luigina BONELLI, Paolo RADICE, Paola SALA, Lucio BERTARIO, Alessandra VIEL, Mara FORNASARIG, Arrigo ARRIGONI, Mattia GENTILE, Maurizio PONZ DE LEON, Luca ANSELMINI, Cristina MARENI, Paolo BRUZZI and Liliana VARESCO

CONCLUSIONI I

✓ E' Possibile ipotizzare che anche l'eterozigote per la mutazione 1395_7delGGA abbia un'espressione fenotipica



La mutazione può essere considerata a bassa penetranza



La Poliposi nel Probando potrebbe essere causata dall'intervento di un secondo gene "modificatore"

CONCLUSIONI II

- ✓ Conferma del dato per cui l'omozigosi per mutazioni di *MUTYH* è sempre associato a CRC
- ✓ E' evidente che lo sviluppo del tumore e il basso numero di polipi si associa al genotipo omozigote per la mutazione 1395_7delGGA di *MUTYH*, mentre l'alto numero di polipi e la mancanza di tumore si associa al genotipo eterozigote.



Il second hit sembra intervenire più sullo sviluppo del tumore che nell'avanzamento nella sequenza adenoma-carcinoma in fase precoce

- ✓ Qual è il rischio per i Familiari?

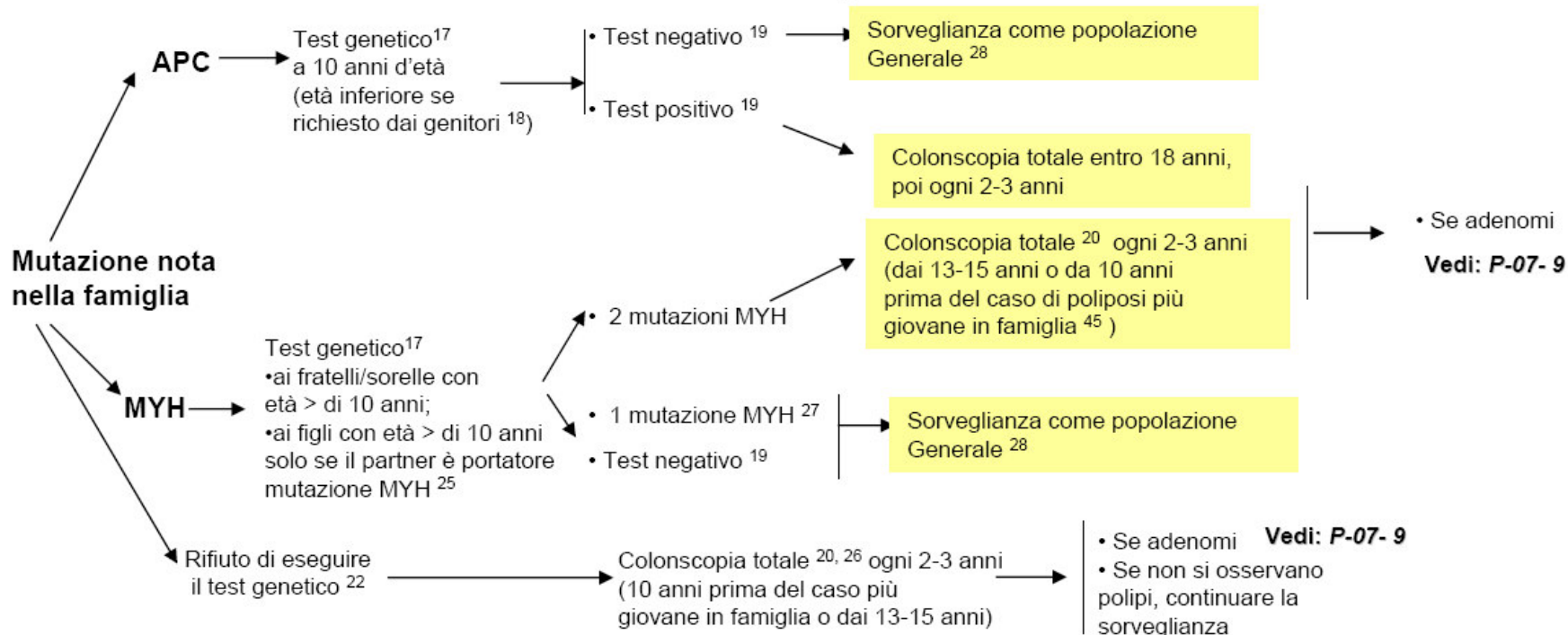


GRAZIE





PROGRAMMA CLINICO-GENETICO per A RISCHIO AFAP ¹¹



¹¹ Si raccomanda che i pazienti siano seguiti da medici o centri con esperienza nella FAP e che la gestione clinica sia 'personalizzata' tenendo conto del genotipo (i.e. del risultato del test genetico se informativo), del fenotipo (i.e. la severità della poliposi) e delle considerazioni personali del paziente

¹⁷ L'esito del test viene confermato con due analisi indipendenti. ¹⁸ Le linee guida ASCRS indicano i 10-12 anni come età a cui eseguire il test genetico. Prima di questa età non vi è attualmente indicazione medica ad eseguire il test ma possono esserci delle motivazioni psicologiche per cui la richiesta di eseguire il test genetico al di sotto dei 10 anni solitamente viene accolta dopo adeguato counseling della coppia genitoriale (almeno 2 colloqui in presenza dello psicologo) se i genitori rimangono del parere di eseguirlo.

¹⁹ Test negativo = non è presente la mutazione osservata nei familiari affetti. ²⁰ Nei soggetti più giovani è consigliata l'esecuzione dell'esame con assistenza anestesiológica.

²² Evenienza non attesa ma possibile. Si raccomanda un adeguato counseling per assicurare la comprensione dell'utilità del test genetico proposto.

²⁵ Ciascun fratello/sorella di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche ha il 25% di probabilità di avere lo stesso genotipo a rischio. I figli di una persona con 2 mutazioni MYH bialleliche sono portatori obbligati di una delle due mutazioni e il loro genotipo dipende da quello dell'altro genitore: se questi è portatore di una mutazione MYH, ciascun figlio avrà il 50% di probabilità di aver ereditato 2 mutazioni MYH. ²⁷ Al momento attuale non è noto il significato della presenza di una sola mutazione MYH (dai dati disponibili non sembra essere associata ad un elevato rischio di adenomi o adenocarcinomi coloretali). Pertanto, il rischio di questo genotipo viene assimilato a quello del test negativo ovvero a quello della popolazione generale.

²⁸ L'indicazione è stata uniformata alle linee guida NCCN e ASCRS danno le stesse indicazioni della popolazione generale.

⁴⁵ L'indicazione sull'età è diversa dalle LG NCCN2007 che indicano prima colonscopia a 25-30 anni ed intervallo di 3-5 anni. Si è deciso di mantenere la precedente versione che permette di tener conto della storia familiare, che spesso non presenta casi al di sotto dei 35-40 anni, in attesa di dati prospettici e di utilizzare un intervallo minore.