

Dziedziczne predyspozycje do występowania polipowatości hamartomatycznych

Marta Podralska¹, Kinga Ilnicka-Borowczyk², Wojciech Cichy², Andrzej Pławski¹

¹ Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań, tel. (061) 6579215 mail: andp@man.poznan.pl

² Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych Uniwersytet Medyczny w Poznań ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Tel. (61) 8472685

Streszczenie

Polipowatości hamartomatyczne stanowią heterogenną grupę chorób dziedziczonych w sposób autosomalny dominujący. Do polipowatości hamartomatycznych zaliczamy między innymi: polipowatość młodzieńczą, zespół Peutza i Jeghersa, zespół Cowden oraz zespół mieszanej polipowatości. Zespoły te są bardzo rzadkimi chorobami a ich cechą charakterystyczną jest występowanie polipów hamartomatycznych w przewodzie pokarmowym. Liczebność, jak i rozmieszczenie polipów w przewodzie pokarmowym jest różna w poszczególnych zespołach. Również predyspozycje do rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego i innych narządów są zróżnicowane. Polipowatości hamartomatycznych często wykazują nieznaczne różnice w objawach a ich cechy kliniczne w większości nie pozwalają na ich rozróżnienie. Dlatego w przypadku tych zespołów bardzo ważna jest diagnostyka molekularna umożliwiająca właściwe rozpoznanie choroby a tym samym przyczyniająca się do udoskonalenia stosowanej u chorych opieki medycznej.

Summary

The hamartomatous polyposis syndromes are a heterogeneous group of disorders. These syndromes are inheritance by an autosomal-dominant manner. These hamartomatous syndromes include juvenile polyposis syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome and hereditary mixed polyposis syndrome. The syndromes are very uncommon and their characteristic feature is hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract. The frequency and location of the polyps vary considerably among syndromes. The predisposition to the development of gastrointestinal and other malignancies is also differentiated. Often these syndromes present subtle clinical distinctions and in most cases their clinical manifestations are not unique. So, the molecular diagnostic are very important for appropriate recognition which allows for specific medical care.

Pojęcie hamartoma pochodzi z języka greckiego i w dosłownym tłumaczeniu oznacza błąd lub nie trafianie do celu przez łucznika. Do medycyny termin wprowadzony został w 1904 roku przez niemieckiego patologa Eugena Albrechta [1]. Obecnie w medycynie oznacza zmianę powstałą z nieprawidłowo połączonych tkanek. Polipy hamartomatyczne występują w szeregu zespołów chorobowych. Są między innymi charakterystyczne dla polipowatości młodzieńczej, zespołu Peutza i Jeghersa, zespołu Cowden i zespołu polipowatości mieszanej. Wszystkie wyżej wymienione zespoły dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący. Oprócz występowania w przewodzie pokarmowym polipów hamartomatycznych te rzadkie zespoły cechuje wzrost ryzyka transformacji nowotworowej. Rozwój zmian nowotworowych nie jest ograniczony jedynie do przewodu pokarmowego, ale w zależności od zespołu polipowatości hamartomatycznych może wystąpić również w innych narządach. Progresa zmian nowotworowych w tego typu polipach nie jest w pełni poznana, ale wykazuje odmienny mechanizm transformacji nowotworowej niż jest to obserwowane w gruczolakach.

Poszczególne zespoły polipowatości hamartomatycznych często charakteryzują się występowaniem podobnych objawów zwłaszcza na początkowym etapie rozwoju choroby. Cechy kliniczne w wielu przypadkach nie pozwalają ich rozróżnienie. Właściwe rozpoznanie choroby z pomocą molekularnej diagnostyki różnicowej umożliwi szybsze i skuteczniejsze leczenie, gdyż monitorowane są narządy, które wykazują zwiększone predyspozycje do transformacji nowotworowej[2].

Tabela 1. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej w poszczególnych narządach w przypadkach zespołów polipowatości hamartomatycznych

Narząd	Kumulatywne ryzyko (%) rozwoju nowotworu w poszczególnych zespołach polipowatości hamartomatycznych		
	Zespół polipowatości młodzieńczej	Zespół Peutza i Jeghersa	Zespoły hamartomatyczne związane z mutacjami w genie <i>PTEN</i>
Tarczycza			3-7
Piersi		54	19-28
Żołądek	21	29	
Trzustka	Dwa przypadki	36	
Jelito cienkie		13	
Jelito grube	Od 39 do powyżej 50	39	

Nerki			2
Pęcherz moczowy			3
Macica		9	6
Szyjka macicy		10	3
Jajniki		21	2
Jądra		9	

Tabela 2. Geny warunkujące występowanie zespołów polipowatości hamartomatycznych

Zespoły polipowatości hamartomatycznych	Gen warunkujący wystąpienie choroby	Lokalizacja genu
Polipowatość młodzieńcza	<i>SMAD4</i>	18q21.1
	<i>BMPRIA</i>	10q22.3
Zespół Peutza i Jeghersa	<i>STK11</i>	19p13.3
Zespół Cowden	<i>PTEN</i>	10q23.31
Zespół Bannayan-Riley-Ruvalcaba	<i>PTEN</i>	10q23.31
Zespół Proteusa	<i>PTEN</i>	10q23.31

POLIPOWATOŚĆ MŁODZIEŃCZA

Polipowatość młodzieńcza (MIM # 174900) została po raz pierwszy opisana przez McColl'a w 1964 roku. Jest rzadką chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący [3]. Polipowatość młodzieńcza występuje 1 na 100000 nowych urodzeń [4]. W większości notowanych przypadków polipowatość młodzieńcza ma przebieg rodzinny. Diagnoza polipowatości młodzieńczej opiera się na stwierdzeniu występowania polipów, które pod względem histopatologicznym są określane jako młodzieńcze. Polipy młodzieńcze wyróżniają się: hiperplazją gruczołów śluzowych, torbielami retencyjnymi powiązаныmi z obrzękiem, zatorami otworów gruczołowych, obfitą blaszką właściwą z brakiem mięśni gładkich, nacieki zapalnymi oraz dominującym zrębem. Średnica polipów waha się od 1 milimetra do kilku

centymetrów. Polipy występują zazwyczaj w jelicie grubym i odbycie (80%), choć zdarzają się w wyższych odcinkach układu pokarmowego, w żołądku i jelicie cienkim. Polipy pojedyncze występują u 75% pacjentów, ale również mogą być mnogie. Choroba cechuje się zmienną penetracją polegającą na tym, że w jednej rodzinie z młodzieńczą polipowatością mogą zdarzyć się osoby mające kilkaset polipów, jak i osoby mające jedynie pojedyncze polipy młodzieńcze. Pojedyncze polipy młodzieńcze obserwowane u około 2% dzieci i dorastającej młodzieży, nie mają one jednak złośliwego potencjału [5]. Natomiast wśród pacjentów z polipowatością młodzieńczą ryzyko powstania nowotworu jest znacznie wyższe. Ryzyko transformacji nowotworowej jelita w tym zespole według różnych danych literaturowych waha się od kilku do kilkudziesięciu procent, od 9 do ponad 50 %.

Diagnostyczne kryteria przyjęte dla rozpoznania polipowatości młodzieńczej to:

- Więcej niż 5 polipów młodzieńczych w odbytnicy i jelicie grubym
- Polipy młodzieńcze w całym układzie pokarmowym
- Dowolna liczba polipów młodzieńczych w przypadku rodzinnej historii choroby

Natomiast pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą są kwalifikowani do jednej z trzech kategorii [6]:

- Polipowatość młodzieńcza niemowląt
- Polipowatość młodzieńcza jelita grubego
- Ogólna postać młodzieńczej polipowatości

Polipowatość młodzieńcza jelita grubego i ogólna postać młodzieńczej polipowatości zostały podzielone umownie na podstawie miejsca występowania polipów.

Szacuje się, że u ponad 20% pacjentów z polipowatością młodzieńczą wykrywane są wady wrodzone w różnych narządach. W przewodzie pokarmowym obserwowane są uchyłki Meckela z przetoką pępkową, malrotacje jelita cienkiego. W układzie moczowo-płciowym rejestrowano przypadki niezstąpionych jąder, jednostronnej nerkowej agenezji, rozszczepienia macicy. Wady wrodzone w obrębie klatki piersiowej to ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, naczyniaki tętniczo-żylny płuc, zwężenie zastawki pnia tętnicy płucnej, tetralogia Fallota, zwężenie aorty, przetrwały przewód tętniczy. Natomiast w obrębie ośrodkowego układu nerwowego stwierdzano makrocefalię, wodogłowie komunikujące, rozszczepienie kręgosłupa. Ponadto notowano również kostniaki, naczyniaki chłonne krezki, dziedziczne teleangiektazje, hiperteloryzm, wrodzoną amniotonię, dodatkowe palce kończyny dolnej oraz ostrą przerywaną porfirię.

Za wystąpienie polipowatości młodzieńczej są odpowiedzialne mutacje w genach *SMAD4* i *BMPRIA* [4, 7, 8].

Gen *BMPRIA* (OMIM *601299; ang. *Bone Morphogenetic Protein Receptor, Type IA*) znajduje się w chromosomie 10, w regionie q22-23. Gen ten składa się z 11 eksonów. Koduje 532 aminokwasowy polipeptyd należący do rodziny białek TGF- β /BMP, będący receptorem typu I o właściwościach kinazy serynowo-treoninowej [9]. Transkrypt genu *BMPRIA* składa się z 3613 nukleotydów [10, 11]. Ulega ekspresji prawie w większości tkanek w tym w mięśniach szkieletowych, w mniejszym stopniu w sercu i łożysku.

Natomiast gen *SMAD4* (OMIM*600993 ang. *mothers against decapentaplegic, drosophila, homolog of, 4*) zlokalizowany w chromosomie 18, w regionie q21.1. Składa się z 11 eksonów. Genomowa sekwencja genu obejmuje 50 tysięcy par zasad a mRNA i składa się z 3197 nukleotydów. Koduje białko o łańcuchu złożonym z 552 aminokwasów. *SMAD4* jest genem supresorowym i uczestniczy w przekazywaniu sygnału na szlaku transformującego czynnika wzrostu β (TGF β) i jego ligandów [9]. *SMAD4* zaliczany, do „common” SMAD, posiada dwie konserwatywne domeny MH1 i MH2 (ang. *Mad Homology domain*). Na końcu aminowym białka SMAD znajduje się domena MH1 o strukturze spinki do włosów, wykazująca aktywność wiążącą DNA. Domena MH2 znajdująca się na końcu karboksylowym białek SMAD. Jest wysoce konserwatywna. Odpowiada za oddziaływanie z białkami uczestniczącymi w translokacji kompleksu do jądra jak i z kofaktorami wiążącymi DNA[12]. Linker Co-SMAD posiada bogaty w leucyne NES (ang. *nuclear export signal*) rozpoznawany przez CMR1. Interakcja *SMAD4* z ufosforylowanymi Co-SMAD maskuje NES, chroniąc *SMAD4* przed rozpoznaniem przez CMR1 i eksportem z jądra. Dopiero defosforylacja receptorowych SMAD oraz oddysocjowanie kompleksu umożliwia eksport *SMAD4*. Import białek SMAD do jądra odbywa się bez udziału czynników transportu jądrowego. Taki niezależny od importy transport opisano również w przypadku składników uczestniczących innych przemianach, na przykład β -kateniny w szlaku w Wnt. Jest to możliwe dzięki bezpośredniemu oddziaływaniu SMAD z nukleoporynami, dzięki interakcji hydrofobowego korytarza (ang. *hydrophobic corridor*)w domenie MH2 z regionem powtórzeń FG nukleoporyn[13].

Ufosforylowane receptorowe SMAD łączy się, z Co-SMAD, czyli *SMAD4*. Utworzony w ten sposób kompleks przechodzi do jądra, gdzie uczestniczy w kontrolowaniu ekspresji bardzo wielu genów jako pozytywny lub negatywny regulator zmian[14, 15]. Aktywacja, jak i represja wymaga uczestnictwa tych samych białek SMAD, a komórkowo specyficzna interakcja z czynnikami będącymi koaktywatorami i korepresorami powoduje właściwą

odpowiedź. Kompleks SMAD4 z R- SMAD wiąże się z DNA przez domenę MH1, rozpoznającą sekwencję palindromową DNA GTCTAGAC. Taka sekwencja wiążąca SMAD (SBE) jest często obserwowana wśród genów, które ulegają ekspresji w wyniku obecności ligandów TGF β /BMP. SBE GTCTAGAC występuje średnio, co 1024 par zasad w genomie albo przypada, co najmniej jedno takie miejsce w regulatorowym regionie każdego średniej wielkości genu [13]. W literaturze opisano trzy mechanizmy regulacji transkrypcji w promotorze lub enhancerze przez SMAD i inne czynniki transkrypcyjne [12]. Pierwszy sposób to wiązanie się aktywnego kompleksu R-SMAD i Co-SMAD z czynnikiem transkrypcyjnym i taki wielcząsteczkowy kompleks łączy się z rozpoznawaną sekwencją DNA. Drugi mechanizm polega na wiązaniu się oddzielnie SMAD i kofaktora z DNA, ale dopiero interakcja tych białek stabilizuje właściwości enhancerowe. Ostatni sposób regulacji odbywa się przez wiązanie niezależnie od siebie SMAD i dodatkowego czynnika do określonego miejsca DNA. Działają one oddzielnie, ale jednak w sposób synergistyczny.

Mutacje w tym genie *SMAD4* u pacjentów z rodzinną polipowatością są obserwowane na poziomie około 20% [7]. Z podobną częstością wykrywane są mutacje w genie *BMPRIA*. W sumie w obu genach wykryto już ponad 120 mutacji prowadzących do rozwoju polipów związanych z zespołem polipowatości młodzieńczej. Wykryte mutacje to przede wszystkim małe zmiany, mutacje punktowe i małe delecje. Dość wysoki odsetek zmian u chorych z polipowatością młodzieńczą stanowią także duże zmiany. Obserwowano duże delecje dotyczące regionu q22-q23 w chromosomie 10. Zmiany te obejmowały dwa sąsiadujące geny *PTEN* i *BMPRIA*. Mutacje w obu genach zaangażowane są rozwój różnych zespołów polipowatości hamartomatycznych. Dotychczas opisane mutacje mają heterogenny charakter poza jedną mutacją, c.1244-1247delAGAC w eksonie 9 genu *SMAD4*. Mutacja znajduje się w gorącym miejscu, w regionie zawierającym cztery dwunukleotydowe powtórzenia AG, gdzie prawdopodobnie dochodzi do wypętlania fragmentu nici DNA, który ulega delecji.

Zauważono pewne korelacje między fenotypem a genotypem u chorych JPS z mutacją w genie *SMAD4* stwierdzono wyższą częstość występowania dużych żołądkowych polipów. Germinalne mutacje w genie *SMAD4* są odpowiedzialne za bardziej agresywny fenotyp młodzieńczej polipowatości jelita, ujawniający się jako malformacje naczyń w obrębie składników podścieliska, kiedy mutacja znajdowała się przed kodonem 423. Zauważono także, że polipy z mutacją w genie *SMAD4* są obserwowane zarówno wyższych jak i niższych odcinkach przewodu pokarmowego, gdy polipy z mutacjami w genie *BMPRIA* ograniczone są do regionu okrężnicy i odbytu. Równoczesna delecja genów *BMPRIA* oraz *PTEN* na początku była przypisywana pacjentom z ciężkim przebiegiem polipowatości

młodzieńczej niemowląt, obecnie delecja regionu 10q22-q23 zawierająca oba geny jest związana z ciężkim lub średnim fenotypem choroby.

ZESPÓŁ PEUTZA I JEGHERSA

Zespół Peutza i Jeghersa (PJS; OMIM 175200) został opisany po raz pierwszy w 1921 roku przez J.L.A. Peutza. W 1949 roku H. Jeghers określił szczegółowo cechy kliniczne tego zespołu. Tak jak pozostałe zespoły polipowatości hamartomatyczne jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. Ta rzadka choroba, gdzie pierwsze objawy pojawiają się już około 12 roku życia charakteryzuje się przede wszystkim występowaniem polipów hamartomatycznych oraz zmianami barwnikowymi skóry. Częstość występowania zespołu Peutza i Jeghersa waha się od 1/29 000 do 1/120 000 nowych urodzeń. Polipy pojawiają się podczas drugiej i trzeciej dekady życia u 80-100% pacjentów. Mogą być zlokalizowane na całej długości przewodu pokarmowego, choć ich częstość występowania jest różna i zależy od odcinka układu pokarmowego. Najczęściej stwierdzane są w jelicie cienkim (96%), następnie okrężnicy i żołądka. Polipy w obrazie histopatologicznym wyglądają jak drzewkowato rozgałęziające się pęczki mięśni gładkich. Rdzeń polipów stanowi tkanka podścieliska i mięśnie gładkie. Polipy okrężnicy mogą przypominać bardziej polipy gruczolakowate, co zwiększa potencjał transformacji nowotworowej. Całość zamiany pokryta jest prawidłowo wyglądającym nabłonkiem. U chorych stwierdzano łagodne polipy, występujące poza przewodem pokarmowym: w nosie, oskrzelach, pęcherzyku żółciowym i pęcherzu moczowym. Występują dużo, a ich wielkość waha się od 1 do 3 centymetrów. Ryzyko pojawienia się nowotworów jelita u chorych z zespołem Peutza i Jeghersa jest nieznacznie większa niż przypadku populacji ogólnej. Należy jednak zauważyć, że polipy hamartomatyczne, zwłaszcza mnogie, mogą być przyczyną wielu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Stanowią przyczynę niedrożności (z powodu wgłobienia) i krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, ze względu na łatwą samoamputację polipów [16, 17]. W literaturze u chorych z zespołem Peutza i Jeghersa były opisywane przypadki nowotworów pozajelitowych. Stwierdzano podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki, sutka, płuc, jajnika i macicy [18]. Drugim charakterystycznym objawem tego zespołu polipowatości hamartomatycznych jest występowanie przebarwień śluzówkowo-skórnych, które pojawiają się już w wieku niemowlęcym, jak i wczesnym dzieciństwie. Ciemno brązowe, czarne bądź niebieskie plamki, wielkości od 1 do 5 milimetrów występują u ponad 90% pacjentów. Mogą rozwijać się wokół ust, nozdrzy, oczu, policzków, na języku i

podniebieniu. Opisywano również przypadki, w których przebarwienia występowały na rękach, stopach, w okolicach pępka, jak i obszarze okołodbytniczym. Przebarwienia mogą blednąć po okresie pokwitania i w czasie dorosłego życia. Zdiagnozowanie polipowatości Peutza i Jeghersa następuje poprzez rozpoznanie objawów klinicznych. Kryteria diagnostyczne przyjęte dla tej choroby w przypadku osób z rodzinnym przebiegiem choroby ograniczają się jedynie do stwierdzenia złogów melaminowych. Natomiast przy braku historii rodzinnej wymagane jest potwierdzenie wystąpienia przynajmniej dwóch polipów hamartomatycznych.

Zespół Peutza i Jeghersa związany jest z występowaniem mutacji w genie *STK11* (OMIM*602216 ang. Serine/Threonine Protein Kinase 11) położonym na krótkim ramieniu chromosomu 19 w regionie 13.3. Gen ten składa się z 10 eksonów, z których 9 koduje białko o właściwościach kinazy serynowo-treoninowej. Ulega on powszechnej ekspresji podczas rozwoju embrionalnego, ale występuje, także w narządach ludzi dorosłych, zwłaszcza w trzustce, wątrobie i mięśniach szkieletowych. Białko STK11 składa się z trzech głównych domen, N-terminalnej, nie katalitycznej domeny, która zawiera dwa sygnały lokalizacji jądrowej; wysoce konserwatywnej domeny kinazowej i domeny regulatorowej znajdującej się na karboksylowym końcu. Domena kinazowa tego 433 aminokwasowego białka zlokalizowana jest pomiędzy 49 a 309 aminokwasem i tam też zlokalizowanych jest najwięcej mutacji prowadzących do PJS. Białko STK11 zawiera kilka miejsc, które ulegają fosforylacji i prenylacji, a także sygnał lokalizacji jądrowej (NLS). W wyniku aktywności kinaz fosforylowane są seryny w pozycji 31 i 325 oraz treonina w pozycji 363. STK11 jest również zdolny do autofosforylacji treoniny w pozycji 185, 189, 336, jak również seryny w pozycji 402. Autofosorylacja STK11 w pozycji Thr189 jest bardzo ważna dla aktywności kinazowej tego białka. Natomiast motyw prenylacyjny Cys⁴³⁰-Lys-Gln-Gln⁴³³ zlokalizowany jest na końcu karboksylowym białka. Utrata funkcji przez białko STK11 pociąga za sobą rozwój różnych wad. Związane jest to z tym, że białko STK11 uczestniczy wielu ważnych procesach komórkowych. U *Xenopus*, homolog genu *STK11*, XEEEX1, zaangażowany jest w proces wczesnego rozwoju embrionalnego. Natomiast myszy pozbawione genu *STK11* umierają około ósmego dnia podczas embriogenezy. W przypadku myszy *STK11*^{+/-} stwierdza się rozwój polipów, które pod względem histopatologicznym są bardzo podobne do tych występujących w zespole PJS. Analiza molekularna potwierdziła, że do rozwoju polipów wystarczy utrata jednego allelu genu *STK11*. Po 45 tygodniu życia >70% myszy *STK11*^{+/-} płci męskiej i 20% myszy *STK11*^{+/-} płci żeńskiej obserwowane są różne pod względem histopatologicznym typy nowotworów wątroby. W komórkach nowotworowych stwierdzono

utratę obu alleli genu *STK11* [19, 20]. Wykazano, że *STK11* kontroluje szlak TGF β tworząc kompleks z białkiem SMAD4 poprzez LIP1. LIP1, tworzy specyficzne pomost pomiędzy tymi dwoma białkami [21]. *STK11* oddziałuje również z białkiem PTEN [22]. Ponadto, kinaza *STK11* uczestniczy w apoptozie zależnej od p53.

Germinalne mutacje genu *STK11* wykrywa się u 60% chorych z dziedziczną postacią tej choroby. W przypadku pacjentów bez historii rodzinnej wykrywalność wynosi około 50% [23]. W genie *STK11* opisano do tej pory 221 jeden mutacji w tym 70 mutacji punktowych. Dużą część tych mutacji stanowią małe delecje (54) i małe insercje (33). Wśród pacjentów z PJS częste są także duże delecje obejmujące poszczególne eksony jak i delecje całego genu [24].

ZESPÓŁ COWDEN

Opisany w 1963 roku przez Lloyda i Dennisa zespół Cowden (OMIM #158350; ang. *Cowden Disease*; CD) jest jeszcze rzadszą chorobą niż zespoły polipowatości hamartomatycznych prezentowane powyżej. Częstość występowania tego zespołu szacuje się 1 na 200000 nowych urodzeń. Cechą charakterystyczną są wielorakie zmiany hamartomatyczne tkanek pochodzących z trzech listków zarodkowych: endodermy, ektodermy i z mezodermy. Oprócz regionu żołądkowo-jelitowego (71% chorych) zmiany te występują na skórze, błonach śluzowych jak i innych organach. Międzynarodowe konsorcjum zajmujące się zespołem Cowden opracowało kryteria diagnostyczne, wśród których można wyróżnić zmiany skórno-śluzówkowe, w tym włókniaki śluzówki jamy ustnej oraz zmiany brodawkowate i hiperkeratotyczne na twarzy i na kończynach [25]. U prawie 99% chorych przed 30 rokiem życia rozwijają zmiany skórno-śluzówkowe. Zmiany hamartomatyczne w obrębie przewodu pokarmowego występują na całej jego długości. Najczęściej jednak zdarzają się w żołądku, okrężnicy i przełyku. W przełyku mają postać glikogenowych zrogowaceń. Zmiany hamartomatyczne w tym zespole to przede wszystkim polipy, tłuszczaki i nerwiaki zwojowe. Polipy w zespole Cowden wyróżniają się obecnością elementów nerwowych, które nie są obserwowane w innych zespołach polipowatości hamartomatycznych. Poza tym w zespole Cowden obserwowane są również wady centralnego układu nerwowego, takie jak makrocefalia (38%), opóźnienie umysłowe, choroba Lhermitte-Dulclos (LDD), nerwiaki zwojowe mózdzku. Oprócz tego zdarzają się wady oczu i tętniczo-żylna wady rozwojowe [26-28]. Wady kości czaszki, kręgosłupa i rąk prezentowane są przez jedną trzecią pacjentów.

W zespole istnieje podwyższone ryzyko rozwoju łagodnych, jak i złośliwych nowotworów tarczycy, płuc, nerki, siatkówki, piersi, macicy i skóry. U 30 do 50% kobiet z zespołem Cowden obserwowany jest nowotwór piersi, przy czym u 25% jest on obustronny. Rak piersi u tych kobiet występuje w bardzo młodym wieku, mniej więcej 10 lat wcześniej w porównaniu z populacją ogólną [26]. Ryzyko rozwoju raka tarczycy jest wyższe o 10% wśród kobiet i mężczyzn z CD w odniesieniu do populacji. Pod względem histopatologicznym najczęściej obserwowanym rakiem tarczycy u chorych z CD jest rak brodawkowaty i pęcherzykowy, występują również pojedyncze przypadki rdzeniastego raka tarczycy [29]. Odpowiedzialny za rozwój zespołu Cowden jest zmapowany w 1997 roku w chromosomie 10 w regionie q23 gen *PTEN* (OMIM*601728; *Phosphatase And Tensin Homolog*; PTEN). Jest to gen supresorowy, który koduje białko złożone z 403 aminokwasów, będące fosfatazą, enzymem odpowiedzialny za usuwanie grupy fosforanowej z cząsteczek. Określenie struktury krystalicznej PTEN ujawniło, że N-terminalna domena fosfatazy ściśle przylega do domeny C2 na końcu karboksylowym. Dwie domeny razem tworzą podstawową jednostkę katalityczną zajmującą prawie całą sekwencję peptydową białka, oprócz małego ogona w N-terminalnej części białka i dłuższego 50 aminokwasowego fragmentu na końcu karboksylowym. Domeny fosfatazy i C2 tworzące rdzeń katalityczny białka i są wystarczające do jego prawidłowego funkcjonowania. Wydaje się, że pozostałe części uczestniczą w regulacji aktywności lub/i interakcji PTEN z innymi cząsteczkami [30]. PTEN ma właściwości defosforylujące zarówno białka, jak i lipidy błony komórkowej. Usuwa grupę fosforanową z pozycji D3 pierścienia izoizopropylowego z 3,4,5 trifosforanu fosfatydyloinozytolu i 3,4- difosforanu fosfatydyloinozytolu, które są produkowane podczas przekazywania sygnałów komórkowych w wyniku aktywności kinazy fosfoinozytolu 3' (PI3K) [31]. PTEN działa jako swoisty wyłącznik szlaku przewodzenia sygnałów na drodze PI3K, a tym samym prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1. Działanie genu *PTEN*, polegające na antagonizowaniu działania kinazy fosfoinozytolu 3', hamuje aktywność wielu onkoprotein wywierających swój wpływ właśnie przez kinazę PI3K. PTEN-PI3K regulują fundamentalne procesy komórkowe związane z mechanizmem transformacji nowotworowej. PTEN uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego poprzez kinazę Akt. Wśród substratów kinazy Akt odgrywających znaczącą rolę w cyklu komórkowym można wyróżnić takie czynniki transkrypcyjne jak *FKHR* (Forkhead transcription factor), *AFX*, *FKHRL1* czy *GSK3*. PTEN kontroluje również podziały komórkowe. W fibroblastach *pten*^{-/-} dochodzi do obniżenia odpowiedzi na stymulację procesu apoptozy w wyniku zwiększonej transkrypcji genów proapoptotycznych tj. *FAS* i *Bim*. Aktywność fosfatazy białkowej PTEN

prowadzi do hamowania kinazy FAK (*focal adhesion kinase*) odpowiedzialnej za adhezję komórkową i zdolność migracji komórek[32]. Białko PTEN odgrywa również ważną rolę w procesie angiogenezy i uczestniczy w kontroli szlaku mTOR. U *D melanogaster* utrata funkcji genu *dpten* powoduje wzrost rozmiaru komórek i organów, podczas gdy nadekspresja *dpten* u drożdży powoduje, że efekt fenotypowy jest odwrotny. W przypadku myszy brak genu *pten* w komórkach neuronalnych powoduje rozwój zespołu cech podobnych do tych, jakie występują w chorobie Lhermitte-Duclos stanowiącej jedną z cech klinicznych zespołu Cowden[33].

Mutacje somatyczne w genie *PTEN* powodują rozwój szeregu różnych typów nowotworów. Obserwowane są u 80% pacjentów z zespołem Cowden. Mutacje genu *PTEN* wykrywane są także w innych zespołach polipowatości hamartomatycznych, między innymi w zespole Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Wykrywalność zmian w genie *PTEN* jest bliska 60%. W komputerowej bazie mutacji w genie *PTEN* opisano 208 mutacji, przeważającą większość stanowiły mutacje typu zmiany sensu i mutacje nonsensowne (87 mutacji) oraz małe delecje i insercje (75 mutacji). U pacjentów z zespołem Cowden mutacje w genie *PTEN* obserwowane są w regionie paromotorowym, natomiast delecje części lub całego genu dotyczą zazwyczaj pacjentów z zespołem Bannayan-Riley-Ruvalcaba

POLIPOWATOŚĆ MIESZANA

Kolejnym zespołem hamartomatyczny jest polipowatość mieszana (ang. *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome*, HMPS). Pierwsze doniesienie dotyczące tego zespołu sięgają roku 1971. Opisano wtedy przypadek 11-letniej dziewczynki z polipami młodzieńczymi i gruczolakami w okrężnicy i w jelicie cienkim. Jednak dopiero w 1987 roku Sarles zaproponował nazwę polipowatość mieszana, opisując przypadek ojca i syna z licznymi, różnego typu polipami okrężnicy. U ojca były to polipy metaplastyczne i gruczolaki, a u syna zdiagnozowano oprócz tego polipy młodzieńcze. Najdokładniej kliniczne cechy zespołu polipowatości mieszanej przedstawiono w kilkupokoleniowej rodzinie, nazwanej SM96.[34, 35]. Spośród ponad 200 członków rodziny 42 osoby wykazywały obecność różnego typu polipów, od gruczolaków cewkowych, gruczolaków brodawkowatych i gruczolaków płaskich po polipy hiperplastyczne, aż do atypowych polipów młodzieńczych. Pod względem histologicznym atypowe polipy młodzieńcze posiadały cechy polipów hiperplastycznych i gruczolaków. Badania kolonoskopowe uwidaczniały zazwyczaj kilkanaście polipów w okrężnicy i odbycie. Średni wiek diagnozowania pacjentów z HMPS w rodzinie SM96 to 40 lat.

Natomiast Cao przedstawił dwie trzypokoleniowe rodziny o bardzo podobnym przebiegu choroby jak w rodzinie SM96. W większości przypadków polipy były zlokalizowane w jelicie grubym. Cao u chorych członków rodzin nie obserwował również żadnych zmian pozajelitowych. Stwierdzono również, że osoby z HMPS wykazują zwiększoną predyspozycję do rozwoju nowotworu jelita grubego.

Gen odpowiedzialny za rozwój polipowatości mieszanej nie został jeszcze zidentyfikowany. W wyniku analizy sprzężeń ustalono region silnie związany z pojawieniem się objawów choroby. Został nazwany CRAC1 i jest zlokalizowany w chromosomie 15 na jego długim ramieniu. U probanta z jednej z rodzin przedstawionych przez Cao zidentyfikowano heterozygotyczną mutację, delecję 11 nukleotydów w eksonie 2 genu *BMPRIA*. Nie wykryto tej mutacji u pozostałych chorych członków rodziny. Polipowatość mieszana jest najmniej poznaną chorobą z zespołów polipowatości hamartomatycznych i wciąż wymaga dalszych badań, które umożliwiłyby szybką i prostą diagnostykę.

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania polipowatości hamartomatycznych

Zespół polipowatości hamartomatycznych	Kryteria diagnostyczne
Polipowatość	<ul style="list-style-type: none"> Liczne polipy młodzieńcze (3-10 polipów) w jelicie grubym i

młodzieńcza	<p>odbytnicy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakakolwiek liczba polipów młodzieńczych u pacjentów z rodzinnym przebiegiem choroby • Polipy młodzieńcze poza okrężnicą (w żołądku albo jelicie cienkim).
Zespół Peutza i Jeghersa	<ul style="list-style-type: none"> • Trzy lub więcej polipów potwierdzonych pod względem histologicznym • Jakakolwiek liczba polipów charakterystycznych dla PJS u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym • Charakterystyczne zmiany barwnikowe skórno-śluzówkowe u pacjentów z obciążonym wywiadem rodzinnym • Jakakolwiek liczba polipów charakterystycznych dla PJS i charakterystyczne zmiany barwnikowe skórno-śluzówkowe
Zespół Cowden	<p>Kryteria symptomatyczne:</p> <p>Zmiany skórno-śluzówkowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • torbiele trichilemmalna • brodawka akralna • zmiany brodawkowate • zmiany na błonie śluzowej <p>Główne kryteria:</p> <p>Nowotwór piersi</p> <p>Rak tarczycy (zwłaszcza pęcherzykowaty)</p> <p>Makrocefalia (czołowo-potyliczny obwód czaszki \geq 97 perycentyle)</p> <p>Zwojak dysplastyczny mózdzku</p> <p>Rak endometrium</p> <p>Pomniejsze kryteria:</p> <p>Inne zmiany tarczycy (np. powiększenie gruczołu tarczycy)</p> <p>Opóźnienie umysłowe (IQ \leq 75)</p> <p>Polipy hamartomatyczne</p> <p>Dysplazja włóknisto-torbielowata sutka</p> <p>Tłuszczaki</p> <p>Włókniaki</p>

	Nowotwory narządów moczowo-płciowych
Zespół mieszanej polipowatości	Nie ma określonych kryteriów diagnostycznych tego zespołu. Rozpoznanie opiera się na występowaniu licznych polipów, różnych pod względem histopatologicznym

OPIEKA NAD CHORYMI Z ZESPOŁAMI HAMARTOMATYCZNYMI.

Zespoły chorobowe związane z polipowatościami hamartomatycznymi są dość heterogenną grupą, zarówno pod względem ilości i lokalizacji polipów, a także pod względem ryzyka wystąpienia nowotworów układu pokarmowego i innych narządów. Mimo, że choroby nie należą do częstych to jednak pozostają groźne dla pacjentów nie tylko z powodu predyspozycji do wystąpienia choroby nowotworowej, ale także z powodu objawów nienowotworowych, do których należą krwawienia, wgłębienia i niedrożności jelit. Każda z polipowatości hamartomatycznych ma narządowo-specyficzną lokalizację występowania objawów i dlatego każda z nich wymaga innej strategii postępowania diagnostycznego. Z tego powodu prawidłowe zakwalifikowanie chorych do określonego zespołu chorobowego jest podstawowym krokiem w kierunku prawidłowej opieki nad osobami obciążonymi tymi predyspozycjami. Zalecenia badań diagnostycznych dla polipowatości hamartomatycznych bazują jednak tylko na opiniach ekspertów. Nie prowadzono badań randomizowanych określających skuteczność programów opieki medycznej w tych chorobach [36]. W zespole Peutza i Jeghersa opieka diagnostyczna obejmuje zagrożone transformacją nowotworową narządy ze zróżnicowaniem pod względem płci. Dla obu płci zalecane jest badanie jelita cienkiego (pasaż jelita cienkiego) od 8 roku życia raz na 2 - 3 lata. Kolonoskopia co 2 - 3 lata od 18 roku życia. Od 24 roku życia badanie USG trzustki raz na 1 - 2 lata. U kobiet badanie piersi od 18 roku życia samokontrola raz w miesiąc, a od 24 roku życia corocznie wykonywanie mammografii. Badanie jajników zaleca się przeprowadzać raz na rok począwszy od urodzenia do 12 roku życia, a następnie od 21. U chorych płci męskiej zalecane jest badanie jąder od urodzenia do 12 roku życia [36, 37]. W polipowatości młodzieńczej opieka nad chorymi skupia się na kontrolowaniu układu pokarmowego. Obserwowano jednak w kilku rodzinach współwystępowanie naczyniakowości krwotocznej w przypadku mutacji w genie *SMAD4*, więc możliwość wystąpienia zaburzeń rozwoju naczyń należy brać pod uwagę. Należy zwracać uwagę na występowanie u chorych krwawień, anemii, bólów brzucha, biegunek lub zmian w kształcie lub kolorze stolca. Występowanie takich objawów jest wskazaniem do dalszych badań obejmujących również kolonoskopię. U chorych bez

dolegliwości badania endoskopowe: gastroduodenoskopie i kolonoskopie rozpoczynać się powinny od 15 roku życia. Jeśli w badaniu endoskopowym zaobserwowano polipy należy je usunąć i w takiej sytuacji badanie oraz usuwanie powtarzać corocznie[36]. Gdy polipów nie obserwuje się badanie może być wykonywane raz na 3 lata. W ciężkich przebiegach choroby kolektomia może być jedynym sposobem leczenia[2]. W polipowatości mieszanej zalecane jest badanie endoskopowe jelita grubego raz do roku, a występujące polipy należy usuwać przez polipektomię[37, 38]. Zespół Cowden niesie ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej w różnych narządach, więc badania profilaktyczne obejmują tarczycę, piersi i endometrium. Nie ma specjalnych rekomendacji dla badania przewodu pokarmowego, jednak niektórzy autorzy zalecają badać okresowo za pomocą kontrastu [2, 36]. Badanie piersi należy rozpocząć od 30 roku życia. Samokontrola powinna być wykonywana raz w miesiącu, a corocznie badanie mammograficzne. Badanie USG tarczycy należy uzupełniać biopsją aspiracyjną cienkoigłową wykrytych guzów[2, 39].

1. Ober, W.B., *Selected items from the history of pathology: Eugen Albrecht, MD (1872-1908): hamartoma and choristoma*. Am J Pathol, 1978. **91**(3): p. 606.
2. Calva, D. and J.R. Howe, *Hamartomatous polyposis syndromes*. Surg Clin North Am, 2008. **88**(4): p. 779-817, vii.
3. Veale, A.M., et al., *Juvenile polyposis coli*. J Med Genet, 1966. **3**(1): p. 5-16.
4. Howe, J.R., et al., *The prevalence of MADH4 and BMPRIA mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations*. J Med Genet, 2004. **41**(7): p. 484-91.
5. Attard, T.M. and R.J. Young, *Diagnosis and management of gastrointestinal polyps: pediatric considerations*. Gastroenterol Nurs, 2006. **29**(1): p. 16-22; quiz 23-4.
6. Merg, A. and J.R. Howe, *Genetic conditions associated with intestinal juvenile polyps*. Am J Med Genet, 2004. **129C**(1): p. 44-55.
7. Houlston, R., et al., *Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases*. Hum Mol Genet, 1998. **7**(12): p. 1907-12.
8. Zhou, X.P., et al., *Germline mutations in BMPRIA/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes*. Am J Hum Genet, 2001. **69**(4): p. 704-11.
9. Elliott, R.L. and G.C. Blobe, *Role of transforming growth factor Beta in human cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 2078-93.

10. Ide, H., et al., *Assignment of the BMPRIA and BMPR1B genes to human chromosome 10q22.3 and 4q23-->q24 by in situ hybridization and radiation hybrid mapping*. Cytogenet Cell Genet, 1998. **81**(3-4): p. 285-6.
11. Astrom, A.K., et al., *Chromosomal localization of three human genes encoding bone morphogenetic protein receptors*. Mamm Genome, 1999. **10**(3): p. 299-302.
12. Whitman, M., *Smads and early developmental signaling by the TGFbeta superfamily*. Genes Dev, 1998. **12**(16): p. 2445-62.
13. Massague, J. and D. Wotton, *Transcriptional control by the TGF-beta/Smad signaling system*. Embo J, 2000. **19**(8): p. 1745-54.
14. He, X.C., et al., *BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt-beta-catenin signaling*. Nat Genet, 2004. **36**(10): p. 1117-21.
15. Winkler, D.G., et al., *Sclerostin inhibition of Wnt-3a-induced C3H10T1/2 cell differentiation is Indirect and mediated by BMP proteins*. J Biol Chem, 2004.
16. Homan, M., Z. Dolenc Strazar, and R. Orel, *Peutz-Jeghers syndrome. A case report*. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat, 2005. **14**(1): p. 26-9.
17. Mehenni, H., et al., *Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome*. Dig Dis Sci, 2007. **52**(8): p. 1924-33.
18. Kilic-Okman, T., et al., *Breast cancer, ovarian gonadoblastoma and cervical cancer in a patient with Peutz-Jeghers Syndrome*. Arch Gynecol Obstet, 2008.
19. Miyoshi, H., et al., *Gastrointestinal hamartomatous polyposis in Lkb1 heterozygous knockout mice*. Cancer Res, 2002. **62**(8): p. 2261-6.
20. Nakau, M., et al., *Hepatocellular carcinoma caused by loss of heterozygosity in Lkb1 gene knockout mice*. Cancer Res, 2002. **62**(16): p. 4549-53.
21. Smith, D.P., et al., *LIP1, a cytoplasmic protein functionally linked to the Peutz-Jeghers syndrome kinase LKB1*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(25): p. 2869-77.
22. Mehenni, H., et al., *LKB1 interacts with and phosphorylates PTEN: a functional link between two proteins involved in cancer predisposing syndromes*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(15): p. 2209-19.
23. Ylikorkala, A., et al., *Mutations and impaired function of LKB1 in familial and non-familial Peutz-Jeghers syndrome and a sporadic testicular cancer*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(1): p. 45-51.
24. Volikos, E., et al., *LKB1 exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz-Jeghers syndrome*. J Med Genet, 2006. **43**(5): p. e18.
25. Eng, C., *Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria*. J Med Genet, 2000. **37**(11): p. 828-30.

26. Celebi, J.T., et al., *Phenotypic findings of Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN*. J Med Genet, 1999. **36**(5): p. 360-4.
27. Gicquel, J.J., et al., *Retinal angioma in a patient with Cowden disease*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(3): p. 400-2.
28. Turnbull, M.M., et al., *Arteriovenous malformations in Cowden syndrome*. J Med Genet, 2005. **42**(8): p. e50.
29. Eng, C., *Cowden Syndrome*. Journal of Genetic Counseling, 1997. **6**(2): p. 181-192.
30. Leslie, N.R. and C.P. Downes, *PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it*. Biochem J, 2004. **382**(Pt 1): p. 1-11.
31. Sansal, I. and W.R. Sellers, *The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2954-63.
32. Lu, Y., et al., *The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anoikis in breast cancer cells*. Oncogene, 1999. **18**(50): p. 7034-45.
33. Backman, S., V. Stambolic, and T. Mak, *PTEN function in mammalian cell size regulation*. Curr Opin Neurobiol, 2002. **12**(5): p. 516-22.
34. Cao, X., et al., *Mapping of hereditary mixed polyposis syndrome (HMPS) to chromosome 10q23 by genomewide high-density single nucleotide polymorphism (SNP) scan and identification of BMPRIA loss of function*. J Med Genet, 2006. **43**(3): p. e13.
35. Jaeger, E.E., et al., *An ancestral Ashkenazi haplotype at the HMPS/CRAC1 locus on 15q13-q14 is associated with hereditary mixed polyposis syndrome*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): p. 1261-7.
36. Zbuk, K.M. and C. Eng, *Hamartomatous polyposis syndromes*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007. **4**(9): p. 492-502.
37. Estrada, R. and H.J. Spjut, *Hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome. A light-, histochemical, and electron-microscopic study*. Am J Surg Pathol, 1983. **7**(8): p. 747-54.
38. Sarles, J.C., et al., *Mixed familial polyposis syndromes*. Int J Colorectal Dis, 1987. **2**(2): p. 96-9.
39. Walton, B.J., et al., *Cowden's disease: a further indication for prophylactic mastectomy*. Surgery, 1986. **99**(1): p. 82-6.