

# Zespół MSH6

Gen *MSH6* uczestniczy w procesie naprawy DNA, zwanym „methyl directed mismatch repair”, wspólnie z genami *MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *PMS1* i *PMS2*. Mutacje w genach *MSH2* i *MLH1* niemal zawsze prowadzą do obrazu klinicznego charakterystycznego dla zespołu Lyncha (HNPCC) (1, 2). Obraz kliniczny nowotworów w rodzinach z konstytucyjną mutacją w genie *MSH6* w większości przypadków jest jedynie zbliżony do HNPCC i nie spełnia kryteriów rodowodowo-klinicznych takich jak kryteria amsterdamskie (3, 4).

Dotychczas opisano w piśmiennictwie ponad 200 rodzin z konstytucyjną mutacją w genie *MSH6* ([www.med.mun.ca/MMRvariants](http://www.med.mun.ca/MMRvariants)). Wśród nosicieli mutacji w genie *MSH6* stwierdzono:

1. zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego (~70% dla mężczyzn i ~30% dla kobiet), trzonu macicy (~70%) oraz raka jajnika, górnych dróg moczowych, żołądka i piersi (<10%)
2. późniejszy aniżeli w HNPCC wiek diagnozowania raków np. średni wiek rozpoznawania raka jelita grubego wynosi ~56, raka trzonu macicy ~54 lat, a raka jajnika 49 lat
3. częstsza lewostronna lokalizacja raków jelita grubego (5, 6)

Częstość występowania mutacji konstytucyjnych w genie *MSH6* szacuje się na 5-10% w rodzinach spełniających kryteria amsterdamskie (4,6).

Ze względu na niewystarczająco precyzyjnie określoną częstość mutacji w genie *MSH6* w różnych grupach rodzin na razie przyjmujemy schemat diagnostyczny wykrywania mutacji w genie *MSH6*, który obejmuje:

1. selekcję rodzin, w których rodowodowo stwierdzono agregację raków jelita grubego, trzonu macicy, jajnika, dróg moczowych i/lub żołądka, piersi
2. badanie IHC na występowanie homogennej utraty ekspresji białka *MSH6* w rakach jelita grubego i trzonu macicy
3. w przypadku utraty ekspresji – DHPLC/sekwencjonowanie genu *MSH6*

Około 30 z opisanych w piśmiennictwie mutacji w genie *MSH6* wykazuje charakter powtarzalny tj. stwierdzono je w więcej niż jednej rodzinie. Nie opisano dotychczas mutacji germinalnych „de novo” w genie *MSH6*. Można przypuszczać, że w najbliższej przyszłości zostaną opracowane testy umożliwiające szybkie, proste i tanie wykrywanie mutacji wykazujących „founder effect” charakterystyczny dla danej grupy etnicznej.

## Schemat badań kontrolnych

Jak dotąd nie opracowano zasad postępowania w rodzinach z mutacjami w genie *MSH6*, które byłyby zweryfikowane na podstawie wyników prospektywnej analizy prowadzonych rodzin.

W naszym Ośrodku przyjęliśmy następujące zasady badań kontrolnych:

- jelito grube - kolonoskopia począwszy od wieku o 15 lat młodszego od najmłodszego wieku rozpoznania raków jelita grubego wśród krewnych, raz na 2-3 lata
- trzon macicy - USG dopochwowe raz na rok począwszy od wieku o 15 lat młodszego od najmłodszego wieku rozpoznania raka trzonu macicy wśród krewnych
- kontrola pozostałych narządów w zależności od spektrum nowotworów w rodzinie

## Leczenie

W związku z opisywanymi w piśmiennictwie przypadkami synchronicznych i metachronicznych raków oraz znacznie zwiększonym ryzykiem raka trzonu macicy powyżej 50 roku życia u nosi-

cieli mutacji w genie *MSH6* (5,6), wydaje się celowe rozważenie zasad leczenia chirurgicznego takich jak w zespole Lyncha tj. w leczeniu raków jelita grubego – kolektomia z zespoleniem ileorektalnym poszerzona u kobiet w okresie pomenopauzalnym o profilaktyczne usunięcie macicy i przydatków.

#### **Piśmiennictwo**

1. Abel-Rahman WM, Mecklin JP, Peltomaki P. The genetics of HNPCC: application to diagnosis and screening. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006, 58: 208-20.
2. Robinson KL, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Peltomaki P, Kolodner RD, Nilbert M, Lindblom A. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99: 291-9.
3. Wagner A, Hendriks Y, Meijers-Heijboer EJ, de Leeuw WJF, Morreau H, Hofstra R, Tops C, Bik E, Bröcker-Vriends AHJT, van der Meer C, Lindhout D, Vasen HFA, Breuning MH, Cornelisse CJ, van Krimpen C, Niermeijer MF, Zwiderman AH, Wijnen J, Fodde R, Atypical HNPCC owing to *MSH6* germline mutations: analysis of a large Dutch pedigree. *J Med Genet* 2001, 38: 318-322.
4. Roncari B, Pedroni M, Maffei S, Di Gregorio C, Ponti G, Scarselli A, Losi L, Benatti P, Roncucci L, De Gaetani C, Camellini L, Lucci-Cordisco E, Tricarico R, Genuardi M, Ponz de Leon M. Frequency of constitutional *MSH6* mutations in a consecutive series of families with the clinical suspicion of HNPCC. *Clin Genet* 2007, 72: 230-237.
5. Hendriks YMC, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Moller P, Genuardi M, van Houwelingen H, Tops C, van Puijenbroek M, Verkuijlen P, Kenter G, van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JTH, Brocker-Vriends A, Vasen H. Cancer Risk in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Due to *MSH6* Mutations: Impact on Counseling and Surveillance. *Gastroenterology* 2004, 127: 17-25.
6. Berends MJW, Wu Y, Sijmons RH, Mensink RGJ, van der Sluis T, Hordijk-Hos JM, deVries EGE, Hollema H, Karrenbeld A, Buys ChHCM, van der Zee AGJ, Hofstra RMW, Kleibeuker JH. Molecular and clinical characteristics of *MSH6* variants: an analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Hum Genet* 2002, 70: 26-37.