



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

**I Katedra Chirurgii
Wydział Wojskowo-Lekarski**

Lek. Piotr Zelga

**Badanie polimorfizmów genów naprawy DNA systemu
naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u
pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
pod kierownictwem**

prof. dr hab. n. med. Adama Dzikiego

RECENZENCI:

prof. dr hab. n. med. Marek Szczepkowski

dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz

Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2017

Streszczenie pracy doktorskiej

Rak jelita grubego (RJG) jest drugim najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce. W ciągu ostatnich kilku lat, coraz więcej dowodów wskazuje na to, że RJG należy do heterogenicznej grupy nowotworów, których powstanie i dalszy rozwój warunkuje wpływ różnych czynników molekularnych i genetycznych. Szczególnie jest to widoczne w sporadycznym raku jelita grubego. Wykazano również, że na ryzyko wystąpienia RJG wpływa dziedziczenie wariantów genetycznych znanych jako polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP), zwłaszcza, jeśli są one obecne w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA.

Przedmiotem badań zawartych w pracy doktorskiej jest rola dwóch wybranych SNP w genach odpowiedzialnych za system naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (MMR), tj. Gly39Glu (116G>A) (rs1042821) genu MSH6 i IVS1-1121C>T (rs63750451) genu PMS2 na rozwój sporadycznego RJG. Jest to dotychczas największe badanie analizujące polimorfizmy genów MMR i ich związek z rozwojem raka jelita grubego w populacji polskiej. Wstępne badanie dotyczące polimorfizmu Gly39Glu (116G>A) (rs1042821) genu MSH6 przeprowadzonego na 128 pacjentach z RJG i grupy kontrolnej, wykazało, że wariant G/A glu39Gly (c.116G>A) częściej występował u pacjentów z rakiem jelita grubego (OR 1,65 95% CI: 1,01-2,69 p = 0,44). Ponadto, genotyp G/A i allel A znacząco rzadziej występowały w stadium III-IV wg TNM niż w I (OR 0,3409 95% CI 0,124-0,939 p = 0,0375 i OR 0,4462 95% CI 0,201-0,991 p = 0,044). Drugie badanie obejmujące oba polimorfizmy, przeprowadzone na 200 pacjentach z RJG i w grupie kontrolnej, także wskazało, że wariant G/A i allel A

116G>A MSH6 były znacznie bardziej rozpowszechnione w grupie pacjentów z RJG. Co więcej, znacząco częściej występowały one u pacjentów powyżej 60 roku życia i płci żeńskiej. W przypadku polimorfizmu IVS1-1121C>T nie zaobserwowano związku z występowaniem RJG. Jednakże, homozygotyczność allele typu dzikiego była bardziej rozpowszechniona w grupie chorych z RJG, jeśli występowała wraz z wariantem G/A polimorfizmu Gly39Glu (116G>A) (rs1042821) genu MSH6 (OR = 1,78 95% CI: 1,07–2,98 p = 0,029). Ponadto heterozygotyczność allele A w genie MSH6 i homozygotyczność allele C (typu dzikiego) w genie PMS2 były znacznie bardziej rozpowszechnione w proksymalnej części okrężnicy u pacjentów z RJG. Większość z tych cech jest typowa dla guzów prezentujących fenotyp wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). Nie potwierdzono jednak wcześniejszej obserwacji pomiędzy częstością występowania genotypów a stopniem zaawansowania klinicznego.

Wyniki wskazują, że polimorfizmy w badanych genach są związane z rozwojem raka jelita grubego, prawdopodobnie poprzez wpływanie na stan MSI i zasadne jest ich włączenie do panelu genetycznych badań przesiewowych.

Piotr Zelig

Doktorant

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Ogólnej
i Kolorektalnej UM w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Adam Dziński
Promotor Pracy