

Biallelic germline nonsense variant of *MLH3* underlies polyposis predisposition

Alisa Olkinuora^{1,*}, Taina T. Nieminen^{1,2,*}, Emma Mårtensson^{3,4}, Anna Rohlin^{4,5},
Ari Ristimäki^{6,7}, Laura Koskenvuo⁸, Anna Lepistö⁸, SWEN Study Group⁹,
Samuel Gebre-Medhin^{10,11}, Margareta Nordling^{4,5}, Päivi Peltomäki¹

Genet Med, julkaistu verkossa 21.12.2018

MLH3-geenin molempien alleelien viallisuus altistaa perinnölliselle polyypitauti- ja syöpäoireyhtymälle

Paksusuolen adenomatoottista polyypitautia sairastavista potilaista koostuvan aineiston eksomisekvensointi paljasti *MLH3*-geenin kaksialleelisen (homotsygoottisen) ituratumutaation uuden polyypitauti- ja syöpäoireyhtymän alttiustekijäksi. *MLH3* on DNA:n pariutumisvirheitä korjaava geeni, joka tunnistettiin jo 20 vuotta sitten mutta jonka merkitys syövän alttiuseen on jäänyt epäselväksi. Saman geeniperheen muut jäsenet ovat vallitsevasti periytyvän Lynchin oireyhtymän alttiuseenejä.

Uusi tutkimus osoittaa, että *MLH3*-geenin vikaan liittyvä oireyhtymä eroaa paitsi periytymistavaltaan, myös molekyyli- ja kliinisiltä piirteiltään Lynchin oireyhtymästä. Uuteen oireyhtymään liittyvä polyypitautitaipumus voi olla samansuuruinen kuin yleisimmän tunnetun, *APC*-geenin ituratumutaatioista johtuvan polyypitautin. Kasvainten mikrosatelliittitojaksot ovat stabiileita erotuksena Lynchin oireyhtymälle ominaisesta mikrosatelliitti-instabiiliudesta, ja alleelien kopiolumuutokset viittaavat kromosomaaliseen instabiiliuteen, mikä muistuttaa sporadisia kasvaimia.

Tyypillisesti alttius paksusuolen tiheään polyypitautiin (yli 100 polyypia) johtuu *APC*-geenin heterotsygoottisista mutaatioista. Useita muitakin mutatoituessaan lievempää polyypitautia aiheuttavia geenejä tunnetaan (*MUTYH*, *NTHL1*, *POLE*, *POLD1*). Kuitenkin jopa 80 %:n polyypitautitapauksista aiheuttajaa ei tunneta. Uusien alttiuseenien löytyminen onkin erittäin tärkeää, jotta mutaationkantajat voidaan ohjata asianmukaiseen syövän ehkäisyyn ja hoitoon.

Tutkitussa suomalaisessa 40 henkilön aineistossa *MLH3*-mutaatio esiintyi homotsygoottisena kolmella polyypitautipotilaalla. Sama

mutaatio löytyi homotsygoottisena yhdeltä polyypitautia ja kolorektaalisyöpää sairastavalta henkilöltä ruotsalaisesta aineistosta. Yhteinen tautihaplotyyppi osoitti, että kyse on kauan sitten syntyneestä suomalaisesta perustajamutaatiosta. Homotsygoottisten mutaationkantajien vanhemmilla ei ollut polyypitautia, mikä sopii peittyvään periytymiseen. Kuitenkin kahdella heterotsygoottisella mutaationkantajalla oli syöpä, ja etenkin rintasyöpää esiintyi perheissä usein. Mutaatiota ei löydetty muista testatuista, polyypitautiin liittymättömistä paksusuolikasvaintilaiden kohorteista.

Jatkotutkimuksissa on tarpeen selvittää *MLH3*-geenin virheiden yleisyys polyypitautiaineistoissa maailmanlaajuisesti sekä määrittää taudin kasvainkirjo. *MLH3*-geenillä on DNA:n korjauksen ohella monia muita tehtäviä, joiden tarkastelu on aiheellinen syöpämekanismien tarkentamiseksi. ■

¹Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Medicum, Helsingin yliopisto; ²Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, USA; ³Department of Clinical Genetics and Pathology, Region Skåne, Lund, Sweden; ⁴Department of Pathology and Genetics, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden; ⁵Department of Clinical Pathology and Genetics, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; ⁶Genomibiologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto; ⁷Patologian osasto, HUSLAB, Helsingin seudun yliopistollinen keskussairaala ja Helsingin yliopisto; ⁸Vatsaelinkirurgia, Vatsakeskus, Helsingin seudun yliopistollinen keskussairaala; ⁹Swedish Extended Genetic Analysis of Colorectal Neoplasia⁸; ¹⁰Division of Clinical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Lund University, Sweden; ¹¹Department of Clinical Genetics and Pathology, Office for Medical Services, Division of Laboratory Medicine, Lund, Sweden

*samanarvoinen osuus

⁸Tutkimukseen osallistuneet SWEN:n tutkijat: Gustav Silander, Ekaterina Kuchinskaya, Christos Aravidis, Theofanis Zagaras, Mef Nilbert ja Åke Borg