

© М. Р. Лозинська, Л. Б. Чорна, Ю. С. Лозинський\*, А. Плавські\*\*,

УДК 616.345-056.7-07:616-006.5-031.81:575.224.2

**М. Р. Лозинська, Л. Б. Чорна, Ю. С. Лозинський\*, А. Плавські\*\*, Г. В. Макух**

## **АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ І ЗНАЧЕННЯ ІНШИХ СПАДКОВИХ ЧИННИКІВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ ТА ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТОВСТОЇ КИШКИ**

**ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)**

**\*Національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)**

**\*Інститут Генетики людини Польської Академії Наук (м. Познань)**

Робота виконана згідно з планом НДР «Генетичні підходи до ранньої діагностики та прогнозування виникнення новоутворень при спадкових захворюваннях товстої кишки», № держ. реєстрації 0106U003552.

**Вступ.** Концептуальну основу предиктивної медицини складають уявлення про генетичний поліморфізм. На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін і знижують життєздатність, генетичний поліморфізм проявляється у фенотипі менш чітко. Разом з тим, він не завжди є нейтральним. Виявилось, що багато алельних варіантів генів зумовлюють підвищення ризику розвитку цілої низки захворювань, в тому числі пухлинних, генетична схильність до виникнення яких складається з сумарного ефекту багатьох одонуклеотидних замін в генах, залучених у різні молекулярні шляхи канцерогенезу. До їх числа відносять гени ферментів фолатного циклу [1]. Важливе значення у прогнозуванні перебігу раку товстої кишки (РТК) є дослідження поліморфних варіантів генів фолатного обміну, певна спадкова послідовність яких може модулювати дію фолатів при їх низькому споживанні. Ключовим регуляторним ферментом у метаболізмі фолатів, поживних речовин, що знижують ризик виникнення РТК, є метилентетрагідрофолат редуктаза (MTHFR). Роль варіанту *MTHFR* 677C→T для визначення ризику пухлин товстої кишки різної локалізації згідно літературних даних є поки що суперечливим: у одних роботах підтверджено обернену асоціацію між мутантним генотипом 677TT і РТК, у інших – це твердження заперечується [4, 11]. Актуальним залишається питання ролі спадкової компоненти у колоректальному канцерогенезі. Поліморфізм в межах генів, що залучені в розвиток запальних захворювань товстої кишки (ЗЗТК) – хвороби Крона (ХК) і неспецифічного виразкового коліту (НВК), широко освітлюються в асоціації зі схильністю до розвитку новоутворень, в тому числі й РТК. За даними літератури 40% пацієнтів з ХК, мешканців Північної Європи, є гетерозиготними носіями хоча б одного з трьох найчастіших поліморфізмів (*Arg702Trp*, *Gly908Arg*, *Leu3020insC*) гена активатора каспаз

*CARD15/NOD2* (у контрольній групі – 7-12%), а в гомозиготному стані – 3-15%. Варіант гена *Pro268Ser CARD15/NOD2* також асоційований з ХК, однак лише в поєднанні з 3-ма основними поліморфізмами і впливає на рівновагу трьох основних алелів і його частота у хворих істотно не відрізняється від контрольної групи, якщо проводити тестування окремо лише за цим варіантом гена [6]. Відомо, що носії поліморфізму *Leu3020insC* гена *CARD15/NOD2* мають на 30% вищий ризик виникнення РТК, раку легень, яєчників, молочної залози, ніж носії алелів дикого типу [7, 10].

**Метою роботи** було вивчити роль поліморфних варіантів гена *MTHFR* при спорадичній і сімейній формах РТК та найчастіших поліморфізмів гена *CARD15/NOD2* у пацієнтів із ЗЗТК асоційованими з РТК, або ж пов'язаними з «позитивним» сімейним анамнезом за онкологічними захворюваннями.

**Об'єкт і методи дослідження.** Протягом 2010-2012 років було проведено клінічне обстеження, генеалогічний аналіз та молекулярно-генетичне дослідження зразків ДНК хворих на РТК та ЗЗТК. Пацієнти були мешканцями Львівської, Тернопільської, Івано-Франківської, Волинської та Закарпатської областей. Діагноз був підтверджений за допомогою загально-клінічного, ендоскопічного, променевого та лабораторного методів дослідження. Виконано генотипування поліморфного локусу *S677T* гена *MTHFR* у 67 хворих на РТК (чоловіків було 37, жінок – 30 віком від 28 до 84 років) та у 130 осіб контрольної групи (чоловіків було 70, жінок – 60 віком від 24 до 65 років). Перед забором крові для молекулярно-генетичних досліджень від кожного пацієнта було отримано інформовану згоду на виконання цього аналізу. Виділення ДНК з периферійної крові лейкоцитів крові проводили з використанням методу висолювання. Виконували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик». Аналіз продуктів ПЛР проводили шляхом електрофорезу у 2,5%-ому агарозному гелі та сканували на УФ-трансілюмінаторі. Дослідження поліморфного локусу *S677T* гена *MTHFR* виконували

за допомогою методу визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) [2].

ДНК-діагностику було виконано 48 пацієнтам із ЗЗТК, з яких хворобу Крона (ХК) було підтверджено у 29 осіб (у 15 чоловіків і 14 жінок), а неспецифічний виразковий коліт (НВК) – у 19 осіб (у 9 чоловіків і 10 жінок). Фрагменти ДНК гена *CARD15/NOD2*, що містить с. 802С>Т(Р268S), с. 2104(С>Т) (R702W), с. 2722G>С(G908R), ампліфікували шляхом ПЛР для виконання рестрикційного аналізу. Дослідження інсерції 1007fsins (с. 3020insC) проводили із застосуванням аналізу ПЛР і конформаційного поліморфізму однострочної ДНК (SSCP). Ампліфіковані фрагменти гена *CARD15/NOD2*, піддавались рестрикційному аналізу з використанням відповідних ендонуклеаз. Продукти рестрикції досліджувалися на агарозному гелі.

Частоти розподілу генотипів і алелів досліджуваної однострочної заміни гена у групі хворих на РТК порівнювали з такими ж у контрольній групі. Значимість різниці оцінювали з допомогою критерію  $\chi^2$ . Статистично істотною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вивчено розподіл генотипів поліморфного локуса *C677T* гена *MTHFR* у 67 пацієнтів із РТК і в осіб контрольної групи. Результати дослідження наведено в табл. 1.

На основі проведених досліджень та статистичних розрахунків (табл. 1) не було виявлено статистично істотної різниці за частотою мутантного генотипу 677ТТ у хворих на РТК порівняно з контрольною групою. Згідно з літературними повідомленнями у пацієнтів із проксимальною локалізацією пухлини частота генотипу 677ТТ є нижчою, ніж при дистальній формі ураження. В якості границі між проксимальною і дистальною частинами товстої кишки прийнято вважати селезінковий згин, що, в принципі, відповідає басейнам кровопостачання. Виходячи з цього розрізняли правосторонню (проксимальну) і лівосторонню (дистальну) локалізацію колоректальних неоплазій. Показано, що особи гомозиготні за Т-алелем мають достовірно нижчий ризик виникнення раку проксимальної локалізації порівняно з гетерозиготними носіями генотипу та дикого типу (677СС), можливо в зв'язку з різними механізмами виникнення пухлин залежно від їх розміщення [12]. Доведено, що епігенетичні механізми «мовчання» генів, зумовлені гіперметилуванням, відіграють неоднакову роль у проксимальному чи дистальному канцерогенезі [3]. У досліджуваній групі хворих на РТК мутантний генотип 677ТТ було виявлено лише при дистальній формі ураження. У пацієнтів із проксимальним розміщенням пухлини переважав 677СС генотип. Так як при спадкових формах раку приблизно у 70% хворих первинну пухлину виявляють у

проксимальних відділах товстої кишки, а при спорадичному РТК – переважно у прямій кишці, ми провели порівняння частоти різних генотипів гена *MTHFR* у 33 пацієнтів із «позитивним» сімейним анамнезом, в тому числі зі спадковим поліпозом і раком, та у 34 зі спорадичними новоутвореннями. Результати дослідження наведено в табл. 2.

На основі проведених розрахунків можемо стверджувати про достовірно вищу частоту генотипу 677СТ у хворих на спорадичний РТК порівняно з пацієнтами, що мають «позитивний» сімейний анамнез за РТК. Статистичних відмінностей за частотою генотипу 677ТТ між цими групами не встановлено. У 5 хворих, носіїв мутації гена *APC*, у яких РТК розвинувся на основі сімейного аденоматозного поліпозу, було підтверджено генотип 677СС. Відомо, що при спадковій формі раку спостерігають виникнення пухлин у більш молодому віці і агресивніший перебіг захворювання порівняно зі спорадичним РТК. Згідно з літературними даними у пацієнтів із генотипом 677ТТ відмічено краще виживання та сильнішу відповідь на хіміотерапію фторурацилом [5, 8]. Не виключено, що поліморфні варіанти гена *MTHFR* можуть бути генами-модифікаторами клінічного перебігу моногенної і мультифакторної патології людини, які через регуляцію обміну фолієвої кислоти забезпечують процеси метилування ДНК і підтримку балансу метіонін – гомоцистеїну у крові.

Таблиця 1

**Розподіл генотипів поліморфного локуса *C677T* гена *MTHFR* у пацієнтів із раком товстої кишки та в осіб контрольної групи**

Генотип	Контрольна група (n = 130)		Хворі на РТК (n1 = 67)		P	OR (ДІ – 95%)
	n	%	n1	%		
677СС	70	53,8	33	49,3	0,551	1,20(0,67-2,19)
677СТ	52	40,0	30	44,8	0,544	0,82(0,45-1,49)
677ТТ	8	6,2	4	6,0	1,000	1,03(0,30-3,56)

Таблиця 2

**Співвідношення різних генотипів поліморфного локуса *C677T* гена *MTHFR* у хворих зі спорадичним раком товстої кишки та у пацієнтів із «позитивним» сімейним анамнезом за цим захворюванням**

Генотип	Пацієнти із «позитивним» сімейним анамнезом за РТК (n1 = 33)		Пацієнти зі спорадичним РТК (n2 = 34)		p
	n1	%	n2	%	
677СС	22	66,7	11	32,4	0.007*
677СТ	9	27,3	21	61,8	0.007*
677ТТ	2	6,1	2	5,9	1.000

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

**Зв'язок найчастіших поліморфізмів гена *CARD15/NOD2* з «позитивним» сімейним анамнезом за онкопатологією у пробандів із хворобою Крона і неспецифічним виразковим колітом**

ЗЗТК	Пробанди, що мають «позитивний» сімейний анамнез за онкопатологією і є носіями варіанту/варіантів поліморфізмів гена		p
	n	q	
ХК (n1 = 29)	12	0,41	< 0,001
НБК (n2 = 19)	4	0,21	

Примітка: q – частота виявлення досліджуваної ознаки.

З літературних джерел відомо про наявність різниці за частотою Т-алелю у різних етнічних/расових групах: в етнічних групах з нижчою частотою Т-алелю РТК діагностувався на більш пізніх стадіях і пацієнти мали нижчий рівень виживання порівняно з іншим населенням [5]. Нами проведено вивчення частоти Т-алелю в осіб контрольної та дослідної груп. Встановлено, що при РТК частота Т-алелю становить 0,26, і практично не відрізняється від частоти цього мутантного алелю у осіб контрольної групи західних областей України (0,28) та країн центральної та північної Європи [9].

Високий ризик виникнення раку при ЗЗТК, стимулює пошук генетичних маркерів, які дозволяють прогнозувати схильність до виникнення цих захворювань та онкологічних ускладнень, що супроводжують їх. Одним із основних генетичних чинників, що визначають ЗЗТК, є три найчастіші поліморфні варіанти (*Arg702Trp*, *Gly908Arg*, *Leu3020insC*) гена *CARD15/NOD2*, які є незалежно пов'язаними з підвищеною схильністю до виникнення ХК [6]. Нами досліджено поліморфізми гена *CARD15/NOD2 Arg702Trp*, *Gly908Arg*, *Leu3020insC* і *Pro268Ser* у пацієнтів із ЗЗТК. Три найчастіші поліморфізми гена у гетерозиготному стані було виявлено у 12(41,4%) пацієнтів із ХК, а у гомозиготному стані – у 2(7%) хворих. У 10 (35%) осіб виявили носійство одночасно двох поліморфних варіантів гена, один з яких у всіх випадках був варіант *Pro268Ser*. Гомозиготний стан по варіанту *Leu3020insC* гена *CARD15/NOD2* було встановлено у 2(7%) хворих із ранньою

маніфестацією захворювання: один з пацієнтів мав «позитивний» сімейний анамнез за ХК, інший – за РТК. Відомо, що носії поліморфізму *Leu3020insC* гена *CARD15/NOD2* мають вищий ризик виникнення онкологічних захворювань, ніж носії алелів дикого типу [7, 10]. Із 3(10,3%) пацієнтів із ХК асоційованою з РТК, яким дослідили поліморфізми гена *CARD15/NOD2*, двоє хворих були носіями поліморфних варіантів гена, один з яких мав родича I ступеня спорідненості з ХК і родичів із РТК. Десять осіб (35%) із ХК, що були носіями хоча б одного з досліджених варіантів гена, мали родичів I ступеня спорідненості, хворих на різні онкологічні захворювання, з них 2(7%) – на РТК, а 3 (10%) осіб мали родичів II ступеня спорідненості, хворих на РТК. Результати вивчення зв'язку «позитивного» сімейного анамнезу за онкологічними захворюваннями у пробандів із ХК і наявністю варіанту/варіантів гена *CARD15/NOD2*, порівняно з НБК, наведено в **табл. 3**.

На основі проведених статистичних розрахунків встановлено, що пацієнти з ХК, що мали родичів I і II ступенів спорідненості з онкологічними захворюваннями, особливо з РТК, який було підтверджено у 5(41,6%) осіб, достовірно частіше були носіями варіанту/варіантів поліморфізмів гена *CARD/NOD2*, порівняно з пацієнтами з НБК.

#### Висновки.

1. Встановлено, що частота мутантного Т-алелю гена *MTHFR* не відрізняється у хворих на РТК, мешканців західних областей України, порівняно з контрольною групою.

2. Підтверджено достовірно вищу частоту генотипу 677СТ гена *MTHFR* у хворих на спорадичний РТК порівняно з пацієнтами, що мають «позитивний» сімейний анамнез за цим захворюванням.

3. Пацієнти з ХК, що мали «позитивний» сімейний анамнез за онкологічними захворюваннями, особливо РТК, достовірно частіше були носіями варіанту/варіантів поліморфізмів гена *CARD/NOD2*, порівняно з пацієнтами з НБК.

**Перспективи подальших досліджень.** Відомо, що підвищена схильність до запалення і розвитку раку детерміновані генетичним поліморфізмом. У даному контексті одонуклеотидний поліморфізм залишається значимою проблемою для сучасних досліджень, спрямованих на виявлення того, який з них залучений в канцерогенез, і яким чином відповідає на специфічні стимули навколишнього середовища.

#### Література

1. Вайнер А. С. Анализ ассоциации аллельных вариантов генов фолатного цикла с риском развития неходжкинской злокачественной лимфомы / А. С. Вайнер, О. В. Березина, Е. Н. Воропаева [и др.] // Мол. медицина. – 2011. – № 2. – С. 39-47.
2. Frost P. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase / P. Frost, H. J. Bloom, R. Milos [et al.] // Nature Genet. – 1995. – № 10. – P. 111-113.
3. Ho C. H. The influence of age, sex, vitamin B(12), folat levels and methylen reductase C677T genetic mutations on plasma homocysteine in the Chenese population / C. H. Ho // Haematol. – 2000. – Vol. 10(85). – P. 1051-1054.
4. Hubner R. A. *MTHFR* C677T and CRC risk: A meta-analysis of 25 populations / R. A. Hubner, R. S. Houlston // Cancer Genet. – 2006. – Vol. 120 (5). – P. 1027-1035.

- Kennedy D. A. Folate intake, *MTHFR* polymorphisms, and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis / D. A. Kennedy, S. J. Stern, I. Matok [et al.] // *J. Cancer Epidemiol.* – 2012. – Article ID 952508, 24 pages ([http. Dx. doi. org. /10. 1155/2012/952508](http://dx.doi.org/10.1155/2012/952508)).
- Lesage S. *CARD15/NOD2* mutational analysis and genotype-phenotype correlation with 612 patients with inflammatory bowel disease / S. Lesage, H. Zuali, J. P. Cezard [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70(40). – P. 845-57.
- Lubinski J. The 3020insC allele of *NOD2* predisposes to cancers of multiple organs / J. Lubinski, T. Huzarski, J. Suchy [et al.] // *Hered. Cancer in Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 3. – P. 59-63.
- Martin Y. N. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics / Y. N. Martin, O. E. Salavaggione, B. W. Erklhoff [et al.] // *Pharmacogenet. Genom.* – 2006. – Vol. 16. – P. 265-277.
- Marchand L. L. The *MTHFR* C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study / L. L. Marchand, L. R. Wilkens, L. N. Kolonel, B. E. Henderson // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 5. – P. 1198-1203.
- Suchy J. Inflammatory gene polymorphisms and their response relationship with colorectal cancer risk / J. Suchy, E. Kliyszogrohowska, J. Kladny [et al.] // *BMC cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 112.
- Sharp L. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia : a HuGE Review / L. Sharp, J. Liyye // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – P. 432-43.
- Toffoli G. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and risk of proximal colon cancer in North Italy / G. Toffoli, R. Gafa, A. Russo [et al.] // *Clinic. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 743-748.

УДК 616. 345-056. 7-07:616-006. 5-031. 81:575. 224. 2

### АЛЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ТА ЗНАЧЕННЯ ІНШИХ СПАДКОВИХ ЧИННИКІВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ ТА ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТОВСТОЇ КИШКИ

Лозинська М. Р., Чорна Л. Б., Лозинський Ю. С., Плавські А., Макух Г. В.

**Резюме.** Виконано генотипування поліморфних варіантів гена фолатного обміну *MTHFR* у хворих на колоректальний рак та найчастіших поліморфізмів гена *CARD15/NOD2* активатора каспаз у пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки. Встановлено, що частота мутантного Т-алелю гена *MTHFR* не відрізняється у хворих на рак порівняно з контрольною групою. Виявлено достовірну вищу частоту гетерозиготного генотипу гена *MTHFR* у осіб зі спорадичним раком порівняно з пацієнтами з «позитивним» сімейним анамнезом за колоректальним раком. Пацієнти з хворобою Крона, що мали «позитивний» сімейний анамнез за онкологічними захворюванням, особливо за раком товстої кишки, вірогідно частіше були носіями варіанту/варіантів гена *CARD15/NOD2*, порівняно з хворими на неспецифічний виразковий коліт.

**Ключові слова:** запальні захворювання товстої кишки, колоректальний рак, поліморфізм генів, «позитивний» сімейний анамнез.

УДК 616. 345-056. 7-07:616-006. 5-031. 81:575. 224. 2

### АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И ЗНАЧЕНИЕ ДРУГИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Лозинская М. Р., Чорна Л. Б., Лозинский Ю. С., Плавски А., Макух Г. В.

**Резюме.** Проведено генотипирование полиморфных вариантов гена фолатного обмена *MTHFR* у больных с колоректальным раком и самых частых полиморфизмов гена активатора каспаз *CARD15/NOD2* в пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки. Установлено статистически достоверно большую частоту гетерозиготного генотипа гена *MTHFR* в особой со спорадическим раком по сравнению с пациентами с «положительным» семейным анамнезом по колоректальному раку. Пациенты с болезнью Крона с «положительным» семейным анамнезом по онкологическим заболеваниям, особенно по раку толстой кишки, достоверно чаще были носителями варианта/вариантов гена *CARD15/NOD2*, по сравнению с больными с неспецифическим язвенным колитом.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания толстой кишки, полиморфизм генов, колоректальный рак, «положительный» семейный анамнез.

UDC 616. 345-056. 7-07:616-006. 5-031. 81:575. 224. 2

### Allelic Polymorphisms and the Significance other Hereditary Factors in Colonic Cancer and in Inflammatory Bowel Disease

Lozynska M. R., Chorna L. B., Lozynskyy Y. S., Plawski A., Makuch H. V.

**Abstract.** The enzyme 5,10-methylen-tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) is linked to DNA methylation, synthesis and repair. C677T is one of the most important polymorphisms in the *MTHFR* gene. The single nucleotide polymorphism C677T has been found to be associated with decreased enzyme activity and plasma folate, and thus may play a key role in the etiology of colorectal cancer (CRC). In most studies *MTHFR* 677TT are associated with moderately reduced CRC risk but the results are controversial. Biological data indicate a clear association between malignancy and chronic inflammation. Patients with inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn disease (CD) and ulcerative colitis, are at increased risk of developing CRC. Linkage studies strongly suggest the involvement of genetic factors in IBD, especially those associated with inflammation. According to the literature data the genetic variations in inflammatory response genes may act as colorectal disease risk modifiers. The aim

of the study was to investigate the role of the polymorphic variants of *MTHFR* gene in sporadic and familial forms of CRC and the significance of major polymorphic variants of *CARD15/NOD2* gene in patients with cancer-associated IBD or associated with "positive" cancer familial anamnesis. We conducted a case-control study with 67 patients with CRC and 130 healthy individuals from the west regions of Ukraine. The DNA of peripheral leukocytes was obtained from all of the subjects. *MTHFR* C677T genotypes were detected by PCR-RELP method. In this report, we have examined the frequency of the three major *CARD15/NOD2* gene CD-associated variants R702W, G908R, 3020insC and Pro268Ser of the in 48 patients with IBD. Cases of DNA samples of these patients were genotyped by using the PCR-RFLP method for the following SNPs: *NOD2* – 2140C/T, 2722G/C, 3020insC and 802C/T.

The genotyping of the polymorphic variants of *MTHFR* gene involved in folate metabolism in patients with CRC and the genotyping of the most frequently polymorphisms of *CARD15/NOD2* gene the activator of caspase in patients with IBD was carried out. We examined the association of polymorphisms in *MTHFR* in relation of sporadic and familial forms of colorectal cancer. The results showed the significantly higher frequency of heterozygote genotype of *MTHFR* gene in patients with sporadic cancer compared with patients with "positive" colonic cancer anamnesis. We found that 12(41.4%) patients with CD from the west regions of Ukraine, carried at least one of the three major (R702W, G908R, 3020insC) *CARD15/NOD2* variants, were heterozygous and 2(7.0%) patients were homozygous. Two (7.0%) individuals with early manifestation of the CD symptoms with "positive" familial anamnesis of CRC and of CD carried homozygous 3020insC *CARD15/NOD2* gene variant. Ten (35.0%) patients with CD carried at least one of the four *CARD15/NOD2* variants have I-degree relatives with different oncologic diseases, including CRC. The patients with CD with "positive" cancer familial anamnesis, especially for CRC, significantly frequently carrying variant/variants of *CARD15/NOD2* gene, compared with patients with ulcerative colitis.

**Key words:** inflammatory bowel disease, colonic cancer, gene polymorphisms, "positive" familial anamnesis.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 29. 11. 2013 р.