

ABSTRAKT

Úvod

HNF1B je tkáňově specifický transkripční faktor, který hraje zásadní roli v embryonálním vývoji celé řady orgánů, zejména ledvin, gastrointestinálního systému, pankreatu a žlučových cest. Zatímco význam HNF1B pro vznik vývojových malformací ledvin a dalších orgánů již byl poměrně dobře popsán, jeho uplatnění v patogenezi solidních nádorů dosud nebylo objasněno. Dle dostupných dat se ukazuje, že HNF1B se v závislosti na různých typech nádorů pravděpodobně může na procesu karcinogeneze podílet buď jako onkogen, nebo jako tumorsupresor. Přesný mechanismus, jakým tuto svoji roli uplatňuje, ovšem není jasný.

Cíle:

Práce je zaměřená na prohloubení znalostí o významu změn HNF1B u vybraných solidních nádorů i nenádorových lézí. Jednotlivé cíle zahrnují: 1) objasnění role, kterou HNF1B hraje v patogenezi těchto lézí, 2) zhodnocení možného významu HNF1B pro diferenciální diagnostiku jednotlivých lézí, 3) analýzu možného prognostického a prediktivního významu HNF1B, 4) mutační analýzu genu *HNF1B* u všech nádorových i nenádorových tkání s cílem identifikovat dosud nepopsané somatické patogenní mutace, 5) metylační analýzu promotoru genu *HNF1B*.

Materiál a metody:

Imunohistochemické vyšetření s protilátkou proti HNF1B bylo provedeno u celkem 516 vzorků nádorové a nenádorové tkáně. Mutační analýzy zahrnovaly amplikonové sekvenování nové generace či panelové sekvenování a byly úspěšně provedeny u 400 vzorků. Analýza metylačního stavu promotoru genu HNF1B byla provedena u 321 vzorků. Naše data byla také porovnána s daty dostupnými z The Cancer Genome Atlas.

Výsledky:

1) U adenomů tlustého střeva je exprese HNF1B signifikantně vyšší než u karcinomů. 2) Nízká exprese HNF1B u karcinomů tlustého střeva korelovala s rekurencí a se zkráceným DFS. 3) Mezi všemi 4 analyzovanými typy nádorů ledvin byly výrazné rozdíly v rozsahu exprese HNF1B a její intenzity. 4) U světlobuněčného karcinomu ledviny (ccRCC) byla nejvyšší exprese u nádorů s grade 1 a klesala s rostoucím gradem. 5) U high grade serózního karcinomu ovária (HGSC) je exprese HNF1B obecně nízká a vyšší exprese byla asociovaná s lymfovaskulární invazí. 6) Metylace promotoru byla u karcinomu prostaty spojená s karcinomy vyššího T stádia a s vyšším dosaženým Gleasonovým skóre. 7) Celkem jsme našli 5 variant genu *HNF1B* třídy 3-5: 3 u kolorektálního karcinomu, 1 u HGSC, 1 u karcinomu prostaty.

Závěr:

V rámci diferenciální diagnostiky je na IHC úrovni hlavní význam hodnocení exprese HNF1B u nádorů ledvin, zejména v oblasti odlišení chRCC od renálního onkocytomu. Další využití je u nádorů ženského genitálu, nicméně poměrně vysoké procento exprese u HGSC v našem souboru význam HNF1B v této indikaci limituje. Z prognostického hlediska měla IHC exprese HNF1B význam zejména u kolorektálního karcinomu, kde snížená exprese korelovala s recidivou a byla spojená s horší prognózou. S ohledem na význam HNF1B v patogenezi nádorů naše výsledky ukázaly, že u kolorektálního karcinomu, HGSC ovária, karcinomu prostaty, ccRCC a chRCC ledviny by se HNF1B mohl chovat jako tumorsupresor, zatímco u papilárního karcinomu ledviny spíše jako protoonkogen. Část práce věnovaná epigenetickým alteracím má význam zejména u HGSC, kde byla potvrzená poměrně vysoká úroveň metylace, což v souladu s literaturou naznačuje, že by metylace mohla představovat slibný marker pro časnou detekci HGSC.