

Abstrakt

Ve své disertační práci jsem se věnovala studiu genetické predispozice vybraných nádorových onemocnění, jejíž příčiny nebyly v ČR dosud systematicky studovány.

Pro identifikaci dědičných patogenních variant jsme použili panelové sekvenování nové generace. Analýza 1333 pacientek s karcinomem ovaria, 527 pacientek s nádory endometria a 334 pacientů s hepatocelulárním karcinomem zahrnovala sekvenování s využitím panelu CZECANCA. Pro analýzu 264 pacientů s melanomem jsme připravili specifický panel CZMELAC. Primárně jsme se zaměřili na identifikaci nosičů patogenních variant ve známých predispozičních genech pro jednotlivá onemocnění, následně jsme hodnotili i vliv kandidátních genů a charakteristiky odlišujících nosiče patogenních variant od nenosičů.

Analýza vysoce rizikových pacientů s melanomem odhalila patogenní varianty v genech asociovaných s melanomem u 9/264 (3,4 %) nemocných, dalších 22 (8,3 %) pacientů neslo patogenní variantu v některém z dalších predispozičních genů. Pravděpodobnost záchytu patogenní varianty zvyšoval mnohočetný výskyt melanomu u probanda a výskyt onemocnění v rodině. Zcela nejčastější byl výskyt germinálních patogenních variant ve studii zaměřené na karcinom ovaria, kde jsme patogenní varianty našli u 427/1332 (32,0 %) pacientek s převahou mutací v *BRCA1*, *BRCA2*, následovaných dalšími ovariálními predispozičními geny. Nádorová duplicita karcinomu prsu a ovaria u probandek a přítomnost karcinomu ovaria v rodinné anamnéze byla nejsilnějším faktorem indikujícím přítomnost patogenní varianty, avšak i u pacientek bez pozitivní rodinné anamnézy jsme zachytili 20 % patogenních variant. Studie pacientek s karcinomem endometria identifikovala nosičky patogenních variant u 60/527 (11,4 %) případů, rozdělených přibližně stejnoměrně na nosičky alterací v genech spojených s karcinomem prsu a ovaria a nosičky mutací v genech Lynchova syndromu, u nichž jsme však zaznamenali významně vyšší riziko vzniku onemocnění v signifikantně nižším věku. Přítomnost jakéhokoliv nádorového onemocnění v rodině se vyznačovala zvýšenou pravděpodobností záchytu patogenní varianty. Analýza souboru pacientů s hepatocelulárním karcinomem zachytila přítomnost příčinné patogenní varianty v genech asociovaných s hepatocelulárním karcinomem pouze u 7/334 (2,1 %) pacientů což ukazuje, že analýza nádorové predispozice u této diagnózy není klinicky výtěžná.

Výsledky disertační práce přispěly ke zmapování nádorové predispozice studovaných nádorových onemocnění v ČR a umožnily identifikaci fenotypových charakteristik rizikových pacientů, což může přispět k lepší diagnostice a prevenci studovaných nádorových onemocnění.

Klíčová slova: hereditární nádorová predispozice, melanom, zhoubné nádory endometria, karcinom ovaria, hepatocelulární karcinom, panelové sekvenování, sekvenování nové generace, zárodečné varianty