

Abstrakt

U dětských a dospívajících pacientů se uzly ve štítné žláze objevují vzácně, ale je u nich větší riziko malignity než u dospělých pacientů. Karcinomy štítné žlázy představují nejčastější endokrinní malignitu, jejíž incidence stále narůstá. I když existuje několik typů karcinomů štítné žlázy, z 90 % případů se u dětských a dospívajících pacientů jedná o papilární karcinom štítné žlázy (PTC). Cílem práce bylo zanalyzovat rozsáhlý soubor PTC od dětských a dospívajících pacientů, zjistit jejich genetickou příčinu a nálezy korelovat s klinicko-patologickými daty. Dalším cílem bylo charakterizovat nejčastější nálezy a porovnat je se souborem dospělých pacientů pozitivních na tutéž mutaci. Posledním cílem bylo zoptimalizovat vhodnou metodiku pro detekci nejčastějších nálezů u dětských a dospívajících pacientů pro rutinní využití.

Vzorky nádorové tkáně štítné žlázy byly vyšetřeny pomocí molekulárně genetických metod, převážně za využití masivně paralelního sekvenování a analýzy real-time PCR. Zjistili jsme, že nejčastější příčinou PTC dětských a dospívajících pacientů jsou fúzní geny, které jsme detekovali v 56 % pacientů. Celkem bylo identifikováno 20 různých typů fúzních genů, z nichž některé nebyly dosud v literatuře popsány. Fúzní geny zahrnovaly onkogeny *RET*, *NTRK*, *BRAF*, *ALK*, *MET*. Dalšími genetickými změnami byly bodové mutace genů *BRAF* a *RAS*. Celkově se nám podařilo zjistit genetickou příčinu u 77 % pacientů. Při porovnání PTC pozitivních a negativních na fúzní gen jsme zjistili, že PTC pozitivní na fúzní gen byly agresivnější povahy a pacienti podstoupili intenzivnější léčbu. Nejčastějším nálezem byly *RET* a *NTRK* fúzní geny, které jsme zanalyzovali i u dospělého souboru. Pozitivní nálezy jsme charakterizovali na základě společných znaků. Provedli jsme i porovnání mezi kohortami dětských a dospělých pacientů se stejným typem mutace (*RET* nebo *NTRK* fúzní gen). Na základě dosažených výsledků jsme zavedli metodiku detekce fúzních genů, jak u předoperačních, tak i pooperačních vzorků štítné žlázy, která se osvědčila v rutinní praxi.

Tato dizertační práce je významným příspěvkem k pochopení patogeneze PTC u dětských a dospívajících pacientů a výsledky práce jsou navíc využitelné v rutinní praxi.

Klíčová slova:

papilární karcinom štítné žlázy, děti a dospívající, gen, mutace, fúzní gen, *RET*, *NTRK*