

## Abstrakt

Karcinom prsu, geneticky heterogenní onemocnění, zůstává u žen hlavní příčinou úmrtí, a přestože mortalita postupně ale pomalu klesá, incidence opětovně roste. Terciární a kvartérní prevence se zabývá studiem genetických rozdílů u pacientů a účinků chemoterapie. Základní hypotéza pro tuto práci vychází z předpokladu evolučně, populačně a funkčně odlišných genetických variant v lidském genomu, které jsou veřejně dostupné v celosvětových databázích a využitelné pro další studie. Hypotéza je již využívána v řadě bioinformatických nástrojů a hlavním cílem této disertační práce bylo studium dostupných databází a bioinformatických nástrojů k usnadnění zpracování velkého množství farmakogenomických dat. Prostřednictvím masivního paralelního sekvenování jsme u českých pacientek s karcinomem prsu vyhodnotili časté zárodečné kódující a nekódující varianty panelu složeného z 509 genů, které mají vztah k metabolismu a eliminaci léčiv, k funkci buněčné smrti či signálních drah v klinické onkologii, za pomoci nových *in silico* nástrojů a zavedených farmakogenomických databází. Prioritizované varianty byly technicky a klinicky validovány na souboru 805 pacientek. Asociace rs2227291 v *ATP7A*, rs2293194 v *KCNAB1* (u pacientek v časném stadiu) a rs4376673 v *DFFB* s odpovědí na neoadjuvantní cytotoxickou léčbu poskytují nové cíle pro následné funkční studie s potenciálem přispět k terciární prevenci. U pacientek s luminálními B nebo trojitě negativními nádory, často studovaná varianta rs1801160 v *DPYD*, významně souvisela s přežitím bez nemoci a představuje další provokační cíl s prognostickým potenciálem.

Při studiu vzácných kódujících variant těchto pacientek, námi nově navržená strategie s cílem vyvážit některé z nedostatků metod strojového učení, vyhodnotila pro geny *ABCC1*, *ABCC4*, *ABCB6*, *ATP7B*, *CYP2D6*, *CYP4F3* a *CFTR* významnou souvislost s odpovědí na léčbu, menopauzálním obdobím, dále s histologickým typem, molekulárním podtypem a diferencovaností (grade) karcinomu prsu. Prokázali jsme, že skupina pacientek s patogenními variantami v *CFTR* měla významně zkrácené přežití bez nemoci (Log Rank,  $p = 0,002$ ) a celkové přežití (Log Rank,  $p = 0,006$ ). Naše studie poskytuje další důkaz, že *CFTR* se potenciálně podílí na procesech ovlivňujících účinnost onkoterapie nebo na samotné maligní progresi onemocnění, jak dokládají recentní publikace. Terciární prevence v kontextu odpovědi na léčbu se teoreticky nabízí možným sledováním funkčnosti *CFTR* nebo přímým zavedením léčivých látek, jako jsou již dostupné modulátory CFTR, které do určité míry řeší některé defekty funkčních variant.

Při zaměření na všechny varianty v genu *KIF14*, *in silico* identifikovány funkční nekódující varianty (rs17448931 a rs3806362) byly klinicky ověřeny a představují další zpřesnění cílů v genu *KIF14* s potenciálním využitím v terciární prevenci.