

**Mgr. Klára Horáčková**

**Disertační práce: Charakterizace hereditární komponenty u vysoce rizikových pacientek s gynekologickými tumory**

**ABSTRAKT**

Nádory ovaria (OC) jsou celosvětově u žen zodpovědné za téměř 5 % všech úmrtí způsobených nádorovými onemocněními. Více než polovina OC je diagnostikována v pokročilých stádiích spojených s nepříznivou prognózou (s pětiletým přežitím kolem 50 %). Průměrný věk v době diagnózy se pohybuje okolo 65 let. OC je charakteristické velkým podílem hereditárních tumorů; germinální patogenní/pravděpodobně patogenní varianta (GPV) v nádorových predispozičních genech je identifikována u více než 20 % pacientek. Z těchto pacientek však můžeme vyčlenit specifickou podskupinu s diagnózou OC s časným nástupem (<30 let), u kterých nacházíme atypicky nízký podíl hereditárních forem se záchytem GPV pod 10 %, a tedy nejasnou příčinou vzniku tohoto onemocnění.

Předložená disertační práce se zabývá komplexní genetickou analýzou u pacientek s OC s časným nástupem s využitím celoexomového sekvenování na úrovni jak DNA, tak i RNA doplněného o analýzu polygenního skóre rizika (PRS) a typizace lidských leukocytárních antigenů (HLA). Ve skupině 123 pacientek s diagnózou OC do 30 let věku jsme identifikovali pouze 6 (4,9 %) nosiček GPV ve známých OC predispozičních genech. Výsledky dalších provedených analýz naznačují dva možné alternativní směry dědičnosti. V první řadě dědičnost podobnou karcinomu prsu vycházející: i) z výsledků *overrepresentation* analýzy, která odhalila nabohacení GPV v genech asociovaných s karcinomem prsu; ii) ze zvýšené frekvence nosiček GPV v *CHEK2*, nádorovém predispozičním genu asociovaném s karcinomem prsu; a iii) ze schopnosti SNP setu PRS<sub>313</sub> stratifikovat mladé OC pacientky od kontrol, přičemž tento SNP set je standardně určen pro stratifikaci žen s ohledem na výši rizika vzniku karcinomu prsu. Druhá trajektorie možné dědičnosti směřuje k imunogenetické nádorové predispozici založené na zvýšené frekvenci nosiček GPV v *LY75-CD302*, genu zapojeném v imunitní odpovědi a antigenní prezentaci, a zvýšené frekvenci nosiček alely HLA-DRB1\*11:01, asociované již dříve s predispozicí ke vzniku karcinomu prsu. Imunogenetická predispozice je také podpořena zvýšenou frekvencí HLA homozygotity u pacientek, která ovlivňuje šíří spektra prezentovatelných antigenů. U pacientek s časným OC jsme oproti kontrolám také pozorovali zvýšenou germinální mutační zátěž. Hereditární komponenta u vysoce rizikových pacientek

s OC s časným nástupem tedy neodpovídá pouze zavedené Mendelovské monogenní dědičnosti, ale přesahuje i do polygenní dědičnosti a imunogenetiky.

Součástí disertační práce je i analýza přežití pacientek s OC v České republice kompilující výsledky ze dvou studií. Vyvrátili jsme vliv polymorfismu rs2185379 v genu *PRDMI*, dříve popsáno u japonské populace, na přežití českých pacientek s diagnózou pokročilého OC. Naopak jsme v souladu s předchozími studiemi zaměřenými na kavkazskou populaci potvrdili, že nosičství *BRCA1/2* GPV, nižší věk pacientky v době diagnózy a histologický typ jiný než *high-grade* serózní OC, především pak *low-grade* serózní OC, představují pozitivní prognostické faktory.