

Genetic factors in lymphoproliferative malignancies. Focus on *CHEK2* gene in lymphomas with comparison to distinct solid tumors.

MUDr. Ondřej Havránek

Abstrakt dizertační práce:

Úvod: Gen *CHEK2* (checkpoint kinase 2) se významně podílí na regulaci signální kaskády oprav dvouřetězcových zlomů DNA a kromě jiných interaguje i s proteinem p53. U nosičů mutací genu *CHEK2* bylo prokázáno zvýšené riziko vzniku řady maligních nádorů, ale jeho vztah k riziku vzniku non-Hodgkinských (NHL) a Hodgkinských (HL) lymfomů není znám. Nejčastějším polymorfismem genu *TP53* R72P se u NHL zabývalo několik studií, u HL nebyl zatím zkoumán. **Metody:** Mutační analýza celé kódující sekvence genu *CHEK2* byla provedena u 340 pacientů s NHL a analýza oblasti kódující FHA (forkhead-associated) domény proteinu CHEK2 u 298 pacientů s HL. Výsledky byly porovnány s našimi analýzami *CHEK2* u karcinomů prsu, kolorekta a pankreatu. U pacientů s lymfomy byl také určen genotyp polymorfizmu R72P genu *TP53*. Analýza byla provedena pomocí denaturační vysoce účinné kapalinové chromatografie. **Výsledky:** Četnost mutací v oblasti kódující FHA domény genu *CHEK2* (exon 2 a 3) byla signifikantně vyšší u pacientů s NHL i HL (19 z 340 – 5,6% a 17 z 298 – 5,7%) než u kontrolní nenádorové populace (19 z 683 – 2,8%; $p = 0,03$ a $0,04$). Alterace v uvedené oblasti zvyšovaly riziko vzniku lymfomů přibližně dvakrát (OR = 2,1; 95% CI 1,2-3,7; $p = 0,01$) a byly spojeny s horším přežitím bez progresu u pacientů s NHL ($p = 0,008$). Lepší celkové přežití bylo naopak prokázáno u pacientů s difuzním velkobuněčným B lymfomem a variantou genu *CHEK2* IVS1+43dupA ($p = 0,02$). Uvedená alterace byla také spojena s lepším přežitím bez progresu ve skupině všech pacientů s NHL ($p = 0,01$). Alterace v oblasti genu *CHEK2* kódující FHA domény zvyšovaly také riziko vzniku kolorektálního karcinomu (OR = 2,3; 95% CI 1,3-4,1; $p = 0,003$), tento vliv nebyl prokázán u karcinomu prsu a pankreatu. Polymorfismus P72P genu *TP53* neovlivňoval riziko vzniku ani prognózu pacientů s lymfomy. **Závěr:** Alterace genu *CHEK2* v oblasti kódující FHA domény jsou predispozičním faktorem zvyšujícím riziko vzniku maligních lymfomů a spolu s alterací IVS1+43dupA mohou významným způsobem ovlivňovat prognózu onemocnění.