

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Klinicko-genetické aspekty familiárního výskytu karcinomu prsu

Frekvence rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* v České republice
a úloha genu *NBN* u familiárního karcinomu prsu

Clinical and Genetic Aspects of Familial Breast Cancer

Frequency of Recurrent Mutations in *BRCA1* and *BRCA2* Genes
in Czech Republic and the Role of *NBN* Gene in Familial Breast Cancer

MUDr. Martin Matějů

2014

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Předseda oborové rady: prof. RNDr. Stanislav Zdražil, DrSc.

Školící pracoviště: Onkologická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN

Školitel: Doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D.

Konzultant: Doc. MUDr. Petr Pohlreich, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

OBSAH	3
ABSTRAKT	4
SUMMARY	5
1. Úvod	6
2. Cíle práce	6
3. Materiál a metodika	7
3.1. <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>	7
3.2. <i>NBN</i>	7
3.3. Potvrzení a charakterizace nalezených mutací přímým sekvenováním	8
3.4. Statistická analýza.....	8
4. Výsledky	8
4.1. <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>	8
4.2. <i>NBN</i>	8
5. Diskuse	9
5.1. <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>	9
5.2. <i>NBN</i>	9
6. Závěr	10
6.1. <i>BRCA1</i> a <i>BRCA2</i>	10
6.2. <i>NBN</i>	11
7. Použitá literatura	12
8. Seznam publikací	15

Abstrakt

Úvod: Nejvýznamnějšími geny spojovanými s hereditárním karcinomem prsu a ovarií jsou *BRCA1/2* a vliv na zvýšení rizika se předpokládá též u *NBN*. Cílem této práce je stanovit frekvenci rekurentních mutací *BRCA1/2* v neselektovaném souboru pacientek s karcinomem prsu a frekvenci nejčastějších patogenních mutací *NBN* v ČR, zhodnotit efektivnost indikačních kritérií ke genetickému vyšetření a zvážit rozšíření spektra testovaných genů o *NBN*. **Metody:** K analýze rekurentních mutací 5382insC a 300T>G v *BRCA1* bylo užito RFLP, exon 11 téhož genu byl analyzován pomocí PTT, vybraný úsek 11. exonu *BRCA2* pomocí DHPLC a 6. exon *NBN* pomocí HRMA. Všechny zachycené mutace byly potvrzeny sekvenováním. **Výsledky:** V souboru 679 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu bylo v *BRCA1* zachyceno 7 mutací 5382insC, 3 mutace 300T>G a další 4 jiné mutace. V *BRCA2* byly identifikovány dvě lokálně prevalentní mutace. U 730 kontrol byla zachycena pouze jedna mutace, a to 5382insC v *BRCA1*. Ve sledovaném úseku exonu 6 genu *NBN* bylo v souboru 600 vysokorizikových pacientů zachyceno celkem 5 mutací, z toho dvě 657del5 a jedna R215W; v souboru 703 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu bylo identifikováno celkem 8 mutací, z toho dvě 657del5 a tři R215W; v souboru 915 kontrol pak bylo detekováno celkem 9 mutací, z toho dvě 657del5 a čtyři R215W. **Závěr:** Frekvence mutací v genech *BRCA1/2* byla ve sledovaném souboru 2,4%. Současná indikační kritéria by zachytila jen 6 ze 16 nosiček. Vyšetřování populačně specifických mutací u všech pacientek s karcinomem prsu by zachytilo více nosičů před chirurgickým výkonem, což je pro volbu terapie klíčové. Frekvence sledovaných mutací v genu *NBN* je v ČR nízká a mezi soubory se výrazně nelišila. Rutinní vyšetřování mutací v genu *NBN* tak v ČR nelze doporučit.

Klíčová slova: karcinom prsu, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBN*, *NBS1*, ČR, český, HBOC, frekvence, mutace, hereditární, familiární, neselektovaný, populace, sporadický

Summary

Background: An increased risk for development of hereditary breast cancer is associated with germline mutations in *BRCA1/2* and the influence of *NBN* mutations is also supposed. The aim of this study is to specify the frequency of recurrent mutations in *BRCA1/2* in unselected breast cancer patients and the frequency of most common pathogenic mutations in *NBN* in Czech republic, to assess current criteria for genetic testing and to consider the addition of *NBN* to the tested genes. **Methods:** Screening for recurrent mutations 5382insC and 300T>G in *BRCA1* was performed by RFLP, screening for mutations in exon 11 of *BRCA1* was performed by PTT, screening for mutations in a selected region of exon 11 of *BRCA2* by DHPLC, and screening for mutations in exon 6 of *NBN* by HRMA. All the mutations were confirmed by direct sequencing. **Results:** In 679 unselected breast cancer patients 7 carriers of 5382insC, 3 of 300T>G, and 4 of other mutations in *BRCA1* were identified. 2 locally prevalent mutations were found in *BRCA2*. In 730 controls only one 5382insC *BRCA1* mutation was identified. Out of 5 *NBN* mutations found in 600 high-risk patients two were 657del5 and one R215W. A total of 8 *NBN* mutation carriers were identified among 703 breast cancer patients, 2 of them 657del5 carriers and three R215W carriers. In 915 controls 9 *NBN* mutations were detected, of which two 657del5 and four R215W. **Conclusion:** *BRCA1/2* mutation frequency of 2,4% was observed in our series of unselected breast cancer patients. 10 of 16 *BRCA1/2* patients would not meet any of currently used criteria for genetic testing. Screening of all breast cancer patients might detect more carriers prior to surgery and thus improve the decision making regarding therapy. *NBN* mutation frequency is very low in Czech republic and did not differ significantly among all three studied groups. Routine screening for *NBN* mutations in Czech unselected breast cancer population can not be recommended.

Key words: breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, *NBN*, *NBS1*, Czech, HBOC, frequency, mutation, hereditary, familial, unselected, population, population-based

1. Úvod

Karcinom prsu je maligní nádorové onemocnění s vysokou incidencí i mortalitou. Postihuje především ženy a je dokonce jedním z nejčastějších maligních onemocnění žen v rozvinutých zemích.[1] Karcinomy prsu se vyvíjejí na základě hromadění genových alterací, které vedou k deregulaci kritických signálně-transdukčních cest, a to zejména prostřednictvím aktivace protoonkogenů a inaktivace tumorsupresorových genů.[2] Za nejvýznamnější geny, jež souvisejí s hereditárním výskytem karcinomu prsu a ovarií, jsou považovány geny *BRCA1* a *BRCA2*. [2-4] U jedinců s vysokým rizikem hereditárního karcinomu prsu, u nichž nebyla prokázána mutace v hlavních predispozičních genech, jsou intenzivně studovány geny se střední a nízkou penetrancí, například gen *NBN*. [5, 6] Produkty těchto genů se spolu s proteiny kódovanými geny *BRCA1* a *BRCA2* podílejí na udržení integrity genomu.[7] Na základě asociačních studií bylo v nedávné době popsáno mnoho dalších genomických variant, které sice samostatně zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu jen minimálně, ale jejich synergický efekt může mít vzhledem k jejich vysokým populačním frekvencím na zvýšení rizika také významný vliv.[8]

Předkládaná práce se zabývá výskytem a významem rekurentních mutací v hlavních predispozičních genech *BRCA1* a *BRCA2* a úlohou genu *NBN* u karcinomu prsu v České republice.

2. Cíle předkládané práce

Cílem práce je stanovit frekvenci rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* v neselektovaném souboru pacientek s invazivním karcinomem prsu a zhodnotit efektivnost v současnosti používaných indikačních kritérií [9] ke genetickému vyšetření pacientek s vysokým rizikem hereditárního výskytu karcinomu prsu a/nebo ovarií.

Dalším cílem bylo stanovit frekvenci nejčastějších patogenních mutací genu *NBN* v souboru pacientů s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu a/nebo ovarií, v souboru neselektovaných pacientek s karcinomem prsu, jež nebyly selektovány podle rodinné anamnézy či jiných indikátorů zvýšeného rizika nosičství mutace v hlavních predispozičních genech, a v kontrolním souboru zdravých jedinců. Na základě získaných výsledků pak eventuálně navrhnout rozšíření spektra genů testovaných u pacientek s vysokým rizikem hereditárního výskytu karcinomu prsu a/nebo ovarií v České republice o gen *NBN*.

3. Materiál a metodika

3.1. Analýza rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*

Frekvence rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* byla studována v neselektovaném konsekutivním souboru pacientek s invazivním karcinomem prsu, které se od září roku 2004 do prosince roku 2006 léčily na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze či na Oddělení klinické onkologie ÚVN v Praze. Kontrolní vzorky pocházely od zdravých dárců krve, kteří od dubna 2004 do listopadu 2006 navštívili Transfuzní oddělení TN v Praze.

Rekurentní mutace byly vytipovány na základě výsledků studií prováděných na souborech vysokorizikových pacientek indikovaných ke genetickému vyšetření v Praze [10, 11] a v Brně [12]. K záchytu mutací 5382insC a 300T>G v genu *BRCA1* byla využita analýza délkového polymorfismu restrikčních fragmentů (RFLP). Mutace v exonu 11 vedoucí ke zkrácení proteinového produktu genu *BRCA1* byly studovány pomocí testu zkrácení proteinu (PTT). K analýze vybraného úseku 11. exonu, ve kterém byly dříve identifikovány rekurentní mutace v genu *BRCA2*, bylo využito metody denaturační vysokoúčinné kapalinové chromatografie (DHPLC).

3.2. Analýza mutací v exonu 6 genu *NBN*

Frekvence nejčastějších patogenních mutací genu *NBN* byly studovány ve třech populacích: **1.** v souboru pacientů s vysokým rizikem hereditárního karcinomu prsu a/nebo ovarií, kteří byli v letech 2002-2009 indikováni ke genetickému vyšetření lékaři Ústavu biologie a lékařské genetiky, Onkologické kliniky či Gynekologicko-porodnické kliniky 1. LF UK v Praze a VFN v Praze a u kterých v rámci genetického vyšetření nebyla prokázána přítomnost alterací v dalších predispozičních genech (*BRCA1/2*, *CHEK2*, *ATM*, *TP53*); **2.** v souboru konsekutivních neselektovaných pacientek s invazivním karcinomem prsu shodném se souborem, u něhož byla zjišťována frekvence rekurentních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*, doplněném o další pacientky; **3.** v souboru osob bez diagnostikovaného nádorového onemocnění, kteří od dubna 2004 do května 2007 navštívili Transfuzní oddělení Thomayerovy fakultní nemocnice v Praze.

Exon 6 genu *NBN* a přilehlé intronové oblasti genu *NBN* byly analyzovány pomocí vysokorozlišovací analýzy křivek tání (HRMA).

Všichni participanti podepsali před odběrem genetického materiálu informovaný souhlas. Výzkum byl schválen Etickou komisí 1. LF UK a VFN v Praze.

3.3. Potvrzení a charakterizace nalezených mutací přímým sekvenováním

V souladu s doporučením SLG [13] i EMQN [14] byly všechny aberantní vzorky z výše uvedených prescreeningových metod vyšetřeny přímou sekvenací z nově amplifikovaného alikvótního vzorku.

3.4. Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena s užitím softwaru CRAN 2.4.0 a programu STATISTICA 98Edition. Distribuce byly porovnány pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) a dvouvýběrového neparametrického Wilcoxonova testu. Pro zjištění závislostí zkoumaných znaků byl použit Spearmanův koeficient korelace. Shoda relativních četností výskytu zkoumaných znaků mezi skupinami byla analyzována užitím chi-kvadrátového testu.

4. Výsledky

4.1. *BRCA1* a *BRCA2*

V souboru 679 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu bylo v genu *BRCA1* zachyceno celkem 14 mutací, z toho 7 mutací 5382insC, 3 mutace 300T>G a další 4 méně časté patogenní mutace, zachycené vždy v jednom případě. V genu *BRCA2* byly identifikovány dvě lokálně prevalentní mutace. U 730 kontrol byla zachycena pouze jedna mutace, a to 5382insC v *BRCA1*.

Ve studovaném souboru byl medulární histopatologický typ zachycen ve 3,3 % případů (19/574), z toho 4 případy (21 %; 4/19) byly nosičkami jedné ze zkoumaných mutací.

Ze 16 nosiček mutací zkoumaných v genech *BRCA1* a *BRCA2* měly pozitivní rodinnou anamnézu pouze 2 pacientky. Z ostatních 1 pacientka měla nízký věk v době diagnózy a zároveň medulární histopatologický typ karcinomu, u 1 pacientky byl diagnostikován bilaterální karcinom prsu (první ve 43 letech) a zároveň medulární histopatologický typ a u dalších 2 pacientek byl zaznamenán medulární histopatologický typ karcinomu.

4.2. *NBN*

Ve zkoumaném úseku exonu 6 genu *NBN* bylo v souboru 600 vysokorizikových pacientů zachyceno celkem 5 mutací, z toho dvě 657del5, jedna R215W a 2 mutace s nejasnou patogenitou; v souboru 703 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu bylo identifikováno celkem 8 mutací, z toho dvě 657del5, tři R215W a 3 mutace s nejasnou patogenitou; v souboru 915 kontrol pak bylo detekováno celkem 9 mutací, z toho dvě 657del5, čtyři R215W a 3 mutace s nejasnou patogenitou.

V rámci této práce byl dokončen a systematizován též multifunkční databázový katalog patientek s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu, který nadále slouží při výzkumu genetických alterací v predispozičních genech v Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK.

5. Diskuse

5. 1. *BRCA1* a *BRCA2*

Mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou intenzivně studovány v populacích vysokorizikových pacientů [4, 15], zatímco význam mutací těchto genů v neselektované populaci pacientů s karcinomem prsu není zcela objasněn. V souboru patientek s karcinomem prsu, jež nebyly nijak selektovány podle rodinné anamnézy, bylo zachyceno 2,4 % nosiček sledovaných mutací v hlavních predispozičních genech. Tato frekvence je ve shodě s daty publikovanými na Moravě [12] a v dalších evropských zemích [16-18]. Zda jsou sledované rekurentní mutace populačně specifické v celé České republice, lze spolehlivě určit za předpokladu, že by výsledky dosud publikovaných studií byly ověřeny dalšími údaji z mimopražských a mimobrněnských regionů. Spektrum testovaných rekurentních mutací by bylo vhodné rozšířit o rozsáhlou delecí exonu 5-14 v genu *BRCA1*, zachycenou opakovaně v Čechách [19] i na Moravě [20].

Medulární histopatologický typ se vyskytuje u přibližně 2-3 % všech pacientů s karcinomem prsu, avšak u nosičů mutace v *BRCA1* bývá diagnostikován v neproporciálně vyšším počtu případů (až 13 %). [4, 21, 22] Ve sledované skupině patientek s histopatologickým typem karcinomy byly zachyceny 4 nosičky jedné ze zkoumaných mutací (21 %).

10 ze 16 (62,5%) zachycených nosiček by na základě indikačních kritérií užívaných v České republice nebylo odesláno ke genetickému vyšetření. Důvodem může být málo detailní rodinná anamnéza [23, 24] nebo nižší penetrance patogenních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* pozorovaná v souborech pacientů se sporadickým karcinomem [8, 25, 26].

5.2. *NBN*

Jelikož se *NBN* spolu s geny *BRCA1* a *BRCA2* účastní komplexní buněčné odpovědi na poškození DNA [27, 28], byl vytipován jako další kandidátní gen, jehož patogenní mutace by mohly zvyšovat riziko vzniku karcinomu prsu [29-31].

Podle výsledků předkládané práce je frekvence sledovaných mutací v genu *NBN* v ČR nízká. V našem souboru neselektovaných pacientů s karcinomem prsu byla u mutace 657del5 zaznamenána 5krát nižší frekvence než v odpovídajícím běloruském souboru [32], 10krát

nižší frekvence než v odpovídajícím souboru ze středního Polska [33] a dokonce byla 2krát nižší než frekvence v obou kontrolních skupinách z Polska [33, 34]. Jelikož frekvence mutace 657del5 byla v naší skupině pacientů s vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu i v našem souboru neselektovaných pacientek s karcinomem prsu jen mírně vyšší než v kontrolním souboru jedinců bez diagnostikovaného nádorového onemocnění; 0,33 % vs 0,22 %; $p=0,67$, resp. 0,28 % vs 0,22 %; $p=0,4$; a vzhledem k její celkově nízké frekvenci ve sledovaných populacích neprokázala předkládaná práce signifikantní souvislost mezi nosičstvím mutace 657del5 a zvýšením rizika vzniku karcinomu prsu v České republice.

Frekvence mutace R215W v našem souboru neselektovaných pacientů s karcinomem prsu se významně nelišila od frekvence zjištěné u neselektovaných pacientů z Běloruska [32] a byla jen mírně nižší než frekvence v odpovídajícím severoněmeckém souboru [32]. Vzhledem k tomu, že frekvence mutace R215W ve studované skupině pacientů s vysokým rizikem hereditárního karcinomu prsu byla dokonce nižší než ve skupinách neselektovaných pacientek a u zdravých kontrol, nepotvrzuje předkládaná práce ani asociaci nosičství mutace R215W se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu v České republice.

První z recentně publikovaných metaanalýz, do nichž byly výsledky předkládané práce zahrnuty, stanovila přibližně 2,5násobné riziko vzniku karcinomu prsu vyplývající z nosičství mutace 657del5. [35] Druhá metaanalýza popisuje u mutace 657del5 2,8násobné riziko vzniku nádorového onemocnění a u mutace R215W 1,8násobné. [36]

6. Závěry

6.1. *BRCA1* a *BRCA2*

Frekvence zkoumaných mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* byla ve sledovaném souboru 2,4%. Výsledky předkládané práce potvrzují kromě efektivity indikačních kritérií založených na rodinné anamnéze jako vhodné indikační kritérium ke genetickému vyšetření pacientek s vysokým rizikem hereditárního výskytu karcinomu prsu a/nebo ovarií zejména medulární histopatologický typ karcinomu. Současná indikační kritéria by zachytila jen 6 ze 16 nosiček. Zkvalitnění a objektivizace metodiky odběru rodinné anamnézy by mohlo významně zvýšit záchytnost nosiček. Stanovování populačně specifických mutací v přesně definovaných populacích má své opodstatnění i v době nových metod sekvenování, jelikož by jeho pomocí mohly být mutace vyšetřovány celoplošně u všech pacientek s karcinomem prsu. Testování rekurentních mutací je rychlé, technicky i ekonomicky únosné a umožnilo by zachytit významnou část nosičů mutace ještě před primárním chirurgickým výkonem, což je klíčové

jak pro stanovení rozsahu chirurgického výkonu, tak pro volbu vhodné neoadjuvantní či adjuvantní léčby [37, 38].

6.2. *NBN*

Frekvence mutací zkoumaných v genu *NBN* je nízká a mezi sledovanými soubory se výrazně nelišila. Na základě výsledků předkládané práce nelze rutinní vyšetřování mutací v genu *NBN* u pacientů s vysokým rizikem hereditárního karcinomu prsu a/nebo ovarií v České republice doporučit. Ačkoli nedávno publikované metaanalýzy popsaly signifikantní vztah mezi nosičstvím mutace v genu *NBN* a rizikem vzniku karcinomu prsu, respektive nádorového onemocnění, k plnohodnotné klinické interpretaci rizika souvisejícího s nosičstvím mutace v genu *NBN* je zapotřebí dalších studií.

7. Použitá literatura

1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
2. van der Groep, P., E. van der Wall, and P.J. van Diest, *Pathology of hereditary breast cancer*. Cell Oncol (Dordr), 2011. **34**(2): p. 71-88.
3. Welsh, P.L., K.N. Owens, and M.C. King, *Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2*. Trends Genet, 2000. **16**(2): p. 69-74.
4. *Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases*. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet, 1997. **349**(9064): p. 1505-10.
5. Walsh, T. and M.C. King, *Ten genes for inherited breast cancer*. Cancer Cell, 2007. **11**(2): p. 103-5.
6. Oldenburg, R.A., et al., *Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found?* Crit Rev Oncol Hematol, 2007. **63**(2): p. 125-49.
7. Deng, C.X. and S.G. Brodie, *Roles of BRCA1 and its interacting proteins*. Bioessays, 2000. **22**(8): p. 728-37.
8. Couch, F.J., K.L. Nathanson, and K. Offit, *Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention*. Science, 2014. **343**(6178): p. 1466-70.
9. Plevova, P., et al., *Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií*. Klin Onkol, 2009. **22 Suppl**: p. S8-11.
10. Pohlreich, P., et al., *High proportion of recurrent germline mutations in the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer patients from the Prague area*. Breast Cancer Res, 2005. **7**(5): p. R728-36.
11. Zikan, M., P. Pohlreich, and J. Stribrna, *Mutational analysis of the BRCA1 gene in 30 Czech ovarian cancer patients*. J Genet, 2005. **84**(1): p. 63-7.
12. Machackova, E., et al., *Spectrum and characterisation of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in high-risk Czech patients with breast and/or ovarian cancer*. BMC Cancer, 2008. **8**: p. 140.
13. Foretová, L., Macháčková, E., *Doporučení SLG: Dědičný syndrom nádoru prsu a/nebo ovaria, molekulární analýza BRCA1 a BRCA2 genů*. <http://www.slg.cz/2012/spravna-laboratorni-praxe>, 2007.
14. *EMQN (2013) Guidelines for hereditary breast and ovarian cancer*. <http://www.emqn.org>.

15. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease.* Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
16. Syrjakoski, K., et al., *Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(18): p. 1529-31.
17. Van Der Looij, M., et al., *Prevalence of founder BRCA1 and BRCA2 mutations among breast and ovarian cancer patients in Hungary.* Int J Cancer, 2000. **86**(5): p. 737-40.
18. Moller, P., et al., *Genetic epidemiology of BRCA mutations--family history detects less than 50% of the mutation carriers.* Eur J Cancer, 2007. **43**(11): p. 1713-7.
19. Ticha, I., et al., *Screening for genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in Czech high-risk breast/ovarian cancer patients: high proportion of population specific alterations in BRCA1 gene.* Breast Cancer Res Treat, 2010. **124**(2): p. 337-47.
20. Vasickova, P., et al., *High occurrence of BRCA1 intragenic rearrangements in hereditary breast and ovarian cancer syndrome in the Czech Republic.* BMC Med Genet, 2007. **8**: p. 32.
21. Shousha, S., *Medullary carcinoma of the breast and BRCA1 mutation.* Histopathology, 2000. **37**(2): p. 182-5.
22. Eisinger, F., et al., *Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited.* Cancer Res, 1998. **58**(8): p. 1588-92.
23. Armel, S.R., et al., *The effectiveness of family history questionnaires in cancer genetic counseling.* J Genet Couns, 2009. **18**(4): p. 366-78.
24. Powers, J. and J.E. Stopfer, *Risk assessment, genetic counseling, and clinical care for hereditary breast cancer.* J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2014. **43**(3): p. 361-73.
25. Offit, K., *BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate.* J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(23): p. 1675-7.
26. Metcalfe, K.A., et al., *Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation.* Br J Cancer, 2009. **100**(2): p. 421-5.
27. Varon, R., et al., *Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome.* Cell, 1998. **93**(3): p. 467-76.
28. Mohammad, D.H. and M.B. Yaffe, *14-3-3 proteins, FHA domains and BRCT domains in the DNA damage response.* DNA Repair (Amst), 2009. **8**(9): p. 1009-17.

29. Seemanova, E., et al., *Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(24): p. 1875-80.
30. di Masi, A. and A. Antoccia, *NBS1 Heterozygosity and Cancer Risk*. Curr Genomics, 2008. **9**(4): p. 275-81.
31. Berardinelli, F., A. di Masi, and A. Antoccia, *NBN Gene Polymorphisms and Cancer Susceptibility: A Systemic Review*. Curr Genomics, 2014. **14**(7): p. 425-40.
32. Bogdanova, N., et al., *Nijmegen Breakage Syndrome mutations and risk of breast cancer*. Int J Cancer, 2008. **122**(4): p. 802-6.
33. Steffen, J., et al., *Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland*. Int J Cancer, 2006. **119**(2): p. 472-5.
34. Gorski, B., et al., *Germline 657del5 mutation in the NBS1 gene in breast cancer patients*. Int J Cancer, 2003. **106**(3): p. 379-81.
35. Zhang, G., et al., *Significant association between Nijmegen breakage syndrome 1 657del5 polymorphism and breast cancer risk*. Tumour Biol, 2013. **34**(5): p. 2753-7.
36. Gao, P., et al., *Functional variants in NBS1 and cancer risk: evidence from a meta-analysis of 60 publications with 111 individual studies*. Mutagenesis, 2013. **28**(6): p. 683-97.
37. Robson, M.E., *Should the presence of germline BRCA1/2 mutations influence treatment selection in breast cancer?* J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3724-6.
38. O'Sullivan, C.C., et al., *Beyond Breast and Ovarian Cancers: PARP Inhibitors for BRCA Mutation-Associated and BRCA-Like Solid Tumors*. Front Oncol, 2014. **4**: p. 42.

8. Seznam publikací

Výsledky předkládané disertační práce byly shrnuty v těchto publikacích:

Mateju, M., Stribra, J., Zikan, M., Kleibl, Z., Janatova, M., Kormunda, S., Novotny, J., Soucek, P., Petruzelka, L., Pohlreich, P.: Population-based study of BRCA1/2 mutations: family history based criteria identify minority of mutation carriers. *Neoplasma*, 2010. 57(3): p. 280-5.

(IF= 1,446)

Mateju, M., Kleiblova, P., Kleibl, Z., Janatova, M., Soukupova J., Ticha, I., Novotny, J., Pohlreich, P.: Germline mutations 657del5 and 643C>T (R215W) in NBN are not likely to be associated with increased risk of breast cancer in Czech women. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. 133(2): p. 809-11.

(IF= 4,467)

Další publikace autora

Ticha, I., Kleibl, Z., Stribrna, J., Kotlas, J., Zimovjanova, M., Mateju, M., Zikan, M., Pohlreich, P., Screening for genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in Czech high-risk breast/ovarian cancer patients: high proportion of population specific alterations in BRCA1 gene. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 124(2): p. 337-47.

(IF= 4,467)

Kleibl Z, Pohlreich P, Stribrna J, Soukupova J, Ticha I, Mateju M , Zikan M, Novotny J, Kotlas J, Sevcik J, Screening for inherited mutation in the Czech high risk breast cancer patients – analysis of 400 families, *EJC*, 2008. 9 (6), p.118.

Matějů, M., Novotný, J., Sedláčková, E., Halámková, J., Kormunda, S., Petruželka, L.: Maligní thymom. Naše zkušenosti s terapií 92 nemocných; *Onkologie*, 2009, 3 (6), 332-335

Matějů M, Janoš J, Strádal J, Matějů K.: Kvalifikační a vzdělávací standard pro onkologické pregraduální vzdělávání. Qualification and Educational Standard for Undergraduate Oncology Programme. Univerzita Karlova v Praze, Onkologická klinika 1. LF UK, 2011. ISBN 978-80-254-9571-1