

Abstrakt:

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním v populaci žen v Evropě. Přibližně 5 – 10% případů připadá na jeho dědičnou formu, která se vyznačuje vysokou penetrancí, časným nástupem, zvýšeným rizikem rekurence a vznikem maligních onemocnění v dalších lokalizacích. Mutační analýzy vysoce rizikových pacientů identifikují kauzální mutaci v některém z nejvíce studovaných predispozičních genů (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *NBS1*, *PALB2*) v méně než jedné třetině případů tohoto onemocnění.

V poslední době byla, díky nástupu nových metod masivně paralelního sekvenování, charakterizována řada dalších predispozičních a kandidátních genů, ale výskyt jejich patogenních alterací se v jednotlivých geograficky odlišných populacích často liší. Významná část vysoce rizikových pacientů z rodin s dědičným karcinomem prsu může reprezentovat nosiče populačně specifických nebo i privátních mutací. Většina doposud identifikovaných predispozičních genů, jejichž mutace predisponují ke vzniku karcinomu prsu u vysoce rizikových osob, kóduje proteiny ovlivňující DNA reparační pochody, především pak reparaci dvouřetězcových zlomů DNA. Avšak mutační analýza byla provedena jen ve velmi malé části všech DNA reparačních genů. Lze předpokládat, že v doposud neanalyzovaných genech kódujících DNA reparační proteiny lze identifikovat raritní, ale klinicky významné genetické alterace způsobující nádorovou predispozici v postižených rodinách.

Práce shrnuje analýzu genů predisponujících ke karcinomu prsu v české populaci vysoce rizikových pacientů s karcinomem prsu, kteří byli negativně testováni na přítomnost mutací v genech *BRCA1/BRCA2/PALB2*. Tato analýza identifikovala trunkační mutace u 32 % pacientů. Pouze 9 % pacientů byli nosiči trunkačních variant v genech zahrnutých do současných klinických NGS panelů využívaných v predikci karcinomu prsu. Výsledky práce také ukazují zvýšené zastoupení varianty c.1096_1099dupATTA v genu *FANCL* u vysoce rizikových pacientů. Tato skutečnost ukazuje, že *FANCL* (nebo spíše pouze tato varianta) může obsahovat novou predispoziční alelu pro karcinom prsu, jejíž významnost je nezbytné potvrdit většími studii. V rámci mezinárodní spolupráce byla provedena i analýza potencionálně patogenních variant genu *ERCC2* ve vztahu k hereditární formě karcinomu prsu, která poukázala na důležitý aspekt analýz nádorově-predispozičních genů z hlediska populačně a regionálně specifického hodnocení genetického pozadí. Dále byly identifikovány i trunkační varianty ve skupině genů cytochromu p450, které kódují enzymy metabolismu steroidních hormonů, u 5 % pacientů s karcinomem prsu. Proto může tato funkční skupina genů přispět k vysvětlení doposud neodhalené, chybějící dědičnosti karcinomu prsu u vysoce rizikových pacientů, nicméně pro potvrzení této hypotézy, bude nezbytné provedení dalších studií.