

Komplexní molekulární diagnostika gastrointestinálních stromálních nádorů

ABSTRAKT

Většina gastrointestinálních stromálních nádorů (GIST) je charakterizována přítomností aktivačních mutací v genech *KIT* a *PDGFRA* (80 – 85 %). Ve skupině *KIT/PDGFRA* nemutovaných GIST (10 – 15 %) byly detekovány mutace v genech *BRAF*, *KRAS*, defekty v komplexu SDH nebo fúze *FGFR1::TACC1*, *ETV6::NTRK3*. Cílená terapie Imatinib mesylátem (IM) znamenala významný průlom v terapii GIST. Výrazným problémem cílené terapie je vznik primární nebo sekundární rezistence. Biologické chování GIST je nepředvídatelné. Stanovení proliferační aktivity vybraných markerů proliferace a senescence umožní objektivizovat riziko agresivního chování nádoru. Cílem první části naší práce byla mutační analýza genů *KIT* a *PDGFRA* a detekce sekundárních mutací u pacientů s progresí onemocnění. V 83.5 % vzorků jsme detekovali primární mutace v genech *KIT* a *PDGFRA*. U 16 pacientů s progresí onemocnění jsme prokázali přítomnost sekundárních mutací (v 29 progresivních ložiscích – 69 %). Potvrdili jsme výraznou intranádorovou a rovněž internádorovou heterogenitu sekundárních mutací. Cílem druhé části práce byla analýza alterací ve skupině *KIT/PDGFRA* nemutovaných GIST. V této skupině GIST jsme prokázali defekty v podjednotkách SDH komplexu, mutace v genech *BRAF* a *NFI* a alterace v genech *AKT1* a *ATR*. Předmětem poslední části práce bylo stanovení exprese mRNA hladin vybraných markerů proliferace a senescence. Zjistili jsme, že expresní hladiny vybraných markerů (Ki-67, TPX2, TOP2A a hTERT) jsou vhodnými markery pro stanovení proliferace nádoru a určení maligního potenciálu GIST. Navíc jsme zjistili korelaci mezi vyššími hladinami mRNA proliferačních markerů Ki-67, TPX2 a hTERT a kratším přežitím u pacientů s GIST (EFS a OS).

KLÍČOVÁ SLOVA

GIST, mutace genů, rezistence k terapii, nádorová heterogenita, proliferační markery