

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Bc. Michal Rataj

Školitel: Doc. PharmDr. Martin Beránek Ph.D.

Název diplomové práce: Genetický polymorfismus v NBS1 genu pro diagnostiku a léčbu osob s cervikálním karcinomem.

Cílem diplomové práce je nalezení optimální metody pro screening mutace 657del5 a zjištění odhadu populační frekvence heterozygotů a homozygotů pro mutaci v populaci České Republiky.

V první úseku teoretické části práce je komplexně poukázáno na působení faktorů ovlivňujících celistvost genetické informace a vznik mutací v DNA. Naopak druhý úsek se věnuje schopnosti buněk odpovědět na toto poškození. Podrobně se práce zabývá genem NBS1 a jeho produktem nibrinem. V komplexu MRE11/Rad50/NBN je nibrin důležitým členem mechanismů opravy dvouřetězcových zlomů DNA – NHEJ (nehomologní spojování konců) a HR (homologní rekombinace).

Práce je zaměřena na nibrin a jeho funkce, ale také na mutace, které tyto funkce znemožňují a způsobují tak dědičné onemocnění Nijmegen breakage syndrom. Nibrin je překládán ze sekvence genu NBS1. Gen NBS1 se v populaci objevuje s několika různými mutacemi, které jsou rozšířeny celosvětově. V práci je diskutováno vyšší zastoupení mutace 657del5 populací střední a východní Evropy.

V experimentální části práce byla vyšetřována mutace 657del5 pomocí dvou metod – fragmentační analýzy a real-time PCR. Byla provedena optimalizace a výběr nejvýhodnější metody s ohledem na citlivost, využitelnost pro screening a na časové a finanční nároky. Jako nejoptimálnější metoda byla zvolena real-time PCR. Touto metodou byl proveden screening mutace v souboru 177 osob z České republiky, z kterého byla zjištěna frekvence heterozygotů 1,1 % a 0 % homozygotů. Frekvence mutantní alely 657del5 byla vypočtena na 0,6 %. Z výsledků vyplynulo, že populační frekvence heterozygotních jedinců je 1:88.