

Abstrakt

Karcinom prsu je celosvětově nejčastějším maligním onemocněním u žen. Zhruba 10 % všech případů je hereditárního původu. V České republice je hlavním genetickým faktorem predisponujícím ke vzniku karcinomu prsu inaktivace tumor supresorového genu *BRCA1*. Hlavní funkcí *BRCA1* je účast na opravě dvouřetězcových zlomů. V závislosti na buněčném cyklu je toto poškození opravováno nehomologním spojováním volných konců (NHEJ) nebo homologní rekombinací (HR). Při genetickém vyšetření pacientů z vysoce rizikových rodin jsou velmi často detekovány alternativní sestříhové varianty *BRCA1*, jejichž klinický význam je zcela neznámý. Vysvětlení podstaty hereditární formy karcinomu prsu je přitom kritickým faktorem pro včasnou diagnostiku a cílenou léčbu tohoto onemocnění. Na základě předchozích výsledků výzkumů prováděných na Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy byly vybrány dvě alternativní sestříhové varianty opakovaně detekované u vyšetřovaných jedinců.

Cílem této práce bylo posoudit vliv alternativních sestříhových variant *BRCA1 Δ 5* a *BRCA1 Δ 10* na opravu dvouřetězcových zlomů DNA. Po zvýšení exprese těchto alternativních sestříhových variant v buňkách modelového systému, bylo provedeno stanovení aktivity HR a NHEJ pomocí *in vitro* DNA reparační analýzy. Dále byla stanovena buněčná lokalizace vyšetřovaných variant pomocí fluorescenční mikroskopie. Bylo zjištěno, že alternativní sestříhová varianta *BRCA1 Δ 5* statisticky významně snižuje aktivitu HR, ale nemá vliv na chybovost NHEJ. U varianty *BRCA1 Δ 10* nebyla detekována žádná změna aktivity HR ani NHEJ. Přesto, že *BRCA1 Δ 5* ovlivňuje aktivitu HR, důvodem není změna buněčné lokalizace. Buněčná lokalizace této varianty byla přednostně jaderná, stejně jako u *wtBRCA1*. I když varianta *BRCA1 Δ 10* postrádá jaderné lokalizační signály, byla také kolokalizována s *wtBRCA1* v jádře.

Výsledky této práce naznačují, že porucha alternativního sestříhu vedoucí k aberantní produkci sestříhových izoform *BRCA1* může negativně ovlivňovat proces opravy dvouřetězcových zlomů a přispívat tak ke genové instabilitě a potenciálně k maligní transformaci.