

Abstrakt

Diplomová práce Analýza genetických faktorů vzniku karcinomu prsu se zabývá současnou závažnou problematikou karcinomu prsu z pohledu genetické predispozice. Karcinom prsu (C50) patří mezi nejčastěji se vyskytující nádory u žen. Každoročně je toto onemocnění diagnostikováno více než 7000 ženám a mortalita v ČR dosahuje téměř 2000 případů. Z celkového počtu pacientů s diagnózou karcinomu prsu je přítomna asi u deseti procent pacientů vrozená mutace v některém z predispozičních genů způsobujících výrazně zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění. Na jejich vzniku se ve více než v polovině případů podílejí zárodečné mutace genů *BRCA1* nebo *BRCA2*, ostatní tvoří řada dalších genů, např. *tp53*, *CDH1*, *PTEN*, *STK11*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*. Včasná diagnostika a identifikace osob se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu má klíčový význam pro jejich zařazení do preventivních programů. Diplomová práce se tedy zaměřuje na testování genů, které nádorové onemocnění mohou způsobovat.

V práci bylo analyzováno 219 známých a kandidátních predispozičních genů v souboru 263 neselektovaných pacientek s karcinomem prsu pomocí cíleného panelového NGS, platforma Illumina. Vybrané identifikované suspektní varianty byly dále potvrzeny pomocí Sangerova sekvenování. Předmětem práce je také mutační analýza rozšířeného souboru 1033 pacientů s diagnózou C50, pro exony 2, genů *CYP1A2* a *CYP3A5* metodou high resolution melting (HRM).

Přestože byla dle předpokladu zachytnost klinicky relevantních patogenních mutací vyšší v souboru žen splňujících indikační kritéria pro genetické testování nádorové predispozice (21/89; 23,6 %), byla v souboru žen s karcinomem prsu nesplňujících platná indikační kritéria nalezena nezanedbatelná skupina žen (14/174; 8,1 %) u kterých byla potvrzena jednoznačná dědičná příčina jejich onemocnění. Většina poškozujících mutací byla nalezena v hlavních predispozičních genech *BRCA1* a *BRCA2*, ale také ve středně penetrantních genech *CHEK2*, *PALB2*. Na základě získaných výsledků byly dále vybrány geny vhodné k dalším analýzám, u nichž asociace s hereditárním karcinomem prsu není zcela zřejmá. Pro zpřesnění výsledků bude zapotřebí rozšířit vyšetřovaný soubor. Segregační analýzy z důvodu nedostupnosti dalších nemocných členů rodiny nebyly provedeny. Výsledky HRM analýzy a následné statistické zhodnocení naznačují, že mutace v genu *CYP3A5* nezvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu a naopak má charakter spíše protektivní. Gen *CYP1A2* by na základě provedení Fisherova exaktního testu vyhodnocen jako vhodný kandidátní gen pro asociaci

s karcinomem prsu. Obě hypotézy bude ovšem nezbytné ověřit na rozšířeném souboru pacientů a (v případě dostupnosti klinických údajů dalších členů rodiny) provést segregační analýzy.

Klíčová slova: karcinom prsu, dědičnost, NGS, mutace genů