

Abstrakt

Nádorová onemocnění patří mezi druhou nejčastější příčinu úmrtí v ČR. Nosiči mutací v genech predisponujících k dědičné formě onemocnění tvoří malou, ale klinicky velmi významnou skupinu vysoce rizikových osob. V současné době jsou známy desítky predispozičních genů pro vznik hereditárních nádorových syndromů, pro jejichž analýzu se cílené sekvenování nové generace (NGS) stalo metodou první volby. NGS umožňuje rapidní zrychlení určení příčinné mutace v oblasti diagnostiky hereditárních nádorových syndromů. K identifikaci mutací v genech predisponujících ke vzniku dědičných nádorových onemocnění jsme navrhli analýzu pomocí panelového NGS včetně bioinformatického zpracování, které umožňuje spolehlivou identifikaci jednonukleotidových záměn, krátkých inzercí/delecí i rozsáhlých intragenových přestaveb. Bioinformatické postupy, popsané v této dizertační práci, jsme následně využili k validaci panelového NGS, ale i pro identifikaci alterací v konkrétních genech, která umožnila nalézt jejich doposud nepopsané asociace s dědičnými nádorovými onemocněními. Bioinformatické analýzy se staly základem pro jednotné zpracování rozsáhlých souborů dat z CZEKANCA konsorcia a umožňují konstrukci frekvenční databáze variant, která slouží pro zlepšení klinické diagnostiky nádorové predispozice u pacientů v ČR. Všestrannost NGS umožňuje jeho využití i na analýzu sestřihových variant nádorových predispozičních genů, která je nezbytným předpokladem pro identifikaci patogenních variant způsobujících aberantní sestřih.

Klíčová slova:

Hereditární nádorové syndromy, sekvenování nové generace, bioinformatická analýza