

Abstrakt

Průměrně 5-10% všech onkologických onemocnění vzniká u pacientů s dědičnými nádory, kteří mohou mít mutace v desítkách až stovkách nádorových predispozičních genů. Fenotypy se u nosičů mutací překrývají, proto je paralelní vyšetření panelů genů metodou volby v diagnostice. V naší laboratoři jsme připravili univerzální panel i panel určený k cílené analýze specifického nádorového onemocnění, které nám umožnily identifikovat genetické alterace u pacientek s karcinomem prsu a ovaria, pacientů s melanomem, a dalšími nádorovými onemocněními v ČR. Výsledky analýz sekvenování nové generace (NGS) ukazují, že nejčastější genetickou příčinou v ČR u karcinomu ovaria jsou dědičné mutace v *BRCA1* (u 24% neselektovaných pacientek) a u maligního melanomu *CDKN2A* (u 2 % rizikových pacientů). Přítomnost dědičných alterací je klinicky významným fenoménem ovlivňujícím prognózu i léčbu onemocnění. Interpretaci nálezů NGS však komplikuje přítomnost variant nejasného významu (VUS). Na interpretaci VUS v hlavních predispozičních genech *BRCA1* a *BRCA2* se podílíme v rámci mezinárodního konsorcia ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles). Naše i mezinárodní výsledky nejvíce studované skupiny dědičných nádorových onemocnění – pacientek s karcinomem prsu a ovaria ukazují, že třetím nejčastěji mutovaným genem v této skupině je *CHEK2*, jehož dědičné mutace predisponují i ke vzniku dalších nádorových onemocnění. Pro jeho analýzu jsme připravili modelový systém založený na cílené delecii endogenního genu *CHEK2* pomocí CRISPR/Cas9 v lidských nenádorových buňkách RPE1 a následné expresi fluorescenčně značené varianty CHK2. Pomocí tohoto systému jsme funkčně klasifikovali VUS nalezené u pacientek s karcinomem ovaria a vysoce rizikových nemocných s melanomem. Tímto přístupem nyní analyzujeme i varianty *CHEK2* identifikované v rámci ENIGMA konsorcia. Funkční klasifikace variant *CHEK2* významně přispěla k rozlišení benigních a patogenních variant vyskytujících se v české populaci.

Klíčová slova: NGS, CZECANCA, panelové sekvenování, nádorová predispozice, funkční analýza, *CHEK2*, kináza CHK2