

Úvod: Vývoj dědičného karcinomu prsu/ovaria podmiňují zárodečné mutace řady genů. V této studii byly analyzovány rozsáhlé přestavby genů BRCA1/2 a dále jsme se zaměřili na úlohu genů CHEK2 a TP53 v tumorogenezi. Metody: U 586 vysoce rizikových pacientů s karcinomem prsu/ovaria, u kterých nebyly standardní analýzou prokázány mutace v genech BRCA1/2, byly přestavby analyzovány pomocí MLPA, long range PCR a sekvenování; dlouhé delece přesahující hranice genu byly lokalizovány pomocí oligonukleotidové aCGH specifické pro lidský chromosom 17. MLPA analýza byla rovněž použita k detekci dvou často se vyskytujících mutací genu CHEK2 (c.1100delC a delece 5395 bp). K analýze kódující oblasti genu TP53 bylo použito sekvenování. Výsledky: Detekovali jsme 9 různých přestaveb genu BRCA1 u 16 pacientů. Pět z nich (delece exonů 1-17, 5-10, 13-19, 18-22 a 21-24) nebylo dosud popsáno. Delece exonů 1-17, 5-14 a 21-22 byly detekovány opakovaně a představují populačně specifické (founder) mutace. Dlouhé delece a přestavby představovaly 12,1% (16/132) všech detekovaných patogenních mutací genu BRCA1. V genu BRCA2 žádná rozsáhlá přestavba nalezena nebyla. Výskyt patogenních mutací v dalších testovaných genech byl nižší; 2 mutace byly detekovány v genu TP53 a 9 v genu CHEK2. Závěr: Přestavby představují v naší populaci významnou část mutací genu BRCA1. Jejich analýza je dle našich výsledků indikována nejen u pacientek s rodinnou zátěží, ale i u sporadických případů onemocnění, především u pacientek s časným karcinomem prsu. Jako významné se rovněž jeví testování mutací genu CHEK2, které se specificky vyskytují v naší populaci; analýza genu TP53 může být omezena na případy karcinomu prsu ve velmi nízkém věku (do 30 let).