

ABSTRAKT

Kolorektální karcinom (CRC) patří celosvětově k nejčastěji diagnostikovaným nádorům. Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy jsou predispozicí pro vznik CRC. Mezi nejvíce studované syndromy patří familiární adenomatózní polypóza (FAP) podmíněná zárodečnými mutacemi v genu *APC* a MUTYH - asociovaná polypóza (MAP) podmíněná zárodečnými mutacemi v genu *MUTYH*.

Cílem práce bylo objasnit genetické příčiny kolorektální polypózy v souboru probandů bez detekované zárodečné mutace v genu *APC*. V rámci práce byla testována přítomnost dlouhých delecí genu *APC*, byly hledány zárodečné mutace v genu *MUTYH*, případně zárodečné mutace v genu *MSH6* u probandů s monoalelickou *MUTYH* mutací a dále byl testován vliv detekovaných *APC* variant na expresi genu.

Vyšetření dlouhých delecí v genu *APC* bylo provedeno metodou MLPA v souboru 310 probandů bez detekované zárodečné mutace v genu *APC*. Mutační analýza celého genu *MUTYH* byla provedena v souboru 120 *APC*-negativních probandů metodou dHPLC. Dále byl vyšetřen exon 7 a exon 13 genu *MUTYH* u 145 *APC*-negativních probandů metodou HRM. Vliv detekované záměny na expresi genu *APC* byl testován u deseti variant.

Metodou MLPA byli ve vyšetřovaném souboru detekováni 4 probandi s dlouhou delecí genu *APC* (frekvence 1,3%), což je nižší záchyt než v zahraničí.

Funkční analýza detekovaných *APC* variant potvrdila ve většině zkoumaných případů predikovaný vliv na sestřih.

Ačkoli bylo v genu *MUTYH* popsáno více než 80 mutací a frekvence bialelických mutací se celosvětově pohybuje v rozmezí 9 – 40%, v české populaci byly nalezeny jen čtyři zárodečné mutace a frekvence bialelických mutací dosáhla 1,7% v souboru 120 *APC*-negativních probandů a 2,8% v souboru 145 *APC*-negativních probandů, u kterých byla mutační analýza genu *MUTYH* soustředěna pouze na exon 7 a 13. Mutační analýzou genu *MUTYH* bylo odhaleno kromě zmíněných čtyř mutací ještě 12 sekvenčních záměn charakteru polymorfismů.

Mutační analýza genu *MSH6* provedená u jedinců s detekovanou monoalelickou mutací genu *MUTYH* neodhalila žádné zárodečné mutace jen záměny charakteru polymorfismů.

Klíčová slova: *APC*, CRC, FAP, MAP, *MUTYH*