Genetické příčiny medulárního karcinomu štítné žlázy a Hirschsprungovy choroby

Abstrakt

Medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a Hirschsprungovu chorobu (HSCR) spojuje jejich společné zařazení mezi neurokristopatie, čili onemocnění spjatá s tkáněmi a buňkami, jejichž původ je v neurální liště. Právě v buňkách pocházejících z neurální lišty, kam patří i parafolikulární buňky štítné žlázy, jejichž zmnožením vzniká MTC, a enterické gangliové buňky, jejichž absencí v gastrointestinálním traktu se manifestuje Hirschsprungova choroba, se exprimuje membránový tyrozinkinázový receptor RET. Tento receptor má významnou úlohu při proliferaci, diferenciaci a přežívání těchto buněk a jeho prostřednictvím je aktivováno mnoho signálních drah. Pokud dojde k porušení přísně regulované aktivace, např. vlivem mutací v konkrétních místech jeho genu, stává se *RET* velmi účinným onkogenem. Aktivující zárodečné mutace v *RET* proto-onkogenu vedou ke vzniku familiárních forem MTC, zatímco sporadické formy MTC jsou způsobeny somatickými mutacemi v nádorové tkáni. Naopak inhibující mutace vyvolají poruchu migrace prekurzorů gangliových buněk při vývoji enterického nervového systému a vznik HSCR. V ojedinělých případech se obě onemocnění u pacienta sdružují vlivem mutací schopných aktivace i inaktivace. I v případech, kdy kauzální mutace není v celém genu zastižena, vazebné studie poukazují na majoritní účast *RET* proto-onkogenu v patogenezi obou onemocnění. Pozornost se proto soustředí také na význam polymorfismů jako modifikujících faktorů, schopných ovlivnit expresi proteinu a podílet se na vzniku a modulaci onemocnění. Disertační práce zde předkládá rozsáhlou studii zaměřenou na zkoumání různých rolí *RET* proto-onkogenu v souvislosti s MTC a HSCR. Kromě detekce hlavních genetických příčin MTC a HSCR bylo u pacientů s HSCR vymezeno riziko vzniku MTC. U pacientů byly studovány polymorfismy vybrané z různých částí genu a bylo zjištěno zvýšení či snížení rizika ve spojení s konkrétními variantami. Genetické změny, mutace i polymorfismy, byly korelovány s fenotypovými projevy, přičemž byla využita obsáhlá klinicko-patologická data pacientů poskytující informace o formě, agresivitě a vývoji onemocnění, z nichž bylo možné usuzovat na prognózu nemoci a riziko pro rodinné příslušníky. Vzhledem k možnostem molekulárně genetického vyšetření se v rodinách s familiární formou MTC zásadně změnila prevence a léčba MTC, kdy lze onemocnění predikovat již v preklinickém stadiu a předejít mu profylaktickým výkonem.