

Studium dědičné predispozice ke karcinomu prsu a ovaria

Doc. MUDr. Zdeněk Kleibl, PhD. Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK

Karcinom (ca) prsu a ovaria patří mezi nejzávažnější onkologické diagnózy u žen v ČR. Pacientky s dědičnými formami tohoto onemocnění tvoří malou, ale klinicky závažnou, podskupinu. Obě diagnózy vynikají zvýšenou četností výskytu **dědičných forem**, které přesahují 10% všech případů. Jejich nápadnými klinickými charakteristikami je vysoké celoživotní riziko vzniku nádorů s nástupem v mladém věku, autozomálně-dominantní typ dědičnosti nádorové predispozice a z toho plynoucí hromadění onkologických onemocnění v postižených rodinách. **Identifikace genetického defektu**, způsobujícího hereditární ca prsu a ovaria, umožňuje identifikovat rizikové osoby a pomocí **specifické prevence, časně diagnostiky a cílené léčby** významným způsobem zlepšit kvalitu a délku jejich života.

Hlavní predispoziční geny dědičné formy ca prsu a ovaria – **BRCA1 a BRCA2** – byly identifikovány v letech 1994 – 1996. Úloha jejich proteinových produktů, které se podílejí na opravách dvouřetězcových zlomů DNA, byla charakterizována následně. V roce 1997 jsme ustanovili Laboratoř onkogenetiky, jejíž dominantní náplň tvoří studium dědičné formy ca prsu a ovaria. Na počátku jsme identifikovali význam příčinných mutací genů **BRCA1 a BRCA2** (pomocí *in vitro* transkripce a translace (PTT) a manuálního sekvenování) v naší populaci, ve které dominantní úlohu sehrávají mutace genu **BRCA1**. Následně jsme analyzovali význam rozsáhlých **intragenových přestavb BRCA1** genu (10% patogenních variant) pomocí MLPA analýz. Specifická úloha proteinových produktů obou hlavních predispozičních genů, které při DNA-reparačních pochodech vystupují ve formě multiproteinových komplexů ovlivňujících procesy oprav DNA a související signální děje v buňce, vedla k **identifikaci dalších kandidátních genů** nádorové predispozice. Mutace v těchto genech (**CHEK2, ATM, PALB2, NBN, RAD51C, RAD51D, p53, PPM1D**), charakterizované pomocí různých technických přístupů (dHPLC, HRM, sekvenování, aCGH), jsme identifikovali u vysoce rizikových pacientů. Nalezené patogenní varianty vykazují nezářidka populačně-specifický charakter s četností řádově nižší, než je tomu u mutací hlavních predispozičních genů. Uvedené skutečnosti reflektovala snaha o **zavedení cíleného sekvenování nové generace (NGS)** do analýzy nádorové predispozice v roce 2011. V prvotním projektu jsme se zaměřili na analýzu hereditárních variant **v panelu 581 genů** kódujících proteiny angažované v procesech oprav genomové DNA nebo asociované s ca prsu ve skupině 325 vysoce rizikových osob bez mutací v genech **BRCA1, BRCA2 a PALB2**. Dědičné mutace postihující čtecí rámec 25 DNA reparačních genů jsme našli u 12,6% pacientů, mutace dalších 48 genů jsme identifikovali u 22,8% nemocných. Ve skupině DNA reparačních genů jsme nově identifikovali varianty způsobující zvýšení rizika vzniku ca prsu u jejich nosičů. Třebaže biologické charakteristiky a klinický význam řady popsaných variant čekají na další analýzy, naše studie prokázala, že 9% vyšetřovaných tvoří pacienti s mutací v genech, u kterých lze využít stávající klinická doporučení upravující preventivní opatření u nosičů mutací. Přítomnost diskordantních nálezů naznačila důležitost analýz širšího spektra predispozičních genů. Na základě výsledků a zkušeností pilotní studie jsme připravili **panel CZEKANCA** (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) pro cílené sekvenování predispozičních genů napříč nádorovými syndromy. Do současnosti jím ve čtyřech centrech v ČR bylo analyzováno >3500 vzorků. Průběžné výsledky ukazují, že patogenní a pravděpodobně patogenní varianty se vyskytují u ~30% pacientek s ca prsu a ~40% pacientek s ca ovaria. Analýza pomocí jednotného panelu umožňuje budování databáze genotypů ovlivňujících vznik dědičných forem nádorových onemocnění v ČR. Další výzkumné aktivity, probíhající ve spolupráci s domácími i zahraničními centry, jsou zaměřeny na funkční charakterizaci důsledků přítomnosti populačně specifických variant a jejich podílu na vzniku karcinomu prsu a ovaria.

1. Kleibl Z, et al. The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 90(2):165-7.
2. Janatova M, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1 and BRCA2 negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(12):2323-2332.
3. Lhota F, et al. Hereditary truncating mutations of DNA repair and other genes in BRCA1/BRCA2/PALB2-negatively tested breast cancer patients. *Clin Genet.* 2016;90(4):324-33.