

Studie: Komplexní analýza molekulárních charakteristik lézí ženského genitálu

Projekt MZ ČR RVO – VFN 641

Ústav patologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice

Studie navazuje na pilotní studii, věnované analýze somatických variant genu HNF1B u lézí endometria.

Léze ženského genitálu zahrnují heterogenní skupinu nádorů. Nejčastěji jsou diagnostikovány karcinomy endometria a ovaria, zejména typy endometroidní, mucinózní, serózní a světlobuněčný typ. Jednotlivé histologické typy vznikají na podkladě odlišných prekurzorů, mají různou odpověď na terapii, liší se prognózou i výskytem genetických a epigenetických změn.

Napříč subtypy nádorů ženského genitálu se s různou frekvencí vyskytují např. somatické mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *AKT*, *ARID1A*, *KRAS*, *BRAF* a *HER2*. Předpokládá se, že somatické alterace těchto genů se podílejí na patogenezi různých forem lézí ženského genitálu. Nicméně dosud chybí práce, která by popisovala komplexní molekulární charakterizaci nádorů ženského genitálu. Sledování a charakterizace genových alterací a expresních profilů vybraných genů a jejich korelace s klinicko-patologickými daty by mohla přispět nejen ke zlepšení diferenciální diagnostiky, což má dopad na způsob péče o pacienta, ale i k objasnění odlišného biologického chování jednotlivých subtypů nádorů ženského genitálu.

V souboru nádorů budou pomocí sekvenování nové generace (NGS), za využití technologie sequence-capture a MiSeq sekvenátoru (Illumina), vyšetřeny somatické alterace vybraných genů zahrnujících geny kódující proteiny účastníci se regulace buněčného cyklu, reparačních procesů, a epiteliální-mezenchymální tranzice (např. *BRCA1/2*, *PTEN*, *TP53*, *AKT*, *ARID1A*, *KRAS*, *BRAF*, *SNAI1*, *SNAI2*, *SNAI3*, *ESR1/2*, *JAM-1*, *JAM-2*, *JAM-3* a další). V relevantních případech mohou být výsledky NGS analýzy doplněny sledováním epigenetických znaků (především metylace promotorových oblastí), analýzou exprese na úrovni RNA (qPCR) či proteinu (imunohistochemie).

Cílem bude zevrubná charakterizace somatických genetických a epigenetických alterací, expresních profilů a imunohistochemických znaků u vybraných subtypů lézí ženského genitálu. Zaměříme se zejména na studium genů a genových produktů asociovaných s procesy nádorové transformace.

Rozšíření studie na větší soubor dobře klasifikovaných a charakterizovaných nádorů, ať už endometria či ovaria, umožní zjistit možnosti využití těchto faktorů (mutačního profilu) v diferenciální diagnostice a sběr klinických dat nám umožní sledovat i jejich prognostický či prediktivní význam.