

2. Streszczenie.

W 2012 roku na świecie odnotowano 1 671 149 nowych zachorowań na raka piersi, co stanowi 25% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Raka jajnika rozpoznano u 238 719 kobiet na świecie, co stanowi 4% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Śmiertelność na świecie spowodowana rakiem piersi wśród kobiet chorych na nowotwory złośliwe jest najwyższa i wynosi 15%, natomiast rak jajnika jest 7 przyczyną zgonów wśród kobiet chorych na raka.

Rak piersi i rak jajnika, podobnie jak większość chorób nowotworowych, należą do schorzeń wielogenowych ze znaczącym udziałem wieku, aktywności hormonalnej i różnorodnych czynników środowiskowych. Z doniesień literaturowych wynika, że 5-10% wszystkich raków piersi wykazuje uwarunkowanie dziedziczne, czyli są spowodowane określoną mutacją w genach zwiększających ryzyko zachorowania, takich jak: *BRCA1*, *BRCA2*, *NBS1*, *PALB2*. Stwierdzenie mutacji patogennej w genie *BRCA2* zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi do 70%, a na raka jajnika do około 40% w ciągu całego życia. Wykazano również związek mutacji w genie *BRCA2* z nowotworami trzustki, gruczołu krokowego i czerniakiem.

Ukierunkowane genotypowanie w poradnictwie genetycznym wynika z efektu założycielskiego patogennych mutacji w genach powiązanych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych. Podczas gdy występowanie patogennych mutacji założycielskich w genie *BRCA1* w polskiej populacji chorych na rodzinny rak piersi lub jajnika zostało potwierdzone w wielu niezależnych badaniach, podobnych wariantów o efekcie założycielskim nie opisano w genie *BRCA2*. Celem mojej pracy było ustalenie praktycznego algorytmu poszukiwania predyspozycji genetycznych w obrębie genu *BRCA2* u chorych na raka piersi lub jajnika.

Moja praca uwzględniła trzyetapowy proces badawczy, w którym posługiwałam się trzema metodami analitycznymi: denaturacyjną chromatografią cieczową (dHPLC), genotypowaniem

metodą dyskryminacji alleli oraz sekwencjonowaniem wielkoskalowym (NGS). W pierwszym, pilotażowym etapie wybrałam 105 chorych na raka piersi i/lub jajnika, u których nie wykryto mutacji w genie *BRCA1* i wykonałam u nich badanie przesiewowe metodą dHPLC. Analizie poddałam odcinki kodujące genu *BRCA2* i przylegające do nich fragmenty intronów. Pilotażowe wyniki badań pierwszego etapu ujawniły szereg patogennych mutacji w genie *BRCA2*, których występowanie oceniłam następnie w grupie 1711 chorych oraz w grupie kontrolnej 2291 osób zdrowych stosując metodę dyskryminacji alleli. W III fazie projektu genotypowanie przeprowadziłam z użyciem masowego sekwencjonowania ampliconów części kodującej genu *BRCA2* w grupie 512 kobiet chorych na raka piersi i/lub jajnika, u których w II fazie badań nie znaleziono mutacji patogennych w genach *BRCA1* i *BRCA2*. W wyniku analizy genu *BRCA2* metodą NGS mutacje patogene stwierdziłam u 24 spośród 512 chorych, co stanowi 4,7%.

Zgodnie z wynikami mojej pracy, w genie *BRCA2* nie udało się wytypować żadnych mutacji, które w polskiej populacji występują szczególnie często u chorych na raka piersi lub jajnika. Ostateczny wniosek moich badań sprowadza się do następującego stwierdzenia: sekwencjonowanie ampliconów powinno stać się metodą obowiązującą w poszukiwaniu patogennych mutacji w genie *BRCA2* u kobiet chorych na raka piersi i raka jajnika. Mając na uwadze, że we wspomnianej grupie chorych zdecydowanie częściej występują mutacje w genie *BRCA1*, zasadne byłoby wprowadzenie badania genu *BRCA2* metodą sekwencjonowania nowej generacji po uprzednim wykonaniu testów przesiewowych w kierunku zmian w genie *BRCA1*.