

Novo-generačné sekvenovanie DNA reparačných génov pacientov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty

Holečková K.^{1,2}, Kliment J. st.¹, Baluchová K.²

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Martin, Slovensko

¹ Univerzitná nemocnica Martin, Urologická klinika, ² Martinské centrum pre biomedicínu, Divízia Onkológie

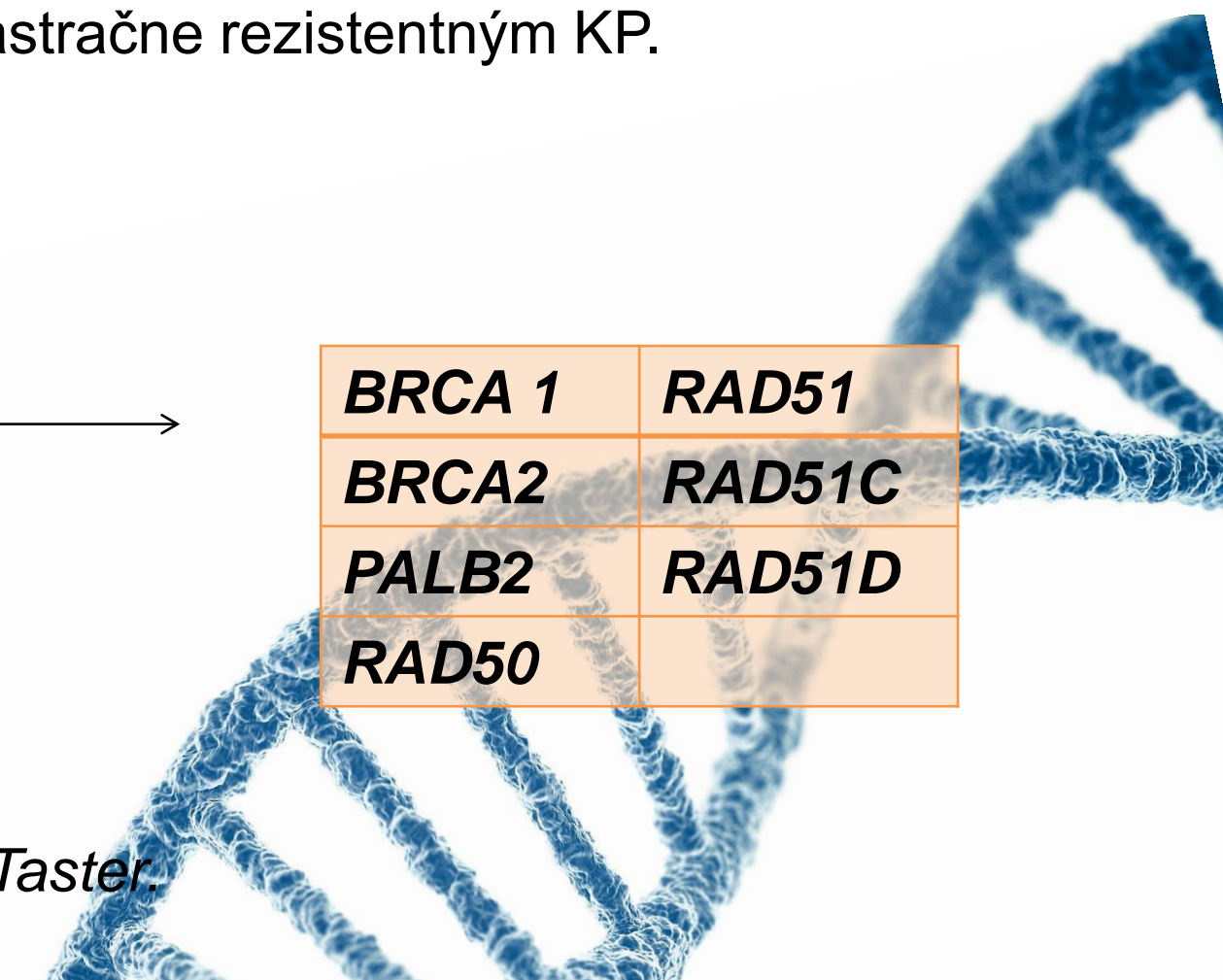
Úvod

Karcinóm prostaty (KP) je druhým najčastejšie diagnostikovaným onkologickým ochorením na Slovensku, postihujúci mužský urogenitálny systém, ktorého incidencia celosvetovo narastá. Príčiny vzniku KP nie sú známe, avšak medzi faktory zvyšujúce riziko výskytu zaraďujeme napr. vek, rasovú príslušnosť, hladinu testosterónu, fajčenie, nesprávnu životosprávu, ale aj genetické faktory.

Neznáme dedičné zložky KP sú považované za menej významné, avšak značne prispievajú k rozvoju agresivity, skoršiemu nástupu a rozdielnemu priebehu KP. Cieľom tejto práce bolo identifikovať klinicky relevantné varianty v siedmych DNA reparačných génoch pomocou novo-generačného sekvenovania DNA 50-tich pacientov s kastračne rezistentným KP.

Metódy

- Z periférnej krvi 50-tich pacientov s kastračne rezistentným KP sme sekvenovali sedem DNA reparačných génov na platforme *Illumina (HiSeq)*.
- Primárne sekvenačné dáta boli filtrované pomocou *Ensembl Variant Predictor*.
- Výskyt identifikovaných variant bol kontrolovaný pomocou *Integrative Genomic Viewer*.
- Klinický význam variant sme vyhľadávali v databázach *ClinVar* a *Varsome*.
- Dopad variant na funkciu proteínu sme verifikovali pomocou *PolyPhen-2*, *SIFT* a *MutationTaster*.



<i>BRCA 1</i>	<i>RAD51</i>
<i>BRCA2</i>	<i>RAD51C</i>
<i>PALB2</i>	<i>RAD51D</i>
<i>RAD50</i>	

Gén	Kódujúca sekvencia	Proteínová sekvencia	dbSNP	Efekt	Klinický význam
<i>BRCA2</i>	c.10094_10095insGAATTATAT	p.Val3365_Ser3366insAsnTyrIle	rs758307938	<i>inframe insertion</i>	neznámy
	c.10095_10096insT	p.Ser3366Ter	rs730881599	<i>frameshift</i>	neznámy
	c.1813dupA	p.Ile605AsnfsTer11	rs80359308	<i>frameshift</i>	patogénny
	c.7057G>C	p.Gly2353Arg	rs80358935	<i>missense</i>	neznámy
<i>PALB2</i>	c.2993G>A	p.Gly998Glu	rs45551636	<i>missense</i>	pravdepodobne benígny
<i>RAD50</i>	c.541dupT	p.Ser181PhefsTer7	rs786201531	<i>frameshift</i>	neznámy
	c.733G>A	p.Glu245Lys	rs797044753	<i>missense</i>	neznámy
<i>RAD51C</i>	c.859A>G	p.Thr287Ala	rs28363317	<i>missense</i>	neznámy

Záver

V génoch *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51C* a *RAD51D* sa nám nepodarilo identifikovať varianty s možným patogénnym významom, avšak v géne *BRCA2* sme identifikovali doposiaľ nepublikovanú komplexnú heterogénnu mutáciu c.10094_10095insGAATTATAT a p.Ser3366Ter, jeden patogénny *frameshift* variant p.Ile605AsnfsTer11, jeden *missense* variant p.Gly2353Arg, a v géne *RAD50* jeden patogénny *frameshift* variant p.Ser181PhefsTer7.

Výskyt identifikovaných variant s možným patogénnym významom bol v našom súbore pacientov ojedinelý. Tieto varianty majú potenciál zmeniť funkciu proteínov a efektívnosť reparácie DNA u pacientov s kastračne rezistentným KP. Tieto zistenia vyžadujú ďalšie skúmanie na funkčnej úrovni proteínov, aby sa objasnil ich vplyv na agresivitu metastatického KP.