Název vyšetření: Karcinom prsu a vaječníků - rozšířený NGS panel
21 genů (analýza celých genů, jejich kódujících oblastí a míst sestřihu: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, FAM175A, FANCD2, CHEK2, MRE11, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD54L, TP53, RAD50, RAD51C, RAD51D)

Popis:

Karcinom prsu je v ČR nejčastějším zhoubným nádorem u žen (incidence přibližně 100 žen ze 100 tis. ročně), avšak vzácně onemocní i muži, kteří tvoří necelé 1% nemocných. Existuje řada faktorů, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu prsu u žen. Patří sem faktory genetické, hormonální, nutriční a faktory zevního prostředí. Nejdůležitějším rizikovým faktorem je však věk. Jejich incidence totiž začíná výrazně stoupat v období kolem 30. roku a nádory objevující se ve věku nad 45 let představují valnou většinu.

Z genetických faktorů jsou nejvýznamnější především mutace v genech BRCA1 a BRCA2, které jsou autosomálně dominantní a inaktivace jedné kopie genu má patogenní efekt. Proteiny BRCA1 a BRCA2 jsou spojeny s aktivací reparace dvouřetězcových zlomů a homologní rekombinace a jsou důležité v udržování stability genomu. Poškození genu BRCA1 se zvýšeně objevuje právě u karcinomu prsu, vaječníků (HBOC; hereditary breast and ovarian cancer) a v menší míře též u mužů s karcinomem prostaty. Přenašečky mají celoživotní riziko, že onemocní karcinomem prsu (55-85%) nebo karcinomem vaječníků (15-45%). Porucha genu BRCA2 je spojená obvykle z horší prognózou.

Nádory vaječníků a vejcovodů představují asi 15 % všech zhoubných novotvarů u žen. Příčina vzniku nádorů vaječníků není známa. Významná role se však připisuje ženským pohlavním hormonům a jejich vlivu na ovulaci. Proto užívání hormonální antikoncepce, které blokuje ovulaci, vede ke snížení rizika nádorového bujení. Zda toto snížení rizika trvá i po ukončení užívání hormonální antikoncepce, není známo.
Jsou známy i dědičné formy nádorů vaječníků. Tím jsou ohroženy nejvíce ženy s mutací genů BRCA1 a BRCA2. Tyto nádory postihují mladší ženy do 40 let věku. Obecně postihují zhoubné nádory vaječníků nejčastěji ženy ve věku mezi 50 a 75 lety.

U mužů mutace v genu BRCA2 zvyšují riziko rakoviny prostaty až sedmkrát. Poškozený gen BRCA1 zdvojnásobuje riziko vzniku tohoto onemocnění u mužů mladších 65 let. Zárodečné mutace BRCA1 a BRCA2 spojeny s onemocněním vyšší agresivity, což se projevuje nižším stupněm diferenciace a vyšším stadiem v době diagnózy. Kromě toho jsou mutace BRCA1 a BRCA2 významně spojeny se zvýšeným rizikem recidivy, progrese do metastatického onemocnění a úmrtí na karcinom prostaty.

Je také pozorováno zvýšené riziko vzniku karcinomu pankreatu u nositelů mutací genu BRCA1 i BRCA2.

Karcinom prsní žlázy se může vyskytovat i u mužů, ale jeho incidence je stokrát nižší než u žen. Rizikové faktory jsou shodné s těmi u žen a zahrnují vyšší věk, nádorové onemocnění prsu v rodině, vystavení se vyššímu množství estrogenů nebo ionizačnímu záření, neplodnost nebo obezitu.

BRCA (BReast CAncer) jsou tumor supresorové geny. Produkty těchto genů se účastní kontroly buněčného cyklu a oprav poškozené DNA. Proteiny pBRCA1 a pBRCA2 se nachází v jádře. Obsahují vazebné domény, které jim umožňují interagovat s dalšími proteiny. Prokázanou interakcí je vazba s produktem genu RAD51. Na poškození DNA zareaguje

produkt genu ATM. Proteinkinasa ATM spustí fosforylační kaskádu,
během níž se fosforyluje protein pBRCA1. Ten následně interaguje s proteinem pRAD51, který se účastní oprav dvouřetězcových zlomů DNA procesem homologní rekombinace. Protein pBRCA2 také interaguje s tímto komplexem. Jeho úlohou je transportovat pRAD51 do místa poškození.

Bylo prokázáno, že BRCA1 interaguje s MSH proteiny. Tyto MSH proteiny se podílejí na opravách lézí DNA vzniklých v důsledku spontánních chyb během replikace DNA, na opravách poškozené DNA a opravě dvouřetězcových zlomů DNA. BRCA1 hraje roli při řízení transkripce genů a nejnověji bylo popsáno, že se podílí i na ubikvitinaci (BRCA1-BARD1 komplex). Zárodečné mutace genu pro E-cadherin (CDH1, membrány epiteliálních buněk) jsou spojeny s karcinomem žaludku ale i s dědičnou predispozicí ke karcinomu prsu. Podle nových studií jsou i mutace v genu PMS2 spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny prsu. TP53 je nádorový supresorový gen, který je často mutován u různých druhů rakoviny včetně rakoviny prsu. Změny v tomto genu vedou ke změně exprese různých genů, které jsou přímo nebo nepřímo pod transkripční kontrolou p53.

Při tvorbě knihovny je používáno ämplifikační obohacení. Pokud by se zjistila jakákoliv odchylka, např. nedostatečné množství osekvenovaných readů, jejich horší kvalita, nedostatečné pokrytí jednotlivých úseků, apod., sekvenační běh se opakuje.

V případě nalezení patologické či suspektně patologické varianty analýzou NGS dat, se její přítomnost potvrzuje Sangerovým sekvenováním.

V rámci hodnocení NGS dat jsou filtry nastaveny tak, aby byly analyzovány pouze výše uvedené geny vyžádané lékařem. Nedochází tedy k sekundárním/nevyžádaným nálezům.

Jednotky: -

Referenční hodnoty:

Nalezené varianty řadíme dle účinku do kategorií: patologická, suspektně patologická, varianta nejasného významu, suspektně benigní a varianta benigní. Nalezené varianty jsou detailněji popsány v závěrečné zprávě.
Varianty suspektně benigní nebo benigní vydáváme ke zprávě na vyžádání.

Odběr:

- Nesrážlivá periferní krev 2x (1x pro verifikaci případného pozitivího výsedku), zkumavka s protisrážlivou látkou K_3EDTA nebo citrátem sodným
- Krev nesmí být odebrána do heparinu!
- Pro molekulárně genetické vyšetření stačí 2 ml krve v malé zkumavce.
- Odběr není třeba provádět na lačno!
- Odebraný materiál (krev) je třeba skladovat při 4-8^{o}C, pokud není bezprostředně po odběru zaslán do laboratoře. Za těchto podmínek je možné uchovávat biologický materiál 7 dnů. Pokud se předpokládá delší uskladnění před odesláním do laboratoře, je vhodné odebraný

biologický materiál zamrazit.

Biologický materiál: 2x nesrážlivá periferní krev

Provádí se: 1 x 45 dnů

Doba odezvy: 45 pracovních dnů