

7. Streszczenie

Dziesięć procent pacjentów pediatrycznych, u których rozwinął się nowotwór jest nosicielem wrodzonego defektu genetycznego, który przyczynił się do zachorowania. Rozwój technologii całogenomowych umożliwia obecnie sekwencjonowanie całych genomów pacjentów w relatywnie krótkim czasie. Jednym z najczęściej dotkniętych defektem genów jest *TP53*. Na podstawie obserwacji rodzin z wieloma przypadkami ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) zidentyfikowano także inne germinalne defekty związane z ryzykiem rozwoju ALL, które dotyczyły genów kodujących czynniki transkrypcyjne, zaangażowane w dojrzewanie i różnicowanie komórek hematopoetycznych: *IKZF1*, *ETV6*, *PAX5*. W kwalifikacji pacjentów pediatrycznych do badań w kierunku wrodzonej predyspozycji do nowotworzenia wykorzystuje się następujące kryteria: występowanie nowotworów w rodzinie, współistniejące choroby i/lub cechy fenotypowe, rozwinięcie nowotworu wtórnego poniżej 18 roku życia czy występowanie specyficznych aberracji w genomie nowotworowym. Praca podejmuje temat poszukiwanie nowych defektów genowych, które predysponują do ALL.

W tym celu przeprowadzono sekwencjonowanie całoksonowe oraz wykorzystano dane pochodzące z sekwencjonowania RNA rutynowo wykonywanego na materiale somatycznym z diagnozy ALL. Do badania włączono 42 pacjentów, którzy zaklasyfikowani byli na podstawie wyżej wymienionych kryteriów.

W badanej grupie pacjentów zidentyfikowano ogółem 24 warianty patogenne lub potencjalnie patogenne według klasyfikacji ACMG u 25 pacjentów. Trzy warianty były obserwowane u dwóch różnych pacjentów, a u 3 pacjentów udało się zidentyfikować 2 warianty patogenne. W przeprowadzonym badaniu dzięki uzyskanym wynikom postawiono diagnozę zespołów predyspozycji do nowotworów w tym zespołu Blooma, zespołu konstytutywnego defektu naprawy błędnie sparowanych zasad (CMMRD – constitutional mismatch repair deficiency) i zespołu Nijmegen. W badaniach ujawniono cztery defekty w genach związanych z ryzykiem rozwoju niehematologicznych nowotworów. Dodatkowo zidentyfikowano 5 wariantów w genach niepowiązanych do tej pory z ryzykiem rozwoju nowotworu. Procentowo liczba wariantów patogennych bądź potencjalnie patogennych w poszczególnych kryteriach wynosiła: 57% w przypadku rodzinnej predyspozycji do nowotworów, 42% w przypadku występowania drugiego nowotworu, 85,7 % współwystępowania innych cech fenotypowych

oraz 76% u pacjentów włączonych na podstawie aberracji zidentyfikowanych w genomie białaczkowym.

W prezentowanych badaniach udało się zidentyfikować zarówno pacjentów z defektami, które silnie są związane z predyspozycją do ALL, jak również ujawnić warianty, które do tej pory nie były wiązane z ryzykiem rozwoju ALL. Te ostatnie wymagają wykonania badań funkcjonalnych celem potwierdzenia ich promującego kancerogenezę charakteru.