

Streszczenie

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest rzadkim nowotworem neuroendokrynnym wywodzącym się z okołopęcherzykowych komórek C tarczycy. U większości chorych z obciążonym wywiadem rodzinnym, ale także w przypadkach pozornie sporadycznych wykrywane są mutacje aktywujące w genie *RET*, zlokalizowane najczęściej w eksonach: 10, 11 oraz 13-16. Opisano także występowanie mutacji w innych eksonach genu *RET*, oraz mutacji tandemowych, które mogą być związane z agresywnym przebiegiem choroby.

Obserwacja przebiegu klinicznego dziedzicznego raka rdzeniastego tarczycy wskazuje na fenotypową heterogenność. Ponadto zauważalny jest bardzo zróżnicowany przebieg choroby u członków tej samej rodziny – posiadających identyczną mutację w genie *RET*. Obserwuje się zróżnicowanie wieku zdiagnozowania nowotworu, różne nasilenie oraz lokalizację objawów towarzyszących. Sugeruje to istnienie dodatkowych czynników modyfikujących chorobę zarówno środowiskowych, jak i genetycznych. Wielu badaczy wskazuje tu na możliwy wpływ polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) w obrębie genu *RET*, jednak dane różnią się w zależności od badanej populacji.

Głównym celem niniejszej rozprawy było scharakteryzowanie grupy wielkopolskich pacjentów z RRT w aspekcie występowania mutacji germinalnych w genie *RET* oraz ocena ich rozkładu i korelacji z obrazem klinicznym. W tym celu zaprojektowano i zoptymalizowano testy przesiewowe oparte o technikę wysokorozdzielczej analizy topnienia fragmentów DNA (HRMA) oraz testy wykorzystujące technikę pirosekwencjonowania, do bezpośredniej identyfikacji najczęściej występujących mutacji w genie *RET*. Przeprowadzone badania pozwoliły na identyfikację mutacji u 51 osób badanych, w tym u 15 osób przed wystąpieniem objawów choroby nowotworowej i tym samym umożliwiły wdrożenie programu opieki i przeprowadzenie u nich profilaktycznej tyreoidektomii. Ponadto u 125 członków rodzin chorych wykluczono obecność zmutowanego allela genu *RET*. Zaobserwowano wyższą częstość mutacji kodonu 634 w eksonie 11 (70,6%), natomiast częste w innych doniesieniach mutacje w eksonie 10 występowały rzadko (2%). U 21% chorych obecne były mutacje w eksonie 13.

W badanej grupie zanalizowano również siedem wariantów polimorficznych genu *RET* i oszacowano ich potencjalny wpływ na ryzyko wystąpienia RRT oraz przebieg choroby. Porównując chorych z postacią sporadyczną i dziedziczną raka rdzeniastego tarczycy i grupę populacyjną zaobserwowano istotne statystycznie różnice w rozkładzie genotypów, analizując polimorfizmy: IVS1+9277C>T, p.A45A, p.A432A i p.L769L.

Zauważono jednocześnie, że wariant IVS1+9277C>T, związany z obniżeniem aktywności enhancera MCS+9.7 położonego w intronie 1 genu *RET*, może wpływać modyfikująco na obraz kliniczny raka rdzeniastego tarczycy – rozważając występowanie pierwotnej nadczynności przytarczyc u chorych z postacią rodzinną zaobserwowano efekt ochronny allele c.73+9277T (OR=0,09, C.I.=[0,01-0,71], $p=0,005$).

Dokładna identyfikacja i interpretacja mutacji genu *RET* jest niezbędna do wdrożenia prawidłowego schematu postępowania u chorych z RRT a w przyszłości może stanowić podstawę do opracowania i zastosowania terapii celowanej. W tym świetle ważne pozostaje dalsze doskonalenie technik badania DNA a przedstawione w niniejszej rozprawie wyniki mogą przyczynić się do realizacji tego ważnego celu.