

Streszczenie

Genetyczna predyspozycja do nowotworu zwiększa szansę na jego pojawienie się w trakcie życia osoby. Warunkowana jest ona specyficznymi zmianami sekwencji genów uczestniczących w procesach związanych z kontrolą cyklu komórkowego i zachowaniem integralności genomu. Wyzwaniem współczesnej diagnostyki molekularnej jest skuteczne wykrywanie patogenicznych zmian sekwencji w materiale pacjenta. Wykrycie mutacji, szczególnie w ciężkich zespołach nowotworowych, jest kluczowe, ponieważ poprzez identyfikację osób należących do grupy ryzyka, pozwala możliwie najwcześniej otoczyć ich odpowiednią profilaktyką medyczną. Daje to możliwość szybkiej reakcji w razie wystąpienia choroby już w jej wczesnym stadium, tym samym zwiększając szansę na wyleczenie. Dzięki temu, możliwe jest również wykluczenie z kosztownym badań diagnostycznych osób, które pochodzą z rodzin obciążonych, a nie odziedziczyły czynnika ryzyka.

Predyspozycje nowotworowe mogą być warunkowane zarówno małymi zmianami sekwencji jak i dużymi rearanżacjami genomu. Detekcja genetycznego podłoża rozpoznanych u pacjenta objawów wymaga obecnie zastosowania szeregu odrębnych technik. Rozwój diagnostyki molekularnej zmierza w kierunku redukcji czasu i kosztów niezbędnych na wykonanie analiz, a także zwiększenia wydajności, czułości oraz przepustowości wykonywanych badań. Opracowywanie nowych metod z zakresu wykrywania mutacji przyczynia się do lepszego poznania struktury i funkcjonowania genomu oraz polepszenia opieki medycznej.

W rozprawie doktorskiej, którą stanowią trzy prace oryginalne, przedstawiono opracowanie oraz walidację nowych metod wykrywania dziedzicznych predyspozycji do nowotworów, na podstawie wybranych jednostek chorobowych. Rozprawa obejmuje metodykę wyszukiwania małych mutacji genu *STK11* u pacjentów z rozpoznanym zespołem Peutza-Jeghersa, porównawczą analizę topnienia w wysokiej rozdzielczości (C-HRM), będącą nową metodą wykrywania małych i dużych zmian sekwencji oraz opis aplikacyjnego zastosowania C-HRM w wykrywaniu najczęstszych zmian genu *CHEK2*.

Opracowane metody podnoszą skuteczność ekonomiczną i efektywność diagnostyki molekularnej poprzez skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie analiz i uproszczenie procedur. Pozwala to na objęcie badaniami większej grupy pacjentów i zwiększenie efektywności diagnostyki. Analiza topnienia w wysokiej rozdzielczości (HRM) jest obecnie jednym z najbardziej efektywnych narzędzi do analiz przesiewowych, a opracowanie C-HRM umożliwiającego jednoczesną detekcję dużych rearanżacji, bez zmiany specyfiki metody i przy zachowaniu możliwości HRM do wykrywania małych mutacji, znacząco zwiększa jego aplikacyjność.