

Głównym celem projektu pt. "Identyfikacja nowych genów wysokiego ryzyka raka piersi przez sekwencjonowanie cało-ekosomowe w homogennej genetycznie populacji polskiej" jest identyfikacja nowych genów wysokiego ryzyka dla raka piersi na modelu populacji polskiej.

Nasze wcześniejsze prace sugerują, że Polska jest krajem o stosunkowo homogennej populacji z genetycznego punktu widzenia, oznacza to, że zmienność genetyczna w naszej populacji jest mniejsza niż w krajach Europy Zachodniej lub Ameryki Północnej. Dotychczas, we wszystkich poznanych genach, które są związane w istotny sposób z dziedziczną predyspozycją do raka piersi w Polsce (BRCA1, CHEK2, NBS1, PALB2 oraz RECQL) wykryto mutacje założycielskie (jedną lub kilka mutacji). Z pośród alleli założycielskich (mutacji) związanych z predyspozycją do raka piersi na świecie, około połowa zmian została zidentyfikowana w badaniach kobiet w polskiej populacji (patrz: Narod S.A., Genetic Variants Associated with Breast cancer risk, Lancet Oncology, May 2011). Tak więc tak w naszych badaniach poszukujemy mutacji założycielskich a nie genów *per se*.

W około 50% przypadków rodzin z dziedzicznym rakiem piersi (HBC) nie wykrywa się mutacji w znanych genach. Nasza hipoteza badawcza zakłada, że przyczyną pewnego odsetka silnych agregacji raka piersi w naszej homogennej genetycznie populacji, są rzadkie mutacje założycielskie w nowych genach wysokiej penetracji, takich jak odkryty przez nas nowy gen RECQL (Cybulski et al. Nature Genetics, 2015).

Obecny projekt jest istotną kontynuacją naszego bieżącego programu badawczego, który ma na celu identyfikację podłoża genetycznego raka piersi w populacji polskiej. Dzięki wsparciu NCN w naszym poprzednim (zakończonym) projekcie (NCN-2011/03/B/NZ2/01510, kierownik C. Cybulski) oceniliśmy sekwencję ponad 20 000 genów za pomocą sekwencjonowania cało-eksomowego (whole-exome sequencing - WES) u 144 kobiet z rakiem piersi z rodzin HBC i zidentyfikowaliśmy nowy gen wysokiego ryzyka raka piersi RECQL (Cybulski et al. Nature Genetics 2015). Należy podkreślić, że w trakcie realizacji poprzedniego grantu nie wykryliśmy żadnej mutacji założycielskiej genu RECQL w grupie 144 pacjentek, u których wykonano WES. Dopiero sekwencjonowanie tego genu w większej grupie 475 przypadków HBC umożliwiło wykrycie mutacji założycielskiej genu RECQL, co z kolei umożliwiło udowodnienie jej związku z ryzykiem raka piersi w dużej serii przypadków i kontroli w fazie walidacyjnej.

Na podstawie doświadczeń z realizacji poprzedniego grantu uważamy, że mamy do czynienia z rzadkimi mutacjami założycielskimi. Aby zidentyfikować takie rzadkie allele niezbędne jest sekwencjonowanie większej liczby przypadków (prawdopodobnie około 400-500) w fazie odkrywczącej.

W niniejszym projekcie zamierzamy powtórzyć schemat, który doprowadził do wyrycia przez nas nowego genu dla raka piersi (RECQL):

- 1) sekwencjonowanie cało-eksomowe w grupie 528 kobiet z rakiem piersi z rodzin z HBC w celu wykrycia mutacji powtarzalnych - faza odkrywcząca.
- 2) ocena związku wykrytych mutacji powtarzalnych z ryzykiem raka piersi w badaniu asocjacyjnym co najmniej 10 000 kobiet z rakiem piersi oraz 5000 zdrowych kobiet za pomocą techniki real-time PCR oraz sond TaqMan - faza walidacyjna.

Realizacja projektu może doprowadzić do wykrycia nowej generacji genów wysokiego ryzyka raka piersi dzięki: 1) strukturze populacji polskiej (populacja homogenna genetycznie); 2) posiadaniu próbek DNA od ponad 2000 kobiet z rakiem piersi z rodzin HBC, 15 000 kobiet z nieselekcjonowanym rakiem piersi i 5000 kobiet zdrowych, gromadzonych w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii PUM od ponad 20 lat; 3) możliwości natychmiastowej weryfikacji wyników w homogennej genetycznie grupie Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego (dzięki bliskiej współpracy naukowej z badaczami z Kanady, z którymi prowadzimy współpracę od 15 lat i która doprowadziła do wykrycia genu RECQL i publikacji w Nature Genetics w 2015.

Nasze badania umożliwią poznanie nowych przyczyn (mutacji wrodzonych) najczęstszego nowotworu złośliwego u kobiet, jakim jest rak piersi. Identyfikacja nowych genów predyspozycji do nowotworów przyczyni się do pogłębienia wiedzy o znanych szlakach sygnałowych i mechanizmach nowotworzenia, może również przyczynić się do poznania nowych szlaków molekularnych, które biorą udział w patogenezie nowotworów. Badania umożliwią przyszłą ocenę związku nowych genów z charakterystyką kliniczną raka piersi, współpracę z innymi badaczami w Polsce i na świecie w celu weryfikacji naszych wyników oraz w celu wykrycia mutacji charakterystycznych dla innych populacji w nowych genach. Wyniki naszego projektu będą stanowiły cenną informację o celowości badań homogennej populacji w poszukiwaniu nowych genów za pomocą sekwencjonowania nowej generacji.