

Nádory štítné žlázy u dětí a dospívajících a jejich molekulárně genetická podstata

NV16-32665A

Řešitel: doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Příjemce: Endokrinologický ústav

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Spolupracovníci: RNDr. Vlasta Sýkorová, Ph.D.; RNDr. Eliška Václavíková, Ph.D.; Mgr. Barbora Peková; Ing. Jitka Moravcová

Cílem projektu bylo zmapovat genetické příčiny karcinomů štítné žlázy u dětí a dospívajících v porovnání s dospělými pacienty a využít tyto poznatky pro zlepšení diagnostiky a managementu pacientů s nádory štítné žlázy.

Karcinomy štítné žlázy jsou nejčastějším endokrinním nádorovým onemocněním. Jejich incidence stále vzrůstá, a to i u dětí a adolescentů. Nejčastějším typem u pediatrických i dospělých pacientů je papilární karcinom (PTC) vznikající v důsledku různých genetických změn, jejichž znalost umožňuje lépe pochopit patogenezi onemocnění a zpřesnit diagnózu a prognózu. Během projektu byl zkompletován unikátně velký soubor dětských a adolescentních pacientů s nádory štítné žlázy, který byl podroben extenzivní molekulárně genetické analýze. Pediatrickí pacienti s PTC měli v porovnání s dospělými agresivnější projevy onemocnění a výrazně se lišili i záchytem genetických změn. Somatické bodové mutace (v genech BRAF, TERT, RAS aj.) byly u pediatrického souboru méně časté než u dospělých, naopak fúzní geny byly několikanásobně častější. Pomocí sekvenování nové generace se podařilo detekovat 20 různých fúzních genů zahrnující geny RET, NTRK3, ALK, NTRK1, BRAF a MET, z nichž pět je zcela nových, dosud nepopsaných u žádného nádorového onemocnění. Pacienti s fúzními geny měli agresivnější projevy onemocnění. Genetická příčina byla objasněna u 77 % PTC pediatrických pacientů (z toho 56 % fúzní geny), ve srovnání se zahraničními daty je to vysoká úspěšnost zachytu. Řešitelé prokázali, že fúzní geny jsou u pediatrických pacientů nejdůležitějším genetickým markerem, a proto zavedli jejich stanovení do rutinní analýzy. Detekce fúzních genů má význam i pro možnost cílené léčby pomocí specifických inhibitorů kináz. Řešitelé se zapojili do několika mezinárodních multicentrických studií, které významně přispěly k celosvětové diskuzi týkající se stratifikace rizika karcinomů štítné žlázy (prognostický význam mutace BRAF) a managementu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy a syndromů MEN2A a MEN2B.

Projekt přispěl k významnému rozšíření znalostí o genetických příčinách nádorů štítné žlázy u dětí a dospívajících a o jejich specifikách ve srovnání s nádory štítné žlázy u dospělých pacientů. Výsledky byly publikovány v renomovaných časopisech s celkovým IF=136. Díky podpoře projektu byla zavedena rutinní molekulárně genetická analýza nejen z odoperované tkáně, ale již předoperačně ze vzorků aspiračních biopsií tenkou jehlou. Tento diagnostický přístup a komplexní spolupráce na všech úrovních péče o pacienty s nádory štítné žlázy je unikátní nejen v České republice, ale i v mezinárodním měřítku.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2020