

VLIV DNA NA VZNIK KARCINOMU PRSU

Úvod

Tato rešerše shrnuje klíčové poznatky ze dvou odborných studií, které se zabývají genetickými a epigenetickými faktory karcinomu prsu. Obě práce využívají moderní metody, které umožňují detailní mapování změn v DNA, a přinášejí důležité poznatky pro pochopení mechanismů nádorové transformace. Cílem této práce je přiblížit, jak mutace v konkrétních genech a poruchy epigenetické regulace přispívají k vzniku a rozvoji zhoubných nádorů prsu. I když nejsem specialistkou v oblasti molekulární onkologie, využívám relevantní odborné studie a literaturu.

Rozbor článků

První studie (Liu et al., 2018) se zaměřuje na využití „semiconductor sequencing platform – SSP“ pro detekci somatických mutací u pacientek s karcinomem prsu. Autoři zkoumali mutace v 207 místech napříč 50 onkologicky významnými geny u 46 pacientek. Nejčastější mutace byly nalezeny v genech PIK3CA a TP53. Je zajímavé, že častý výskyt mutací v PIK3CA se objevuje u nádorů stupně I, což podporuje hypotézu, že tento gen hraje významnou roli v rané fázi karcinogeneze. Výsledky dále naznačují, že mutace v PIK3CA mohou pomoci s včasnou diagnostikou. Studie zároveň potvrzuje vysokou efektivitu SSP technologie při identifikaci genetických změn, což umožňuje její běžné využívání v personalizované onkologii.

Druhá studie (Kemp et al., 2014) se zabývá epigenetickou regulací genové exprese, konkrétně transkripčním faktorem a organizátorem chromatinové struktury CTCF (CCCTC-binding factor), který je zásadní pro udržení správných metylačních vzorců DNA. Autoři použili myší model, u kterého způsobili ztrátu funkce jedné kopie genu CTCF. Výsledkem bylo zvýšení epigenetické variability a náchylnosti k vzniku nádorů v řadě tkání včetně prsní žlázy. U těchto myší byl zaznamenán vyšší výskyt spontánních i vyvolaných nádorů, přičemž CTCF byl označen za haploinsuficientní tumor supresor (TS není dostatečně funkční, kvůli pouze jedné kopii genu). Významným nálezem bylo rovněž zvýšení metylace v imprintingovém centru Igf2/H19, což ukazuje narušení epigenetické rovnováhy, často přítomné i v lidských nádorech.

Analýza dat z The Cancer Genome Atlas (TCGA) navíc ukázala, že snížení počtu kopií CTCF nebo jeho mutace jsou časté u karcinomů prsu a endometria (sliznice dělohy). Tyto genetické změny souvisí se změnou metylačního profilu nádorových buněk, což podporuje hypotézu, že ztráta CTCF přispívá k epigenetické nestabilitě a zvyšuje schopnost nádoru se přizpůsobit, být invazivní a odolný vůči léčbě.

Závěr

Obě studie potvrzují, že jak genetické mutace (zejména v onkogenech jako PIK3CA), tak epigenetické poruchy (např. v důsledku haploinsuficience CTCF) představují důležité mechanismy vzniku a rozvoje karcinomu prsu. Tyto poznatky přispívají k hlubšímu porozumění onemocnění a poskytují možné ukazatele pro včasné odhalení, rozdělení pacientek podle rizika, a i předpověď odpovědi na cílenou terapii. I když je potřeba tyto poznatky ještě ověřit na větším počtu lidských vzorků, tvoří důležitý základ pro rozvoj přesné onkologie.

Literatura:

Liu Y, Yang B, Zhang X, Huang Q, Liu H. The Gene Mutation Spectrum of Breast Cancer Analyzed by Semiconductor Sequencing Platform. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):491-497. doi: 10.1007/s12253-018-0522-5. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30443844. [cit. 17. 4. 2025]

Tissue expression of PIK3CA – Summary – The Human Protein Atlas. [cit. 17. 4. 2025] Dostupné z: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000121879-PIK3CA/tissue>

Cancer Grade vs. Cancer Stage. MDAnderson Cancer Center. [cit. 10. 5. 2025] Dostupné z: <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/a-new-diagnosis/cancer-grade-vs--cancer-stage.html>

Kemp CJ, Moore JM, Moser R, Bernard B, Teater M, Smith LE, Rabaia NA, Gurley KE, Guinney J, Busch SE, Shaknovich R, Lobanenko VV, Liggitt D, Shmulevich I, Melnick A, Filippova GN. CTCF haploinsufficiency destabilizes DNA methylation and predisposes to cancer. *Cell Rep.* 2014 May 22;7(4):1020-9. doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.004. Epub 2014 May 1. PMID: 24794443; PMCID: PMC4040130. [cit. 10. 5. 2025]