

Analiza roli genu *BARD1*, jako czynnika warunkującego genetyczną predyspozycję do raka piersi - zastosowanie unikalnej strategii, analizy asocjacji mutacji w rodzinach

Znaczna większość przypadków chorób nowotworowych ma charakter sporadyczny. Rozwój nowotworów sporadycznych warunkowany jest przez czynniki środowiskowe, styl życia i liczne zmiany genetyczne w niewielkim stopniu wpływające na ryzyko zachorowania. Jednakże, frakcja niektórych typów nowotworów (m.in. nowotworów piersi, jajnika i jelita grubego) występuje w postaci dziedzicznej i w konsekwencji podlega agregacji w rodzinie, t.j. występuje u blisko spokrewnionych osób z częstością znacznie przekraczającą częstość występowania tych nowotworów w populacji. W większości przypadków, za agregację nowotworów w rodzinie odpowiedzialna jest pojedyncza mutacja utraty funkcji w jednym ze specyficznych genów supresorowych, których zasadniczą funkcją jest utrzymanie integralności genomu i zatrzymanie transformacji nowotworowej komórki.

Około 5 do 10% przypadków nowotworów piersi ma postać dziedziczną i ulega agregacji w rodzinie. Dziedziczny rak piersi jest diagnozowany w młodszym wieku i często rodzinie współwystępuje z rakiem jajnika. Oprócz genów *BRCA1/2* oraz innych czynników genetycznych warunkujących syndromy dziedziczne związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi i/lub jajnika, a także kilku genów o średniej/niskiej penetracji, znaczna część czynników predysponujących do raka piersi i/lub jajnika (~50%) jest wciąż nieznana. Istnieją jednak obserwacje wskazujące, że geny kodujące białka, które wraz z białkami *BRCA1/2* biorą udział w szlaku odpowiedzi na uszkodzenia DNA (DDR ang. DNA damage response) oraz innych szlakach supresorowych mogą warunkować występowanie pewnej frakcji nowotworów piersi. Gen *BARD1* (ang. BRCA1 associated RING domain 1), kodujący białko niezbędne dla zachowania aktywności supresorowej pełnionej przez białko *BRCA1*, zaliczany jest do grupy genów kandydatów potencjalnie predysponujących do raka piersi i/lub jajnika. Analiza molekularna pacjentek z rakiem piersi i/lub jajnika, doprowadziła do identyfikacji różnych wariantów sekwencji genu *BARD1*, wśród których można wyróżnić funkcjonalne (zaburzające funkcję genu) i potencjalnie funkcjonalne mutacje prowadzące do przedwczesnej terminacji translacji, zaburze struktury/funkcji białka lub alternatywnego procesu wycinania intronów. Niemniej jednak, wciąż brakuje dowodów, że gen *BARD1* jest genem predysponującym do raka piersi.

W związku z powyższym, głównym celem proponowanego projektu jest dostarczenie jednoznacznego, statystycznie przekonującego dowodu na rolę genu *BARD1*, jako genu determinującego genetyczną predyspozycję do raka piersi. W ramach naszego projektu zamierzamy przeprowadzić szeroko zakrojone badania genetyczne o charakterze asocjacyjnym w celu analizy związku mutacji w genie *BARD1*, wykazujących rodzinny charakter w populacji polskiej, z podwyższonym ryzykiem raka piersi (porównanie kumulatywnej oraz indywidualnej częstości mutacji w grupie 7500 kobiet z rakiem piersi oraz w grupie 7500 osób z grupy kontrolnej). Dodatkowo, zostanie przygotowana otwarta baza danych gromadząca informacje na temat mutacji i polimorfizmów w genie *BARD1* (*BARD1mut+*) związanych z ryzykiem chorób nowotworowych, w szczególności raka piersi i jajników. Baza *BARD1mut+* posłuży do interpretacji funkcjonalności poszczególnych mutacji w genie *BARD1*, a także przyczyni się do poszerzenia wiedzy na temat potencjalnego związku genu *BARD1* z podwyższeniem ryzyka nowotworów, w tym nowotworu piersi. Baza *BARD1mut+* posłuży także do wyselekcjonowania dodatkowych mutacji w genie *BARD1*, które zostaną poddane analizie w badaniach asocjacji prowadzonych w ramach proponowanego projektu.

Pozytywna odpowiedź na postawioną hipotezę, zakładając, że mutacje w genie *BARD1* odpowiedzialne są za znaczne zwiększenie predyspozycji do raka piersi i w konsekwencji mogą prowadzić do rodzinnych agregacji tego nowotworu, da podstawy do bardziej dogłębnej analizy genu *BARD1* w rodzinach z agregacją raka piersi. W przypadku wykazania odpowiednio wysokiego ryzyka związanego z nosicielstwem mutacji w genie *BARD1*, dalekosygnym skutkiem przeprowadzonej analizy może być włączenie genu/mutacji *BARD1* do diagnostyki predyspozycji raka piersi.