

Dagmara Rusinek. **Mutacje inicjujące raka brodawkowatego tarczycy i ich znaczenie dla fenotypu raka.** Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, MSC Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Gliwice.

Wstęp: Rak brodawkowaty tarczycy (PTC) jest jednym z najczęstszych spośród wszystkich typów raka tarczycy (80% przypadków). Większość przypadków PTC jest efektywnie leczona przez tyreoidektomię połączoną z terapią radiojodem. Jednak część raków brodawkowatych tarczycy ma bardzo złe rokowanie, wykazuje brak wrażliwości na radiojod i ulega odróżnicowaniu do raka anaplastycznego. Ostatnie doniesienia wskazują na powiązanie bardziej agresywnych przypadków PTC z obecnością mutacji V600E genu *BRAF* (39-69% przypadków PTC).

Cel badania: Oszacowanie częstotliwości somatycznych mutacji genu *BRAF* i zestawienie ich z rearanżacjami *RET/PTC* oraz porównanie profilu ekspresji genów raków brodawkowatych tarczycy wywoływanych przez różne mutacje inicjujące.

Materiał i metodyka: Analiza została przeprowadzona na grupie 115 raków brodawkowatych tarczycy, z których w 39 przypadkach wcześniej oszacowano ilość rearanżacji *RET/PTC* oraz określono profil ekspresji genów. Całkowite RNA zostało wyizolowane z śródoperacyjnie pobranej tkanki guza, synteza cDNA była prowadzona z użyciem starterów genowo-specyficznych. Ekson 15 genu *BRAF* był amplifikowany na drodze reakcji PCR i analizowany przez automatyczne sekwencjonowanie. Dysponując statusem genu *BRAF* i *RET* przeprowadzono analizę profilu ekspresji genów w wybranych PTC pod kątem różnic związanych z rodzajem mutacji inicjującej otrzymując ponad 3000 transkryptów o $p < 0,001$. Wybrane geny zostały zweryfikowane metodą ilościowej reakcji PCR w czasie rzeczywistym (*TM7SF4*, *PHLDA1*, *PGF*).

Wyniki: Mutacja *BRAF*^{T1796A} została zidentyfikowana w 50,4% przypadków raka brodawkowatego tarczycy. Rearanżacje *RET/PTC* zostały zidentyfikowane w 10/39 PTC, a u 6 chorych wynik okazał się niejednoznaczny. Wykryliśmy współwystępowanie mutacji *BRAF*^{T1796A} z rearanżacjami *RET/PTC* u 2 chorych z PTC. Weryfikacja wybranych genów metodą QPCR potwierdziła wyniki mikromacierzowe.

Wnioski: Mutacja *BRAF* jest dwukrotnie częstsza w raku brodawkowatym tarczycy niż rearanżacje *RET*. Obydwa typy mutacji łączą się z odmiennym wzorem ekspresji szeregu genów, a częstość ich występowania skorelowana jest z wiekiem chorego.

Projekt współfinansowany w ramach projektu GENRISK-T (nr 036495) oraz przez
Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego