

## ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the most common causes of death from malignancies among women worldwide. The pathogenesis of ovarian has not yet been clearly established. Environmental, reproductive and genetic factors have a large impact on ovarian cancer risk. In this study, the association between founder variants which are present in the Polish population in the *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2* and *NBS1* genes and the risk of ovarian cancer was investigated. Previous studies showed their role in the development of breast and prostate cancer. It has been evaluated that proteins encoded by the above-mentioned genes play an important role in the maintenance of genome stability and integrity and thus prevent malignant transformation.

In this study, 393 women with ovarian cancer were tested for twelve most common founder alleles in *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2* and *NBS1* genes. 147 patients fulfilled criteria for HOC and HBOC syndromes. There were 246 ovarian cancer cases who reported negative family history of breast and ovarian cancer (sporadic cases). In total, twelve founder variants were detected in 60 patients. The most common alternations were mutations in the *BRCA1* gene (38 cases). *CHEK2* and *NBS1* variants were found in 17 and 5 patients, respectively. Most of the detected mutations affected women who reported positive family history for ovarian and/or breast cancer. None of the two tested *PALB2* truncating mutations was observed among 393 women with ovarian cancer.

The study confirmed a strong association between mutations in the *BRCA1* gene and the risk of ovarian cancer (OR=34,  $p<0,0001$ ). It was shown that genetic variants in *CHEK2* gene do not affect ovarian cancer risk (OR=0,84;  $p=0,56$ ). In the case of the 657del5 alternation in the *NBS1* gene, an approximately 2,5-fold increase in risk for ovarian cancer was found, but it was not statistically significant (OR=2,33;  $p=0,16$ ).

To investigate the impact of mutations in the *CHEK2*, *PALB2* and *NBS1* genes on the risk of ovarian cancer, further studies on a larger group of patients are required.

03.03.2023

Magdalena Cechowska

## STRESZCZENIE

Rak jajnika jest z jedną z najczęstszych przyczyn zgonów nowotworowych wśród kobiet na świecie. Patogeneza raka jajnika nie została jak dotąd w pełni wyjaśniona. Duży wpływ przypisuje się czynnikom środowiskowym, reprodukcyjnym, a także genetycznym. W niniejszej pracy badano związek wariantów założycielskich dla populacji polskiej w genach: *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2* oraz *NBS1* oraz ryzykiem raka jajnika. Wcześniejsze badania wykazały ich związek m.in z rakiem piersi oraz prostaty. Dowiedziono, iż produkty białkowe analizowanych genów zaangażowane są w proces naprawy uszkodzeń DNA, kluczowy w kwestii zachowania stabilności i integralności genomu, a tym samym zapobiegający transformacji nowotworowej.

W niniejszej pracy badaniem objęto 393 kobiet z rakiem jajnika. U 147 z nich rozpoznano dziedziczne zespoły HOC oraz HBOC. W przypadku 246 kobiet nie odnotowano rodzinnej agregacji raka jajnika i/lub piersi (sporadyczny rak jajnika). Warianty założycielskie wykryto łącznie u 60 pacjerek. Najczęściej występującymi zmianami były mutacje w genie *BRCA1* (38 przypadków). Warianty *CHEK2* i *NBS1* stwierdzono odpowiednio u 17 i 5 pacjentek. Większość mutacji dotyczyła pacjentek z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku raka piersi i/lub jajnika. Nie wykryto wariantów założycielskich w genie *PALB2*. Potwierdzono silny związek mutacji w genie *BRCA1* z ryzykiem raka jajnika ( $OR=34,00$ ;  $p< 0,0001$ ). Nie wykazano natomiast, aby mutacje w genie *CHEK2* wiązały się z ryzykiem raka jajnika ( $OR=0,84$ ;  $p=0,56$ ). W przypadku zmiany 657del5 w genie *NBS1* stwierdzono około 2,5-krotny wzrost ryzyka, nie był on jednak istotny statystycznie ( $OR=2,33$ ;  $p=0,16$ ).

By jednoznacznie wykluczyć wpływ mutacji w genach *CHEK2*, *PALB2* oraz *NBS1* na ryzyko raka jajnika wymagane są dalsze badania przeprowadzone na większej grupie pacjentek.

03.03.2023

Magdalena Cechowska