

Abstrakt

Telomery jsou nekódující nukleoproteinové struktury tvořící konce všech lineárních chromozomů. Jsou nezbytné pro zachování chromozomové stability a zabránění rozpoznání jejich konců dráhami na poškození DNA. Zkracování telomer v syntetické fázi buněčného cyklu souvisí se ztrátou jejich ochranné funkce a omezenou replikační schopností buňky. Negativní vliv na funkci telomer mohou mít také faktory životního prostředí, porucha opravných drah DNA a chybějící DNA-vazebné proteiny v oblasti telomer. Poškození telomer vyvolává chromozomové přestavby a narušení fyziologické délky telomer stojí na počátku vzniku nádorových onemocnění. Syntéza telomer je katalyzována enzymem telomerázou, jejíž aktivita je u většiny somatických buněk, s výjimkou buněk kmenových, lymfocytů a některých typů rakovinných buněk, umlčena.

Kolorektální karcinom, maligní nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku, je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním mužů i žen v ČR. K roku 2013 bylo v ČR diagnostikováno více než 81 000 nových případů, celkové pětileté přežívání pro obě pohlaví činilo 55,2 %. Tato práce se zaměřuje na telomerovou délku v souvislosti s klinicko-patologickými daty pacientů s kolorektálním karcinomem a zkoumá také vliv léčby na telomerovou délku. Dále porovnává měření telomerové délky metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce a metodou multiplexové kvantitativní polymerázové řetězové reakce. Relativní telomerová délka byla měřena v periferních lymfocytech pocházejících z opakovaných krevních odběrů 193 pacientů. Statisticky významné zkracování telomer bylo pozorováno v intervalu 0 - 1 rok od diagnózy ($\chi^2(2) = 17.59$, $P = 0.0002$, $N = 74$, 1. - 3. odběr). S přihlédnutím ke klinicko-patologickým datům a molekulárním aspektům kolorektálního karcinomu byla nejkratší telomerová délka pozorována u pacientů s nádory v proximální části střeva (průměrná relativní telomerová délka \pm směrodatná odchylka u 1. odběrů: 0.77 ± 0.31), a poté u nádorů rekta (0.92 ± 0.32) a distální části střeva (1.00 ± 0.40). U všech pacientů byla v průběhu času pozorována klesající telomerová délka nezávisle na stádiu a umístění nádoru. Kratší telomerová délka byla zjištěna v případě pacientů s vysokou mírou mikrosatelitové nestability. Pacienti špatně reagující na léčbu měli průměrně delší telomery (1.15 ± 0.29 , 1. odběr, a 1.01 ± 0.25 , 2. odběr) než pacienti na léčbu reagující (1.00 ± 0.33 , 1. odběr, a 0.82 ± 0.30 , 2. odběr).

Klíčová slova: kolorektální karcinom, telomery, telomeráza, lymfocyty periferní krve