

## Abstrakt

### Studium metastatických procesů a odpovědi na léčebnou terapii u primokultur izolovaných z kolorektálního karcinomu a metastáz do lymfatických uzlin

Kolorektální karcinom je jedno z nejčastějších maligních onemocnění v České republice. I přes zavedení primárního populačního screeningu k odhalení premaligních lézí nejeví incidence ani mortalita na toto onemocnění výrazněji klesající tendenci. Stále velké procento pacientů přichází v pozdním (metastatickém) stádiu onemocnění.

Izolace primárních buněčných kultur kolorektálního karcinomu je metoda, při které se získá poměrně rychle velký počet nádorových buněk v podmínkách „*in vitro*“. Při nízkém počtu pasáží si buňky ponechávají většinu vlastností buněk „*in vivo*“. Proto jsou ideálním modelem pro studium účinnosti chemoterapeutik a chemorezistence, ale i markerů podílejících se na kancerogenezi a metastazování kolorektálního karcinomu.

Celkově byly získány resekáty od 60-ti pacientů s adenokarcinomem tlustého střeva. Naším záměrem bylo odebrat z každého resekátu jeden vzorek z primárního tumoru a jeden vzorek z lymfatické uzliny. Z primárních nádorů bylo získáno 26 primokultur s úspěšností 45% (26/58); z odebraných lymfatických uzlin bylo získáno 17 primokultur s úspěšností 47% (17/36). Téměř polovina odebraných lymfatických uzlin však nebyla histologicky metastaticky postižena. Reálná úspěšnost izolace buněčných kultur z metastaticky postižených lymfatických uzlin byla vyšší; 74% (14/19). Izolace buněčných kultur z primárního tumoru a zároveň i z lymfogenní metastázy se podařila v deseti případech.

Naše výsledky vykazují výraznou variabilitu, nejen v citlivosti na použitá chemoterapeutika, ale také variabilitu v expresi EMT markerů ve všech našich studovaných vzorcích, stejně tak jejich změny v expresi po ovlivnění chemoterapeutiky. Tato variabilita je pravděpodobně výsledkem rozdílného stagingu, gradingu a interindividuální heterogenity vzorků, ale také rozdílem v dynamice EMT procesů.

Porovnáním účinku irinotekanu a oxaliplatiny na biologické chování a expresi EMT markerů v párových buněčných liniích kolorektálního karcinomu bylo zjištěno, že obě použitá chemoterapeutika snižovala motilitu a migrační aktivitu metastatických buněk, přičemž irinotekan působil na tyto buňky účinněji.

Dosažené výsledky doplňují a rozšiřují základní poznatky o vlastnostech a chování buněčných linií získaných z kolorektálního karcinomu a regionální lymfatické uzliny a popisují mechanismy, jimiž nádorové buňky překonávají buněčnou smrt.