

Shrnutí

Nestabilita genomu představuje jednu z předních sil, která řídí vznik a rozvoj nádorového onemocnění. Vzniká v důsledku kombinovaného účinku poškození DNA a chyb způsobených opravným systémem DNA. V mnoha nádorech jsou tolerance k poškození DNA a opravné dráhy DNA narušeny nebo deregulovány, což podporuje jejich progresi. Oprava DNA také hraje významnou roli v odpovědi na léčbu nádorových onemocnění. Tato disertační práce vznikla v reakci na několik nejasných a nevyřešených otázek úlohy poškození DNA a opravy DNA v patogenezi nádorových onemocnění.

Cílem práce bylo hledání potenciálních nových biomarkerů a potvrzení platnosti již existujících biomarkerů souvisejících s poškozením DNA a opravou DNA, které mohou být spojeny s náchylností ke vzniku nádorových onemocnění a klinickým výsledkem pacienta. Také byl zkoumán biologický základ různých biomarkerů a jejich vzájemné vztahy.

Hlavní výstupy této práce jsou: **1)** Zvýšené hladiny chromozomálních aberací (CA) v lymfocytech periferní krve (PBL) mohou sloužit jako biomarker náchylnosti ke vzniku nádorových onemocnění a částečně ovlivňují klinický výsledek pacientů. Zatímco zkracování telomer přispívá k tvorbě CA v PBL pouze u zdravých jedinců, méně účinná oprava dvouřetězcových zlomů DNA v PBL je spojena se zkrácením telomer pouze u pacientů s nádorovým onemocněním. **2)** Bylo objeveno několik genetických variant v genech zapojených do opravy DNA a jejich vzájemné interakce, které ovlivňovaly hladiny CA v PBL. Celogenomové asociační studie také naznačily několik nových variant spojených s frekvencí CA v PBL. **3)** U několika genetických variant v genech pro opravu DNA byl identifikován jejich vztah s náchylností ke vzniku nádorových onemocnění a klinickým výsledkem pacienta. Zároveň byla zdůrazněna důležitost studia opravy DNA na funkční úrovni, a to přímo v nádorové a přilehlé nenádorové tkáni za účelem odhalení její potenciální prediktivní a prognostické hodnoty.

Závěrem, tato disertační práce navrhla a/nebo ověřila několik potenciálních kandidátních biomarkerů spojených s náchylností ke vzniku nádorových onemocnění a klinickým výsledkem pacientů pro jejich další použití při monitorování populace a v klinické praxi. Pro potvrzení našich výsledků a k odhalení biologických mechanismů je však zapotřebí provést další studie na větších nezávislých populacích a potvrdit funkčními testy.