

## Abstrakt

Kolorektální karcinom (KRK) je závažné zhoubné nádorové onemocnění tlustého střeva, kterým celosvětově onemocní téměř dva miliony pacientů za rok. V České republice (ČR) je diagnostikován ročně u okolo osmi tisíc pacientů a přes tři a půl tisíce pacientů ročně na toto onemocnění umírá. Velká část je stále diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění (stadium IV – 20,1 %; stadium III – 24,5 % v roce 2017), což znamená horší celkovou prognózu. Screeningový program si klade za cíl identifikovat pacienty v časném stadiu KRK (stadium 0, I a II), kteří mají celkově lepší prognózu než ti s již vyvinutými symptomy onemocnění. Současný výzkum je zaměřen na markery, které by sloužily jak k časně diagnóze tohoto onemocnění, tak k predikci účinnosti léčby či časně recidivy nádoru.

Prvním cílem naší práce bylo zhodnotit klinicko-patologickou charakteristiku pacientů s KRK diagnostikovaných screeningem v porovnání se symptomatickými pacienty a ověřit efektivitu screeningového programu v ČR. Provedli jsme multicentrickou prospektivní observační studii ve 12 centrech, která měla za cíl lépe charakterizovat jednotlivé parametry pacientů s KRK (lokalizace a stupeň diferenciacie tumoru, výskyt metastáz apod). Screening byl definován jako primární screeningová koloskopie, nebo koloskopie po pozitivním testu na okultní krvácení u běžné populace. Zařadili jsme celkem 265 pacientů (screening 73 pacientů, kontrola 192 pacientů). Výsledky studie potvrdily přínos screeningu jako takového, kdy ve screeningové skupině v porovnání s kontrolní skupinou převládala časná stadia (stadium 0, I a II; 63 % vs. 43,3 %,  $p < 0,001$ ) oproti pokročilým stadiím onemocnění (stadium III a IV; 26,1 % vs. 44,3 %,  $p < 0,001$ ). Rovněž výskyt lokálních (N1 a N2; 28,8 % vs. 45,3 %,  $p < 0,001$ ) tak i vzdálených metastáz (M1; 0 % vs. 18,2 %,  $p < 0,001$ ) v době diagnózy byl výrazně příznivější pro screeningovou skupinu oproti kontrole. V obou skupinách pacienti vykazovali dominantně postižení levého tračníku oproti ostatním částem tlustého střeva (screening 91,9 %; kontrola 74,9 %).

Druhým cílem naší práce bylo vyhodnotit expresní profil doposud známých microRNA (miRNA) u KRK, v porovnání se zdravou tkání, se zaměřením na rektální formu tumoru a následnou identifikaci možných markerů časného zachytu KRK a odpovědi na léčbu. Otestovali jsme 2 555 miRNA na 20 párech rektální formy KRK a zdravé tkáně pomocí 3D-Gene Toray microarray. Následně jsme kandidátní miRNA validovali na nezávislé kohortě 100 párů

KRK rekta, zdravé tkáně a plazmy pacientů s KRK; miRNA s nejvyšší expresí jsme dále testovali na buněčných kulturách. Podařilo se nám identifikovat specifické miRNA které korelovaly s odpovědí pacientů na adjuvantní chemoterapii (cluster miR-17/92). Zvýšená exprese miRNA 17, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b a 106a byla spojena s vyšším rizikem relapsu onemocnění a stimulací růstu buněk v buněčných kulturách. Exprese miRNA v plazmatických exosomech se lišila mezi nádorovou tkání a zdravou kontrolou a byla spojena s odpovědí na léčbu. Cluster miR-17/92 by se mohl stát neinvazivním biomarkerem predikujícím prognózu pacientů po léčbě s rektální formou KRK.

Třetím cílem naší práce bylo zhodnotit jednonukleotidové polymorfismy (SNPs) u ABC transportéru fungující jako lokus kvantitativního znaku (QTL) v souvislosti s rizikem vzniku KRK a odpovědi na léčbu. V projektu jsme identifikovali 14 SNPs v 11 genech pro ABC transportér, tyto SNP byly vyšetřeny u celkem 1098 pacientů s KRK a 1442 kontrol. V projektu jsme neprokázali signifikantní spojitost mezi SNP a rizikem vzniku KRK. SNP rs3819720 v genu *ABCB3/TAP2* byl spojen s kratším celkovým přežíváním v dominantním a kodominantním modelu. Prokázali jsme, že rs3819720 reguluje expresi dalších 36 genů. Screening QTL polymorfismů v genech, jako například pro ABC transportéry, může vést k identifikaci genů spojených s odpovědí pacientů na léčbu.