

## Souhrn

Cirkulující nádorové buňky (CTC) prokázaly velký potenciál stát se prognostickým a prediktivním biomarkerem u různých typů onkologických onemocnění. CTC by mohly pomoci detekovat pacienty s vyšším rizikem kratšího celkového přežití, přežití bez progresu nebo relapsu. Mohou být také užitečné při výběru terapie, protože v současné klinické praxi je léčba volena na základě charakteristik primárního nádoru. Pravidelné sledování počtu a charakteru CTC by mohlo být indikátorem terapeutické odpovědi v reálném čase a bylo by možné jej použít k cílené léčbě. Tyto informace by bylo možné implementovat do personalizované medicíny a každého pacienta s rakovinou léčit na základě individuálního profilu.

Ačkoli vzorek pacientů s CTC je snadno dostupný, jejich detekce CTC zůstává výzvou zejména kvůli jejich nízkému počtu v krevním oběhu a jejich heterogenní povaze. CTC mohou cirkulovat v krvi ve formě samostatných buněk nebo ve shlucích, které se obvykle nevyskytují tak často jako jednotlivé CTC, ale jejich metastatický potenciál je významně větší než u samostatných CTC. Kromě počtu CTC, taky molekulární charakter vykazoval dynamický vývoj a heterogenní povahu nejen mezi pacienty, ale také v rámci nádorové tkáně pacienta. Charakter primárního nádoru, CTC a metastáz není vždy konzistentní a během procesu léčby se mění, což může významně ovlivnit reakci na léčbu.

V této práci jsme použili metodu izolace CTC založenou na jejich velikosti u různých nádorových diagnóz a sledovali jsme počet a molekulární charakter CTC v pravidelných intervalech v průběhu léčby. Analýza cytomorfologie a genové exprese odhalila dynamický vývoj onemocnění v průběhu celého procesu léčby. Pomocí fluorescenční mikroskopie jsme pozorovali změny počtu nejen jednotlivých CTC, ale také CTC shluků. Vlastnosti CTC se také měnily mezi jednotlivými odběry krve. Zatímco některé CTC dokázaly během kultivace přežít jen několik dní, u jiných izolovaných CTC byl pozorován agresivní růst a založili jsme z nich dlouhodobé kultury. Analýzy genové exprese genů spojených s nádorem, epiteliálně-mezenchymálním přechodem, vlastnostmi podobnými kmenovým buňkám a chemorezistencí u CTC odhalily jejich přítomnost a dynamické změny v expresi markerů. Zjistili jsme, že charakter CTC nekoreluje s charakteristikami odpovídajícího primárního nádoru. Výsledky výzkumu CTC jsou shrnuty v publikacích, které jsou součástí této disertační práce.