

Abstrakt

Testikulární germinální nádory (TGCT) jsou celkově vzácné, ale současně také nejčastěji se vyskytující zhoubné nádory u dospívajících a mladých mužů. Predispozice pro vznik TGCT zahrnují faktory genetické – několik desítek objevených rizikových lokusů v DNA, epigenetické změny DNA, alterace různých signálních drah, i zevní rizikové faktory environmentálního charakteru. Tyto nádory často velmi dobře reagují na léčbu cisplatinou, nicméně u části pacientů dochází k rezistenci na toto cytostatikum. Vznik cisplatinové rezistence, stejně tak jako molekulárně-biologické vlastnosti TGCT a jejich role v patogenezi, jsou doposud relativně málo probádané jevy. S tím souvisí i malý pokrok v léčbě TGCT a nedostupnost cílené biologické léčby, která by byla efektivní u pacientů s cisplatinovou rezistencí a/nebo celkově špatnou prognózou onemocnění. Vzhledem k tomu, že incidence TGCT v posledních desetiletích stoupá, jedná se o aktuální problém vyžadující urgentní řešení, jehož cílem je zlepšení přežití i kvality života pacientů s pokročilým TGCT.

V teoretické části se práce věnuje hlavním v současnosti známým molekulárním charakteristikám TGCT a cisplatinové rezistence, mechanismům jejich vzniku, vlivu vnějších faktorů a mezipopulačním rozdílům ve výskytu TGCT. Cílem praktické části práce je identifikace a interpretace molekulárních aberací ve vzorcích pacientů s rezistentními TGCT z Onkologické kliniky 1. lékařské fakulty a Fakultní Thomayerovy nemocnice, zařazených do probíhající výzkumné studie, a to primárních nádorů, metastáz a volně cirkulující DNA (cfDNA), které byly vyšetřovány metodou celoexomového sekvenování. Smyslem práce je nálezt ty molekulární aberace, které mohou souviset s vývojem onemocnění nebo vznikem rezistence na cisplatinu a které by mohly být využity pro nové léčebné postupy a cílenou biologickou léčbu.