

Abstrakt

Volba léčebné strategie u onkologických pacientů závisí na celé řadě klinických a molekulárně biologických faktorů. Ačkoliv již bylo navrženo několik molekulárních biomarkerů, v klinické praxi se jich využívá jen pár a stále jich není dostatek pro spolehlivou personifikovanou medicínu. Vzhledem k nedostatečným výsledkům úspěšnosti léčby u mnoha pacientů s kolorektálním karcinomem (CRC) je zde naléhavá potřeba personalizované medicíny s cílem identifikovat nové prediktivní biomarkery.

Jednou z hlavních překážek při léčbě pokročilého stádia CRC je vývoj chemorezistence k systémové chemoterapii. Časná detekce rezistentních klonů nádorových buněk by mohla vést ke změně léčebných režimů, avšak vyžaduje dlouhodobé sledování pacientů a poznání specifických markerů chemorezistence.

Náplní této diplomové práce bylo stanovení biomarkerů spjatých s chemorezistencí na 5-fluorouracil (5-FU), jedno z nejčastěji používaných chemoterapeutik v léčbě pacientů s CRC. V prvním kroku se z maternálních (sensitivních) a rezistentních DLD-1 (rezistentní na 40 μM 5-FU a rezistentní na 160 μM 5-FU) buněčných linií připravila knihovna pro sekvenování celého transkriptomu za využití sekvenování nové generace (NGS). Pomocí bioinformatických analýz se vybraly vhodné kandidátní geny (*HIST1H2BE*, *CD44*, *DKK1*, *ALDH1L1* a *ABCC2*) k validaci na vzorcích od pacientů s CRC léčených 5-FU. Ty zahrnovaly tumorovou tkáň a okolní nepostiženou mukózu od pacientů s CRC, u kterých byla zjištěna buď chemorezistence, nebo kompletní odpověď na léčbu.

Na základě validace dat jsme potvrdili trend genové exprese u genů *CD44*, *DKK1*, *ABCC2* a *ALDH1L1*. Potenciální využití nově objevených markerů v klinické praxi u pacientů s CRC by mohlo přinést zlepšení léčby CRC.

Klíčová slova:

kolorektální karcinom, chemorezistence, 5-fluorouracil, biomarkery