

SOUHRN

Úvod:

Dlouhotrvající ulcerózní kolitida (UC) je spojena se zvýšeným rizikem vývoje kolorektálního karcinomu (CRC) a zvýšená exprese cyklooxygenázy 2 (COX-2), indukibilní NO syntázy (iNOS), survivinu, telomerázové katalytické podjednotky (TERT), integrinové kinázy (ILK) a transkripčních faktorů c-MYB a TCF-4 byla prokázána během sporadické kolorektální tumorigeneze. Nicméně změny v expresi těchto proliferačních a antiapoptotických genů během neoplastické transformace u ulcerózní kolitidy nejsou dostatečně popsány.

Metody:

Analyzovali jsem genovou expresi těchto markerů během přechodu epitelu tlustého střeva od chronickým zánětem iritované mukozy k epiteliální neoplasii v biopsiích pacientů s UC pomocí kvantitativní RT-PCR a imunohistochemie a porovnali jsme změny genové exprese studovaných markerů také ve vzorcích získaných od pacientů operovaných pro sporadický kolorektální karcinom a v xenograftových vzorcích odvozených od nádorové linie SW620. Dále jsme studovali expresi mRNA těchto genů také s využitím laserové mikrodisekce u myšího modelu s kolitidou asociované (kmen ICR) i sporadické kolorektální karcinogeneze (kmen A/J).

Výsledky:

Hladiny mRNA pro survivin, c-MYB, COX-2, iNOS a TCF-4 byly signifikantně zvýšeny během neoplastické transformace epitelu u pacientů s ulcerózní kolitidou, naopak TERT a ILK zvýšeny nebyly. Ve vzorcích sporadického CRC byla prokázána vyšší exprese jak survivinu, c-MYB, TCF-4, COX-2 a iNOS, tak i TERT mRNA. Podobně nádorová tkáň xenograftu SW620 vykazovala zvýšenou expresi všech studovaných genů kromě c-MYB. V mikrodisekovaných vzorcích neoplastického epitelu obou modelů CRC, jak sporadického tak asociovaného s kolitidou, byla zvýšená exprese COX-2, TCF-4 a TERT mRNA. survivin byl zvýšen pouze v neoplastických buňkách u A/J myší a zvýšenou hladinu ILK mRNA jsem detekovali pouze u neoplazie indukované u ICR myší. Překvapivě exprese iNOS mRNA se nelišila mezi normální a neoplastickou myší tkání a hladina c-MYB mRNA byla dokonce signifikantně nižší v neoplastické oproti normální mikrodisekované tkáni u obou modelů.

Závěr:

Tyto výsledky naznačují, že k aktivaci hTERT a ILK dochází až v pozdějších stádiích vývoje CRC, zatímco k deregulaci exprese survivinu, c-MYB a TCF-4 dochází v počátečních fázích epiteliální neoplastické transformace a proto mohou představovat vhodné markery využitelné k časné detekci tumorigeneze asociované s ulcerózní kolitidou.