

ABSTRAKT

Civilizační choroby se každým rokem stávají pro lidstvo větší hrozbou. Nejen, že ohrožují životy jedinců, neplodnost také ovlivní šance každého jedince na svou reprodukci. Srdeční choroby, rakovina a degenerativní choroby v současnosti celosvětově zapříčiňují většinu úmrtí, přičemž tato civilizační onemocnění obvykle potřebují delší období, aby se staly příčinou smrti.

Sekretované proteiny mohou nést důležité informace o buňce, stejně jako o stavu tkání tvořených buňkami původu daného proteinu. Zároveň mohou být po těle šířeny prostřednictvím tělních tekutin, které lze v případě potřeby snadno získat pro podrobné studie. Tyto sekretované proteiny jsou stejně jako proteiny buněčné často předmětem zájmu proteomických studií a odhalení změn v hladinách jednotlivých proteinů nás může vést nejen k novým poznatkům ohledně molekulárních mechanismů chorob, proteinům použitelným jako terapeutické cíle, ale také k molekulám použitelným pro diagnostické a prognostické účely – biomarkerům.

Na základě výše uvedených faktů bylo cílem tohoto výzkumu nalézt diferencně exprimované proteiny, které by mohly: (a) charakterizovat lidskou folikulární tekutinu jakožto mikroprostředí dozrávajícího oocyta za účelem rozšíření znalostí o molekulární podstatě tohoto procesu a vylepšení technik asistované reprodukce; (b) být potenciálními diagnostickými či prognostickými biomarkery ovariálního hyperstimulačního syndromu a přispět k prevenci rozvoje jeho závažné formy; (c) mít roli v mezibuněčné komunikaci a nést zodpovědnost za růst a agresivitu dlaždicových karcinomů.

Nalezli jsme několik zajímavých klíčových aspektů spojených s hormonální stimulací žen podstupujících *in vitro* oplodnění. Hladiny několika proteinů zapojených do komplementového systému byly ve folikulární tekutině rozdílné od hladin v krevní plasmě a díky tomu je aktivita komplementového systému, části přirozené imunity, ve folikulární tekutině značně nižší než v krevní plasmě a to přibližně o 40%. Studie rozvoje ovariálního hyperstimulačního syndromu odhalila změny u hladin mnoha proteinů, přičemž počítačové modelování proteinové interakční sítě odhalilo kinin-kalikreinový systém jako pravděpodobně klíčovou část molekulárních procesů této nemoci. V případě dlaždicových karcinomů jsme identifikovali tři cytokiny, které hrají důležitou roli v tomto onemocnění. Využitím těchto znalostí a inhibicí těchto molekul pomocí humanizovaných protilátek lze dosáhnout zvýšení stupně diferenciace rakovinových buněk, čímž se zároveň snižuje rychlost jejich růstu spolu s jejich agresivitou a omezuje se možnost dalšího šíření.

Proteiny tělních tekutin jsou bohatým zdrojem dlouho očekávaných biomarkerů různých onemocnění, které lze odhalit pomocí proteomických metod. Je však nutná pečlivá validace veškerých výsledků, aby bylo možné dosáhnout selektivity a specifity požadované pro klinické využití.