

Abstrakt

Úvod: Cílem této práce bylo sledování genetických faktorů ovlivňujících riziko vzniku a průběh karcinomů kolorekta a pankreatu. První část se zabývá etiologickými faktory, a to vlivem polymorfismů v biotransformačních enzimech a genetických alterací v genu *CHEK2* na vznik těchto malignit. V druhé části jsou analyzovány geny transportu cytostatik jako případné prognostické a prediktivní markery odpovědi na onkologickou léčbu. **Materiály a metody:** Polymorfismy a další genetické alterace byly zjišťovány pomocí real-time PCR, alel-specifické PCR a PCR-RFLP metody v DNA získané z krve pacientů. Byla hodnocena frekvence polymorfismů a posuzován jejich význam s ohledem na dostupná epidemiologická data. Expres genů byly stanoveny metodou qPCR v párových vzorcích tkání nádoru a okolního parenchymu. **Výsledky:** Pro většinu námi sledovaných polymorfismů se nepodařilo prokázat vztah mezi jejich přítomností a rizikem vzniku obou těchto malignit. Variantní alela *CYP2A13*7*, byla nalezena u 7 z 265 hodnocených zdravých kontrol, ale nebyla nalezena u žádného pacienta s karcinomem pankreatu. Výskyt variantní alely *GSTP1-Val* a genotypu *GSTT1-null* byl naopak spojen se zvýšeným rizikem vzniku karcinomu pankreatu (OR=2,38; 95% CI=1,17- 4,83). V souboru pacientů s kolorektálním karcinomem byl genotyp *GSTT1-null* v kombinaci s *GSTM1-null* genotypem spojen s mírně zvýšeným rizikem (OR=1,58; 95% CI=1,01- 2,47) a samotná delece *GSTM1* zvyšovala riziko kolorektálního karcinomu po zohlednění ostatních sledovaných faktorů (OR=1,30; 95% CI=1,01-1,68). Porovnáním exprese všech 49 členů lidské nadrodiny ABC transportérů u vzorků nádoru pankreatu s okolní nenádorovou tkání pankreatu jsme zjistili, že 11 genů bylo statisticky významně upregulováno a 4 downregulováno ($p < 0,05$) v tkáni adenokarcinomu. Zjištěná zvýšená exprese *ABCB2*, *ABCB3*, *ABCB4*, *ABCC1*, *ABCC5* v nádorové tkáni je ve shodě s jejich dříve prokázaným fenotypem mnohočetné lékové rezistence. Downregulace *ABCA3* ($p=0,002$), *ABCA5* ($p=0,010$), *ABCC6* ($p < 0,001$) a *ABCC7* ($p=0,016$) ve tkáni karcinomu pankreatu zatím nebyla publikována. **Závěry:** Naše výsledky ukazují, že polymorfismy v genech kódující biotransformační enzymy mohou ovlivňovat riziko vzniku maligního onemocnění slinivky břišní a tlustého střeva v české populaci. Výsledky pilotní studie zaměřené na expresi ABC transportérů ve tkáni karcinomu pankreatu prokázaly významné rozdíly v hladinách transkriptů těchto membránových enzymů, které jsou klíčové pro transport cytostatik ven z nádorových buněk. Pro potvrzení těchto výsledků jsou však nutné ověřující analýzy na větších souborech pacientů.