

Karcinom děložního čípku je, vzhledem ke své incidenci, třetí nejčastější gynekologickou malignitou v České republice. Více jak 50% zjištěných tumorů je diagnostikováno v pokročilém stádiu (tedy stádium IIB a vyšší) a jejich léčba je mnohem náročnější, než u těch ve stádiu nižším. Metodou volby v léčbě pokročilých karcinomů děložního čípku je kombinovaná onkologická léčba, která se skládá z radioterapie (kombinace teleterapie a brachyterapie) a chemoterapie. Tento terapeutický postup nám umožňuje získat dobrou kontrolu nad tumorem, nicméně s sebou přináší riziko vzniku pozdních nežádoucích reakcí, které se vyskytují u 10-15% takto léčených žen. Tyto komplikace bohužel zatím neumíme předpovídat, proto nalezení vhodných prediktivních faktorů vyšší tkáňové radiosenzitivity by nám napomohlo předem určit rizikové pacientky, u kterých by bylo možné upravit léčbu tak, abychom těmto komplikacím předešli.

Rozvoj molekulárně biologických metod v posledních letech přinesl nové poznatky ohledně kancerogeneze, buněčného cyklu a v neposlední řadě i ohledně procesů probíhajících v buňce po ozáření. Výsledky dostupné z literatury naznačují, že za vyšší tkáňovou radiosenzitivitou stojí mutace genů, které se podílejí na reparaci DNA a které ovlivňují buněčnou proliferaci.

Cílem našeho projektu bylo prokázat asociaci mezi jednotlivými polymorfismy genů *ATM* a *TGFβ1* a pozdní toxicitou chemoradioterapie, u pacientek léčených pro pokročilý karcinom děložního čípku na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Dále jsme se také snažili validizovat vhodné a rychlé metody k jejich analýze.

Do studie bylo zařazeno celkem 55 žen léčených pro karcinom děložního čípku, ve stádiu IIB a vyšším, chemoradioterapií. Od těchto pacientek jsme odebrali 2 zkumavky nesrážlivé krve, které byly následně analyzovány na přítomnost námi zvolených polymorfismů na Ústavu Klinické biochemie a diagnostiky FNHK. Statistické zpracování výsledků proběhlo na Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Asociaci mezi jednotlivými polymorfismy genů *ATM* a *TGFβ1* a pozdní toxicitou chemoradioterapie se nám prokázat nepovedlo. Prokázali jsme ale statisticky signifikantní asociaci mezi homozygotním haplotypem genu *TGFβ1* – Triple homozygot (- 509C>T, 1552delAGG a L10P) a rozvojem pozdních komplikací III-IV stupně ($p=0,021$) i I-IV stupně ($p=0,012$). Také jsme zavedli a optimalizovali vhodnou metodiku k vyšetření zkoumaných genetických markerů.

Dle výsledků naší studie i dle dostupných literárních údajů se ve vztahu k rozvoji pozdních účinků po prodělané radioterapii zdá vhodné testovat spíše haplotypy či genotypy složené z jednotlivých rizikových polymorfismů, než polymorfismy samotné.