

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Karolína Šůsová

Školitel: Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Název diplomové práce: Analýza významu genetických faktorů pro prognózu a predikci léčby nádorových onemocnění

Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění ve světě a v ČR. Existuje mnoho příčin tak vysoké prevalence a mortality. Obecně se dá říct, že úroveň povědomí o rizikových faktorech či primární prevenci je velice nízká. Léčbu KRK ztěžuje inoperabilita nádoru zapříčiněná diagnostikou v pozdním stádiu, což také snižuje dobu přežití. V chemoterapii KRK je zlatým standardem 5 – fluorouracil s leukovorinem. Velký úspěch má v paliativní terapii také cílená léčba, která prodlužuje dobu přežití. Avšak mnoho pacientů na indikovanou adjuvantní nebo paliativní chemoterapii nereaguje optimálně. Příčinou je léková rezistence. Jedním z mnoha faktorů způsobujících lékovou rezistenci je transport cytostatik z buňky ven, za což jsou odpovědný transportní proteiny nádorových buněk, tzv. ABC transportéry. V souvislosti s jinými typy nádoru se podařilo zjistit odlišné hladiny exprese genů ABC transportérů v nádorových tkáních. Cílem této studie je nalézt markery u kolorektálního karcinomu, které by zlepšili prognózu a léčbu pacientů. Na základě stanovení exprese genů ABC transportérů pomocí kvantitativní PCR v reálném čase a statistických analýz byly identifikovány statisticky významné vztahy, které by mohli hrát roli v léčbě a prognostice u KRK. Expresse u většiny sledovaných genů byla nezměněna nebo snížena. Významně zvýšená expresse v nádorové tkáni oproti nenádorové byla nalezena u genů ABC transportérů: ABCB2, ABCC1, ABCC2 a ABCC10. Při porovnání expresí genů ABC transportérů s klinickými daty pacientů byla nalezena významná korelace exprese genů ABCA7, ABCC6, ACBE1, ABCF1, ABCG2, ABCG8 s věkem pacientů. Hladina exprese genu ABCB2 významně korelovala s lokalizací nádoru – expresse v nádorech tračníku byla větší než v nádorech rekta. A pacienti se zvýšenou hladinou exprese genu ABCD4 v nádoru vykazují kratší bezpříznakové přežití než pacienti s nižší hladinou exprese genu. Tato studie, ukazuje, že nejzajímavějším kandidátním, prognostickým markerem pro lokalizované stádium KRK je ABCD4. Následné studie budou orientovány na funkční analýzu tohoto markeru.