

SOUHRN

Molekulárně biologické změny u karcinomu endometria

Karcinom endometria patří mezi nejčastější malignity ženských pohlavních orgánů. Jeho stále stoupající incidence je způsobena změnami životního stylu a prostředí. Podobně jako ostatní maligní nádory je karcinom endometria komplexní onemocnění, na jehož vzniku se podílí mnoho faktorů, včetně genetických a epigenetických alterací. Detailní prozkoumání a porozumění těmto změn umožní v budoucnu nalezení nových diagnostických a terapeutických možností pro pacientky s endometriálním karcinomem.

Cílem disertační práce bylo vyšetřit vybrané molekulárně biologické změny u karcinomu endometria v porovnání se zdravou endometriální tkání.

Prvním specifickým cílem bylo vyšetřit přítomnost K-ras mutace ve vzorcích endometriální tkáně a porovnat ji s klinicko-patologickými charakteristikami (stádium a grading nádoru). Vyšetřeno bylo celkem 79 vzorků, z toho 59 vzorků s endometroidním karcinomem endometria ve stádiu I dle FIGO a 20 vzorků nenádorového endometria jako kontrolní skupina. Ke stanovení K-ras mutace byla použita metoda K-ras StripAssay™ (ViennaLab Diagnostics GmbH). Nebyl prokázán žádný rozdíl ve výskytu K-ras mutace v nádorové a kontrolní skupině (24% vs. 15%). Nebyl prokázán žádný vztah sledované mutace s ohledem na stádium onemocnění a grading nádoru.

Druhým specifickým cílem bylo vyšetřit přítomnost metylace promotorových oblastí vybraných tumor-supresorových genů a porovnat ji s klinicko-patologickými charakteristikami (stádium a grading nádoru). Ke stanovení metylačních změn byly použity dvě metody: MS-MLPA a MSP. Pomocí MS-MLPA bylo vyšetřeno celkem 79 vzorků endometria (59 nádorových a 20 nenádorových) a pomocí MSP bylo vyšetřeno 72 vzorků (54 nádorových a 18 nenádorových). Ve skupině vzorků s endometriálním karcinomem byla prokázána statisticky významná hypermetylace genu CDH13 ($p < 0.0001$) a GATA4 ($p < 0.0001$) oproti kontrolní skupině. Ve stádiu IB byla prokázána hypermetylace genu WT1 ($p = 0.002$) a GATA5 ($p = 0.05$) oproti stádiu IA. Ve skupině níže diferencovaných karcinomů byla prokázána hypermetylace genu GATA5 ($p = 0.05$) oproti skupině s dobře a středně diferencovanými nádory.

Zatímco úloha K-ras mutace není zcela jasná, naše výsledky svědčí o důležitosti metylace genů CDH13, WT1, GATA4 a GATA5 v procesu karcinogeneze endometriální tkáně. Hypermetylace WT1 a GATA5 je pravděpodobně zodpovědná za invazi nádoru do myometria a jeho agresivní chování.