

ABSTRAKT

Sporadický kolorektální karcinom (colorectal cancer, CRC) je časté nádorové onemocnění s komplexní etiologií a variabilitou molekulárních fenotypů. Poruchy reparativních systémů DNA jsou jedním z hlavních faktorů ovlivňujících vznik a vývoj rakoviny. Účinnost těchto systémů a náchylnost k rakovině může být ovlivněna individuální genetickou variabilitou, včetně jednonukleotidových polymorfismů (SNP).

Tato doktorská práce zkoumá souvislost mezi SNP a haplotypy genů DNA mismatch reparace (MMR) a SNP v dalších genech DNA reparace, a rizikem sporadického CRC v rámci asociační case-control studie typu. Výsledky ukazují, že některé MMR SNP a haplotypy mohou měnit riziko CRC, jak bylo prokázáno poprvé u české populace. Jednotlivé SNP v genech DNA reparace mají omezený vliv na riziko CRC, s možnou interakcí s věkem nebo faktory životního stylu. Některé z pozorovaných asociací byly specifické pro určitou lokalizaci nádorů, což potvrzuje molekulární heterogenitu CRC.

Kapacita DNA reparačních systémů se liší mezi jednotlivci, v různých tkáních stejného organismu a také mezi maligními a normálními buňkami. Pro posouzení bazální úrovně této variability se zkoumal vztah mezi SNP v genech DNA reparace a individuální DNA reparační kapacitou u zdravých jedinců. Několik polymorfismů v genech bázové excisní reparace a jejich binárních kombinací ovlivňovaly účinnost opravy poškození DNA vyvolaného γ -ozařováním nebo oxidačního poškození DNA; kouření a pracovní expozice hrají důležitou roli.

Znečištění ovzduší negativně ovlivňuje akutní a chronickou nemocnost. Analýza polymorfismů v metabolickém genu *EPHX1* byla součástí výzkumu o vztazích mezi expozicí karcinogenními polycyklickými aromatickými uhlovodíky, chromozomálními aberacemi, DNA adukty a DNA polymorfismy. *EPHX1* diplotyp má vliv na frekvenci chromosomálních aberací, což naznačuje jeho ochrannou roli v metabolismu environmentálních karcinogenů.