

Abstrakt

Mezi základní procesy, které mohou ovlivnit míru chromozomálních aberací (CAs) v lymfocytech periferní krve (PBL), patří chybná segregace chromozomů v průběhu mitózy, nepřesná odpověď na poškození DNA a nadměrné zkracování délky telomer. Akumulaci CAs v PBL lze považovat za ukazatel zvýšeného rizika rozvoje maligního onemocnění. Tato disertační práce je zaměřena na studium vlivu jednonukleotidových polymorfismů v genech účastnících se mitotického checkpointu a odpovědi na poškození DNA na inter-individuální rozdíly ve výskytu CAs v PBL. Dále byl zjišťován možný vliv klinicko-patologických a molekulárních charakteristik pacientů s karcinomem tlustého střeva a konečníku (CRC) na délku telomer v nádorové tkáni, jelikož narušená funkce těchto protektivních struktur chromozomů hraje klíčovou úlohu v procesu maligní transformace. Bylo také studováno, zda lze délku telomer a frekvenci CAs považovat za ukazatel celkového přežití pacientů s nádorovým onemocněním.

Hlavní poznatky této práce, založené na sedmi příložených rukopisech, jsou: I) Zvýšený výskyt strukturních CAs a/nebo narušená regulace délky telomer v PBL mohou být považovány za rizikový faktor rozvoje nádorového onemocnění; II) Kratší délka telomer v PBL zdravých osob zvyšuje výskyt strukturních CAs; III) Binární interakce genových variant účastnících se mitotického checkpointu a opravy poškození DNA mohou ovlivňovat míru výskytu strukturních CAs v PBL zdravých osob; IV) Pomocí využití celogenomové asociační studie byly odhaleny nové genové varianty spojené s vyšší mírou CAs v PBL; V) Zkracování telomer v PBL u pacientů s karcinomem prsu a CRC bylo spojeno se sníženou kapacitou opravy dvouvláknových zlomů DNA; VI) Délka telomer v nádorové tkáni byla ovlivněna klinicko-patologickými charakteristikami pacientů s CRC (např. oblast výskytu nádoru, mikrosatelitová nestabilita a stádium rozvoje zhoubného novotvaru); VII) Kratší délka telomer v nádorové tkáni v porovnání s přilehlou mukózou u pacientů s CRC byla spojena s lepším celkovým přežitím.

Výše popsané poznatky mohou být uplatněny zejména v budoucnu, kdy informace o rizikových genových variantách a narušené regulaci délky telomer mohou být využity jako nástroj pro predikci zvýšené pravděpodobnosti rozvoje rakoviny. Vzhledem k tomu, že inhibitory telomerázy se začínají používat v klinické praxi, je také velice důležité porozumět mechanismům regulace délky telomer v nádorové tkáni.