

## Souhrn

Název: Epigenetická regulace adhezivních molekul u high-grade serózního ovariálního karcinomu

Nedostatek účinných biomarkerů pro screening a včasnou detekci ovariálního karcinomu je v současné době považován za jeden z nejnaléhavějších problémů onkogynekologie. Vzhledem k tomu, že k epigenetickým změnám dochází již v počátcích karcinogeneze, mohly by být tyto změny využity jako screeningové markery u rizikové populace. Epigenetické mechanismy se mimo jiné podílejí i na regulaci adhezivních molekul, které sehrávají důležitou roli při rozvoji nádoru a tvorbě metastáz.

Hlavním cílem této práce byla analýza změn v metylaci u vybraných kadherinů a kateninů v ovariální nádorové tkáni v porovnání s kontrolní tkání. Vyšetřovaný soubor tvořilo 68 pacientek s high-grade serózním ovariálním karcinomem (HGSOK) a 46 kontrolních pacientek. Pro stanovení oblastí s nejvýznamnějšími změnami v metylaci ve vybraných genech bylo využito masivně paralelního sekvenování. Pro potvrzení metylačních změn v místech s největším potenciálem byla použita metylačně-senzitivní vysokorozlišovací analýza křivek tání a metylačně-specifická kvantitativní polymerázová řetězová reakce. Dalším cílem práce bylo vytvoření panelu biomarkerů, který by mohl být v budoucnu využit při screeningu HGSOK. Vybrané kadheriny byly proto hodnoceny společně s transkripčními faktory, u kterých byla nalezena hypermethylace již v naší předchozí studii.

Významné změny v metylaci u nádorových vzorků byly odhaleny zejména v genech kódujících *CDH13* a *PCDH17*, přičemž metylace v kontrolních vzorcích nebyla pozorována. Při společné analýze obou genů byla metylace detekována u 65,6 % nádorových vzorků. Vytvořením panelu 4 genů, který kromě *CDH13* a *PCDH17* obsahoval také *HNF1B* a *GATA4*, bylo dosaženo senzitivity 88,5 % při 100%-ní specifitě a efektivitě 93,3 %.

Naše výsledky svědčí o tom, že metylace genů *CDH13* a *PCDH17* by mohla hrát důležitou roli při vzniku a rozvoji HGSOK. Jejich potenciál je patrný zejména po zahrnutí do širšího panelu biomarkerů. K potvrzení těchto nových výsledků jsou však zapotřebí další studie na rozsáhlejším souboru pacientů.