

SOUHRN

Rakovina tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinom, KRK) představuje celosvětově závažný zdravotní problém. I přes pokroky v diagnostice a v léčebných metodách zůstává prognóza onemocnění špatná. Pro zlepšení celkové míry přežívání je důležité umět rozpoznat jedince s vyšším rizikem vzniku KRK a odhalit onemocnění v rané potenciálně léčitelné fázi. Současně identifikace pacientů, kteří budou reagovat negativně na konkrétní léčbu, by přispěla ke snížení nadbytečné chemoterapie a k minimalizaci toxicity související s léčbou.

Cíle této práce bylo hledání nových diagnostických, prognostických a prediktivních DNA-biomarkerů pro sporadickou formu KRK. Každý člověk je geneticky jedinečný a nalezení těchto biomarkerů by lékařům usnadnilo diagnózu a výběr optimální terapie pro každého pacienta s KRK na základě jejich molekulárního profilu. Pro dosažení tohoto cíle jsme zkoumali několik kandidátních genů u zdravých jedinců i u nově diagnostikovaných pacientů se sporadickou formou KRK.

Výsledky této PhD práce byly shrnuty v sedmi impaktovaných publikacích. Hlavními závěry jsou: 1) Genetické varianty v cílových oblastech pro vazbu microRNA (miRSNPs) v genech opravy dvouřetězcových zlomů, genech důležitých pro etiologii KRK a mucinových genech souvisí buď s rizikem KRK nebo s odpovědí na léčbu, 2) miRSNPs v cílových genech ovlivňují účinnost exprese odpovídajícího proteinu, 3) Genetické varianty NOD-like receptorů (NLR) přispívají ke vzniku a progresi onemocnění KRK, 4) Funkční genetické varianty v DNA opravných genech jsou asociovány s KRK.

Závěrem, tato disertační práce navrhuje několik nových biomarkerů pro klinické využití. Pro potvrzení klinického významu těchto biomarkerů jsou však nezbytné další studie na nezávislých populacích a porozumění s nimi spojených biologických mechanismů.

Klíčová slova: rakovina tlustého střeva a konečníku, biomarker, genetické varianty, miRSNP, prognóza, odpověď na léčbu, DNA reparace, patogeneze KRK, mucinové geny, NLR geny