

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Natália Birknerová

Školitel: doc. Ing. Petra Matoušková, Ph.D.

Název diplomové práce: Zmeny v metylácii DNA u orofaryngeálneho karcinómu

Orofaryngeálny karcinóm sa radí medzi karcinómy hlavy a krku, ktoré sú siedmym najčastejším malígnym ochorením v celosvetovom meradle. Prevažná väčšina (viac ako 90%) sú karcinómy skvamózných buniek. Orofaryngeálny karcinóm zahŕňa nádory jazyka, mandlí, mäkkého podnebia a hltanu. Okrem tradičných rizikových faktorov, ľudský papillomavírus bol identifikovaný ako ďalší rizikový faktor pre vývoj týchto nádorov.

Epigenetické zmeny sú dedičné zmeny v génovej expresii, pri ktorých nedochádza k zmenám sekvencie DNA a môžu prispievať ku karcinogéze. Zahrňujú DNA metyláciu, modifikáciu histónov a post-transkripčnú génovú reguláciu pomocou mikroRNA.

Cieľom tejto štúdie bolo preskúmať hladiny metylácie vybraných tumor supresorových génov u spinocelulárneho karcinómu orofaryngeálnych buniek (OPSCC) v porovnaní s nenádorovým kontrolnými vzorkami. Hladiny metylácie DNA vybraných tumor supresorových génov boli analyzované metylačne špecifickou multiplexnou amplifikáciou sond závislej od ligácie (MS-MLPA) v nádorových vzorkách, v ich prislúchajúcich metastázach, v nemetastázujúcich nádorových vzorkách a v kontrolných vzorkách (nenádorové mandle). Pomocou 15% medznej hodnoty pre metyláciu sme pozorovali štatisticky významne vyššiu metyláciu v génoch *PAX5*, *CADMI*, *WT1* ($P < 0.01$) a *RARβ*, *PAX6* ($P < 0.05$) u pacientov s orofaryngeálnym karcinómom v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Na základe výsledkov z MS-MLPA a publikácií zameraných na hypermetyláciu niektorých promótorových oblastí spojených s HPV infekciou pri rakovine krčka maternice, sme zvolili analýzu génu *CADMI* pomocou metylačne špecifickej analýzy topenia s vysokým rozlíšením (MS-HRM). Bolo zistené, že metylácia *CADMI* v OPSCC je zvýšená prítomnosťou HPV infekcie, čo zodpovedá metylácii génu *CADMI* v karcinóme krčka maternice. Hladiny metylácie génu *CADMI* pravdepodobne neboli ovplyvnené metastatickým procesom, pretože naše výsledky ukazujú, že zodpovedajúce metastázy majú rovnaký metylačný status ako ich primárne nádory. Všetky kontrolné vzorky boli nemetylované, čo platí aj pre všetky HPV-negatívne nádorové vzorky.

Zistenia tejto štúdie ukazujú sľubných kandidátov na prognostické biomarkery OPSCC a môžu mať dôsledky pre budúce individualizované terapie založené na epigenetických zmenách.