

# 1 ABSTRAKT

Bc. Andrea Štěpařová

Exprese cytochromu P450 2C9 u jaterních malignit

Diplomová práce

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Zdravotnická bioanalytika – Odborný pracovník v laboratorních metodách

Cíl práce: Rakovina jater je celosvětově narůstajícím zdravotním problémem. Nejčastější primární malignitou jater je hepatocelulární karcinom (HCC). Jedná se o multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí řada faktorů genetických i negenetických, mezi něž patří především virové infekce a toxická poškození (např. vlivem abúzu alkoholu). Cytochromy P450 (CYP) se účastní různých metabolických procesů v lidském těle. Některé formy hrají roli také v patogenezi nádorových chorob. V práci je rešeršně zpracovaná problematika jaterních malignit a problematika regulace genové exprese CYP a jejich možné role v hepatokarcinogenezi a farmakoterapii HCC. U vybrané formy enzymu, CYP2C9, byla provedena analýza exprese ve vzorcích hepatocelulárního karcinomu a okolní tkáni a stanovení exprese jeho hlavních regulátorů, nukleárních receptorů pregnanového X receptoru (PXR) a konstitutivního androstanového receptoru (CAR).

Metody: Vzorky tkáni hepatocelulárního karcinomu a okolní nenádorové tkáně od 12 pacientů byly získány z biobanky Masarykova onkologického ústavu v Brně. Stanovení exprese CYP2C9, CAR a PXR na úrovni mRNA bylo pomocí metody real-time PCR. U vzorků, kde bylo dostatečné množství tkáně, bylo provedeno stanovení proteinu CYP2C9 metodou western blotting.

Výsledky: Exprese CYP2C9 byla u poloviny vzorků nádorové tkáně významně snížena o jeden až několik řádů oproti referenční nenádorové tkáni. V druhé polovině případů byla exprese CYP2C9 v nádoru srovnatelná s okolní tkání. Exprese CYP2C9 korelovala s expresí nukleárních receptorů PXR a CAR. Výsledky byly potvrzeny na úrovni proteinu a korelovaly s klinickým (histologickým) gradem nádoru (méně diferencované nádory měly nižší expresi CYP2C9 a nukleárních receptorů).

Závěr: Exprese CYP2C9 a nukleárních receptorů CAR a PXR v nádorové tkáni HCC je významně snížena přibližně u poloviny pacientů a koreluje s histologickým gradingem tumoru.