

## Abstrakt

Deregulace genové exprese způsobená genetickými a epigenetickými změnami hraje důležitou roli v patogenezi nádorových onemocnění. Tato disertační práce je komentovaným souborem deseti publikovaných prací zabývajících se problematikou molekulární biologie nádorů, na jejichž vzniku se autor významným způsobem podílel. Všechny práce obsažené v souboru spojuje téma stanovení molekul, které se podílejí na regulaci genové exprese (mikroRNA) nebo změn na úrovni DNA, které ovlivňují expresi genů (methylace promotoru, přítomnost fúzního genu). MikroRNA jsou krátké jednovláknové RNA molekuly, které regulují genovou expresi na posttranskripční úrovni urychlením degradace mRNA nebo inhibicí translace. Jedná se o základní mechanismus s vlivem na všechny buněčné procesy včetně patogeneze různých nemocí. MikroRNA mohou působit jako onkogeny snížením exprese tumor supresorových genů nebo naopak jako tumor supresory snížením exprese onkogenů, ale dnes už víme, že síť mikroRNA – RNA interakcí je mnohem komplexnější. Námi publikované výsledky, které jsou součástí této práce, se týkají kolorektálního karcinomu (CRC), karcinomu prostaty, dlaždicobuněčných karcinomů hlavy a krku (HNSCC), karcinomu žaludku a nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). U pacientů s CRC jsme prokázali prognostický význam miR-21. Ve tkáni karcinomu prostaty jsme popsali vyšší expresi miR-20a u hůře diferencovaných nádorů s vyšším Gleason skóre a ukázali, že přítomnost fúzního genu TMPRSS2-ERG znamená horší prognózu. Novým poznatkem u HNSCC bylo nalezení vztahu exprese miR-34a a p16-pozitivity jako markeru HPV infekce. U pacientů s pokročilými stádii karcinomu žaludku jsme našli mikroRNA s prognostickým významem (miR-150, miR-224 a miR-342). Na souboru NSCLC pacientů s pokročilým epidermoidním karcinomem léčených paliativní chemoterapií jsme našli vztah miR-34a, miR-224 a miR-342 k celkovému přežití, ale zároveň ukázali, že vysoká hladina jedné konkrétní mikroRNA může být totiž za jistých okolností spojena s nepříznivou prognózou, za jiných podmínek naopak s prognózou velmi dobrou. Výsledky založené na stanovení exprese mikroRNA v biologickém materiálu (nativní nádorová tkáň, formalínem fixovaná v parafínu zalitá tkáň, krevní plazma) ukazují, že tyto regulační molekuly mohou odrážet klinickopatologické vlastnosti nádorů a najít uplatnění jako biomarkery.