

## ***Abstract in Czech***

Kolorektální karcinom je v současné době jednou ze tří hlavních příčin úmrtí souvisejících s nádorovými onemocněními. Aby se klinickým lékařům pomohlo léčit kolorektální karcinom, je nutné zavést účinnější nástroje, které zlepší nejen včasnou diagnostiku, ale také predikci nejpravděpodobnějších progresí onemocnění a reakce na chemoterapii. Tato práce si klade za cíl popsat nejvíce přijatelnější biomarkery mezi těmi, které jsou navrženy pro použití v CRC, rozdělené podle klinického vzorku, který je vyšetřován (tkáň, stolice nebo krev), spolu s jejich omezeními. Ve vztahu k mému výzkumu se práce zaměří také na alternativní sestřih, který se ukázal jako důležitý regulátor a potenciální cíl léčby v CRC. Změny v genové expresi vedoucí ke kolorektální karcinogenezi vedou k dysregulovaným hladinám nukleových kyselin a proteinů, které lze využít k identifikaci moderních, minimálně invazivních molekulárních biomarkerů. Jedním z alternativních spojovacích faktorů jsou MBNL proteiny. Cílem mé práce, která zde bude představena, byla analýza genové exprese rodiny MBNL regulátorů alternativního sestřihu v různých fázích vývoje kolorektálního karcinomu, spolu s událostmi sestřihu cíle MBNL v genech FOXP1 a EPB41L3 a CD44 souvisejícími s nádorem varianty. Studie byla provedena pomocí vzorků nádorové tkáně a nezhooubné sliznice od 108 pacientů s CRC. Po izolaci RNA a reverzní transkripci byla relativní genová exprese vybraného genového panelu testována kvantitativní PCR v reálném čase s následnou statistickou analýzou. Pozorovali jsme, že exprese MBNL byla v nádorové tkáni snížena ve srovnání s nenádorovou sliznicí. Navíc byla pozorována nižší exprese u variant FOXP1 a EPB41L3, zatímco vyšší exprese v nádorové tkáni byla detekována jak pro celkový CD44, tak pro jeho varianty 3 a 6 související s nádorovými onemocněními. Hladiny transkriptů genů MBNL nebyly spojeny s některou ze studovaných klinicko -patologických charakteristik. V cílovém genovém panelu bylo identifikováno několik významných asociací, včetně vyšších hladin transkriptů FOXP1 a CD44v3 u pacientů se vzdálenými metastázami a spojení mezi přežitím bez recidivy a změněnými hladinami FOXP1 a CD44v3. Naše výsledky jako první identifikovaly deregulaci MBNL genů u kolorektálního karcinomu. Vzhledem k fyziologické úloze proteinů MBNL jsme předpokládali, že down-regulace jejich transkriptů v nádorové tkáni ve srovnání se shodnou nenádorovou sliznicí může vést k přechodu alternativních sestřihových vzorů k méně diferencovanému fenotypu, který indukuje další vývoj nádoru. Věříme, že náš výzkum zdůrazňuje význam alternativní regulace sestřihu pro růst a šíření nádoru.