

Souhrn

Incidence a mortalita nádorů gastrointestinálního traktu jsou na úrovni, která představuje závažný problém. Tyto nádory mají nespecifické klinické příznaky, a proto často dochází k pozdní diagnóze. V posledních letech byl zaznamenán výrazný pokrok v oblasti vyhledávání a sledování molekulárních ukazatelů nádorových změn v diagnostice, prognóze a léčbě těchto onemocnění. Klinická onkologie se však stále potýká s nedostatkem takovýchto biomarkerů. Cílem této práce bylo najít nové biomarkery pro nádory gastrointestinálního traktu, které by korelovaly zejména s prognostickými ukazateli a prediktory léčebné odpovědi či chemorezistence.

Dizertační práce je založena na 5 studiích věnujících se duktálnímu adenokarcinomu pankreatu, kolorektálnímu karcinomu a hepatocelulárnímu karcinomu s použitím imunohistochemických a molekulárních metod. Všechny studie byly provedeny na archivních parafinových blocích. K hlavním výsledkům patří imunohistochemicky prokázaná proteinová exprese transportérů MRP2, SLC22A3 a SUR1/ABCC8 a její významná souvislost s prognózou adenokarcinomu pankreatu. Bylo zjištěno, že pacienti bez exprese proteinu SLC22A3 v apikální membráně mají signifikantně kratší přežití bez nemoci i celkové přežití. U pacientů s pozitivní membránovou expresí MRP2 i SLC22A3 jsme našli delší přežití bez nemoci a u kombinace pozitivní exprese MRP2 a negativní exprese SLC22A3 pak kratší celkové přežití. Pacienti se střední či vysokou expresí SUR1/ABCC8 v cytoplazmě měli 3,5krát vyšší riziko progresu onemocnění ve srovnání s pacienty se slabou expresí. Další studie ukázala, že přítomnost T a B lymfocytů ve vnitřním invazivním okraji hepatocelulárního karcinomu po resekci souvisí s příznivou prognózou pacientů. U stejného onemocnění výskyt mutací v *CTNNB1*, polymorfismu *TERT* a hustota CD8⁺ lymfocytů významně souvisí s delší dobou do opakovaného výskytu onemocnění. V poslední předkládané práci ukazujeme význam sekvenování exomu pro charakterizaci molekulárního profilu metastazujícího kolorektálního karcinomu. V párových vzorcích primárního onemocnění a synchronních jaterních metastáz byla potvrzena vysoká četnost somatických variant v genech *APC*, *TP53* a *KRAS* a podobnost mutačních profilů ve vzorcích z obou typů nádorových ložisek.

V rámci této doktorské práce bylo navrženo několik nových přístupů využití archivních vzorků nádorových tkání gastrointestinálních karcinomů a identifikována řada nových biomarkerů pro stanovení prognózy pacientů. K potvrzení našich závěrů a zavedení těchto biomarkerů do klinické praxe jsou nezbytné další nezávislé studie na větších souborech pacientů.