

Abstrakt

Kolorektální karcinom je jedním z nejvíce rozšířených typů maligních onemocnění. V jeho biologii a léčbě je stále velké množství otazníků a v této práci jsme se pokusili identifikovat nové prognostické znaky, které by mohly podat nové informace o vývoji tohoto nádoru a pomoci rozpoznat pacienty s těžším průběhem nemoci.

V první části práce jsme se zaměřili na imunohistochemické značení dvou proteinů spojovaných s nádorovými kmenovými buňkami na vzorcích nádoru tlustého střeva a jeho jaterních metastáz. Cílem bylo vyhodnotit vztah mezi hladinou sledovaných proteinů CD44 a CD133 a celkovým a bezpříznakovým přežitím u studovaného souboru pacientů. Pozorovali jsme korelaci mezi zvýšeným množstvím CD133 pozitivních nádorových žlázek a prodloužením bezpříznakového přežití. Tento výsledek je v rozporu s obecným názorem ohledně vlivu CD133 na vývoj nádoru. Možným vysvětlením je použití vysoce specifikovaného souboru pacientů a odlišný metodický přístup, kdy jsme sledovali poměr CD133 pozitivních žlázek ke všem nádorovým žlázkám v zorném poli, nikoli absolutní intenzitu značení.

Následně jsme se zaměřili na studium intenzity transkripce vybraného setu genů v zamražených vzorcích od pacientů s kolorektálním karcinomem. Hlavním cílem bylo detekovat rozdílnou hladinu odpovídajících mRNA mezi zdravou a nádorovou tkání a vliv změny exprese na celkové i bezpříznakové přežití pacientů. Ve studii jsme u 53 pacientů detekovali rozdílné hladiny mRNA u deseti genů. Pro část analýz byl soubor rozdělen na dvě části dle přítomnosti či nepřítomnosti vzdálené metastázy v čase primární operace. Statisticky významně byla s přežíváním pacientů spojena vyšší hladina *VSNL1* v nádorové tkáni, která indikovala prodloužení celkového přežití. U části souboru bez vzdálené metastázy byl popsán vztah mezi vyšší hladinou *SLC26A2* a prodloužením celkového přežití. Prodloužení bezpříznakového přežití bylo spojeno s nižší hladinou *VSNL1* ve zdravé tkáni a vyšší hladinou *SLC26A2* v tkáni nádorové. Porovnání změny úrovně exprese mezi zdravou a nádorovou tkání po statistické analýze ukázalo spojení mezi snížením hladiny *CLDN23* a zkrácením celkového přežití u kompletního souboru pacientů. U

části pacientů bez vzdálené metastázy bylo prokázána vazba mezi výrazným snížením hladiny *SLC26A2* a *ACSL5* a výrazným zvýšením hladiny *LGR5* a prodloužením bezpříznakového přežití.

Jak ukazují výsledky spojené s CD133 proteinem v první a *LGR5* mRNA ve druhé studii, je nutné zkoumat vlastnosti a chování i u znaků, které se již zdají jednoznačné z pohledu jejich efektu na vývoj nádorové tkáně. Pro správnou interpretaci výsledků bude v tomto případě zapotřebí získat více informací o vlastnostech obou proteinů, protože jejich přesná funkce ve fyziologii i patologii buňky není známa.

Studie transkripce vybraných genů u kolorektálního karcinomu ukázala nové znaky s potenciálem upřesnit prognózu pacientů. Tyto znaky by mohly pomoci s výběrem pacientů pro onkologickou léčbu a rovněž přinášejí zprostředkované informace o biologii kolorektálního karcinomu.