

# **Molekulární biomarkery solidních nádorů a jejich využití v prognóze a prevenci nádorových onemocnění**

## *Molecular biomarkers of solid tumors and their use in prognosis and prevention of cancer*

Mgr. Kateřina Elsnerová

### **Souhrn dizertační práce**

Zhoubné nádory vaječníků a prsu patří mezi nejrozšířenější nádorová onemocnění v ženské populaci. I přes pokroky v diagnostice a terapii je úmrtnost stále vysoká; významný nástroj nejen pro časnou detekci nádorového onemocnění, ale také pro sledování prognózy a prevenci progresu představují molekulární biomarkery, jejichž studium bylo náplní předkládané práce.

Cílem práce bylo zjistit, (i) zda mezi nádorovou a nenádorovou tkání, respektive mezi kontrolami, primárními nádory a intraperitoneálními metastázami existují rozdíly v genové expresi; (ii) zda genová exprese, respektive výskyt genetických variant (jednonukleotidové polymorfismy, metylace DNA, zárodečná variabilita) asociují s klinickými daty pacientek a mají tak potenciální prognostický význam.

V případě ovariálního karcinomu (EOC, z angl. epithelial ovarian cancer) bylo ukázáno, že 50 z 94 studovaných genů je v nádorech oproti kontrolám (K) deregulováno, stejně jako 15 z 66 genů v intraperitoneálních metastázách (iM) v porovnání s primárními nádory (pT). Exprese genů ABCA7, ABCB2, ABCC3, ESR2, NH1H4 a NR1H1 byla deregulována jak v porovnání primárních nádorů a metastáz, tak v porovnání K – pT - iM. Mezi nejdůležitější zjištění patří vztahy mezi geny ABCA2/12, ABCB1, PLK1 a PRC1 a stádiem, stupněm diferenciaci nebo proliferací nádorových buněk. Významná je také asociace genů ABCA9/10, ABCC9, ABCG2 a SLC16A14 s délkou přežívání pacientek, která byla zjištěna jak v primárních nádorech, tak v intraperitoneálních metastázách EOC. Zajímavé vztahy byly nalezeny také u polymorfismů rs908832 a rs2271862 v genu ABCA2 a rs2290203, rs8028856 a rs8031684 v genu *PRC1*. Promotor genu *ABCB1* byl v nádorech hypermetylován a stupeň metylace byl ovlivněn aplikací neoadjuvantní chemoterapie.

V případě nádorů prsu byla metodou sekvenování nové generace analyzována zárodečná genetická variabilita genů *ABCC8* a *ABCD2*. Bylo objeveno 41, respektive 72 variant,

72 % z nich bylo nových. U šesti z nich byl *in silico* predikován potenciální škodlivý vliv nebo vliv na vazbu transkripčních faktorů.

Mezi nejdůležitější přínosy práce patří analýza celé rodiny ABC transportérů v tkáni ovariálního karcinomu a porovnání genové exprese v kontrolách, primárních nádorech a intraperitoneálních metastázách EOC. Výsledky ukazují geny významné pro prognózu pacientek s nádory vaječníků a prsu. Možnosti jejich využití v prevenci progresu a selhání terapie nádorových onemocnění budou předmětem dalších studií.