

Abstrakt

Kolorektální karcinom (CRC) patří celosvětově k nejčastějším malignitám s přetrvávající vysokou mortalitou. Z toho důvodu jsou kladeny vysoké nároky na výzkum tohoto onemocnění. Cílem naší práce bylo zhodnocení epidemiologie CRC v České republice v porovnání se světem. Zaměřili jsme se na zhodnocení nejnovějších poznatků ve screeningu, diagnostice, zkoumali jsme prognostické faktory a v neposlední řadě terapeutické možnosti u CRC. Dále jsme podrobněji popsali karcinomy produkující mucin a samotný mucin, jako rizikový faktor pro prognózu pacientů s CRC. V experimentální části práce jsme se zabývali genem mucinu MUC13 a osou *MUC13* - miR-4647, které jsou právě spojeny s horší prognózou u pacientů s CRC.

V naší práci jsme použili vzorky CRC a okolní tkáň bez karcinomu odebraných od pacientů, kteří podstoupili chirurgický zákrok ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze a ve Fakultní nemocnici v Plzni. Odběr proběhl v letech 2011 až 2015. Bylo odebráno 187 vzorků od pacientů se sporadickým kolorektálním karcinomem. Subjekty studie poskytly informace o svých životních návycích, body mass index (BMI), cukrovce a rodinném či osobním výskytu rakoviny v anamnéze.

Pacienti s kolorektálním karcinomem s vyšší hladinou exprese genu *MUC13* v nádorové tkáni měli horší prognózu a kratší přežití v porovnání s pacienty s nižší hladinou exprese (Gupta, 2012, Chauhan, 2009 a 2012, Shimamura, 2005, Walsh, 2007). V experimentu na buněčných liniích jsme stanovili, že hladina exprese *MUC13* poklesla po ektopické nadměrné expresi miR-4647 pomocí RT-qPCR. Mucinózní tumory v naší studii exprimovaly MUC13 s nižší intenzitou, v porovnání s adenokarcinomy (25 % vs. 34 %).

In vitro jsme potvrdili, že při vyšším stupni exprese *MUC13* mají buňky delší přežívání a vyšší schopnost migrace a naopak, buňky kolorektálního karcinomu se zvýšenou expresí miR-4647 tvořily významně méně kolonií a projevovaly nižší schopnost migrace. Tato pozorování potvrdila, že horší přežívání pacientů s kolorektálním karcinomem může být asociováno s genem *MUC13*. Je zajímavé, že jsme pozorovali i vyšší hladiny exprese miR-4647 v asociaci s horším přežíváním pacientů, což je v rozporu s naším pozorováním negativní korelace mezi hladinami miR-4647 a *MUC13*. Zjevně je vliv na prognózu složitějšího charakteru a mohou zde hrát roli další faktory. Až další studie prokáží, přesnější vztah mezi expresí *MUC13*, stádiem tumoru a prognózou maligního procesu.

MUC13 uvolněný z povrchu nádorových buněk a jeho hodnoty hladiny v séru u pacientů s gastrointestinálními karcinomy by mohly být důležitým diagnostickým cílem. Vzhledem k uvedeným výsledkům se osa *MUC13* – miR-4647 u kolorektálního karcinomu zdá být velice nadějná s ohledem na nové terapeutické přístupy. Předpokládáme, že gen *MUC13* by mohl představovat signifikantní potenciál pro screening, diagnózu a léčbu rakoviny.