

ABSTRAKT:

Předložená disertační práce se věnuje dvěma hlavními cílům.

Jako první byla zkoumána interakce mezi čtyřmi buněčnými liniemi pankreatického duktálního adenokarcinomu (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) a kondiciovaných médií z normálních/zdravých fibroblastů (healthy fibroblasts, HF) a nádorově-asociovaných fibroblastů (cancer associated fibroblasts, CAFs) odvozených z PDAC (PDAC-derived CAFs, PANFs), buněk odvozených z ascitické tekutiny pacientů v terminálním stádiu PDAC a primárním tumorem PDAC. Následně byl stanoven celogenomový profil PANF.

Druhým cílem bylo imunohistochemicky, pomocí detekce tenascin (Ten), fibronectinu (Fn) a galectinu-1 (Gal-1), odlišit buňky spinocelulárního karcinomu (SCC), buňky z okraje chirurgického resektátu (MSR) a buňky normální sliznice (NM) u pacientů operovaných pro spinocelulární karcinom hlavy a krku (HNSCC) a tyto výsledky korelovat s jejich klinickými charakteristikami. Následně byl proveden celogenomový profil vzorků SCC, MSR a NM na základě stratifikace exprese Ten.

Výsledky

Kultivace čtyř linií PDAC pod vlivem kondiciovaných médií z HF a PANF měla heterogenní charakter. Po stimulaci bylo nejvíce agresivní chování získáno u buněčné linie Panc-1 zatímco linie PaTu-8902 byla médii spíše inhibována. Transkriptom PANF prokázal zvýšenou expresi některých genů (např. IL-6, IL-8, MFG8, periostin), které mohou přispívat k nádorové progresi a agresivitě.

Byl prokázán statisticky významný rozdíl koexprese Ten, Fn, Gal-1 mezi vzorky SCC, NM i MSR ($p < 0,01$ resp. $p < 0,05$). Microarray analýza genové exprese zjistila zvýšenou expresi několika genů souvisejících s nádorovou progresí u Ten⁺ (tenascin pozitivní) SCC a silnou aktivitou genů souvisejících s metabolismem lipidů v MSR Ten⁻ (tenascin negativní) SCC.

Závěr

TME významně ovlivňuje chování buněk PDAC. Na základě jejich vysoké variability a jejich rozdílné interakce s TME, je pravděpodobná budoucnost léčby ve stanovení individualizovaného nádorově specifického léčebného protokolu. Genová analýza prokázala významné a specifické změny na základě Ten stratifikace u SCC pacientů, nicméně bez vlivu na prognózu onemocnění.