

Abstrakt

Ztráta funkce telomer a neopravená poškození DNA přispívají k narušení integrity chromozomů a rozvoji genomové nestability, která může iniciovat maligní zvrát buněk. Tato disertační práce je zaměřena na studium telomer a mechanismů jejich údržby a regulace u sporadických nádorů tlustého střeva a konečníku, prsu a ovárií. U rakoviny tlustého střeva a konečníku (kolorektální karcinom; KRK) byl prostor věnován i výzkumu DNA glykosyláz zapojených do báze excizní opravy.

Výsledky této disertační práce jsou detailně rozvedeny v sedmi příložených rukopisech. Stěžejní výsledky každého z článků jsou následující: I) Ke změnám počtu kopií mitochondriální DNA a zkracování telomerové délky (TL) dochází již u prekancerózních lézí KRK, avšak u časných karcinomů souvislost mezi obsahem jejich mitochondriální DNA a TL zaniká; II) TL leukocytů v periferní krvi u pacientů s KRK může být ovlivněna postoperační cytostatickou léčbou na bázi 5-fluorouracilu; III) Metastázy KRK v játrech si udržují stejnou TL jako primární nádory. Dále bylo zjištěno, že neoadjuvatní léčba (chemo)radioterapií nasazovaná pacientům s rakovinou rekta pravděpodobně primárnímu nádoru i okolním buňkám rekta způsobuje mimo poškození DNA i krácení telomer; IV) TL buněk karcinomů ovárií mohou ovlivňovat epigenetické regulace a exprese genů podjednotek shelterinu či telomerázy. V periferní krvi mohou kratší telomery leukocytů pacientek s karcinomy ovárií značit příznivější dlouhodobou odpověď na chemoterapeutickou léčbu na bázi platiny; V) Pacientky s karcinomy prsou mají delší telomery v lymfocytech periferní krve než zdravé ženy. S delšími telomerami se u těchto pacientek pojila genová varianta RNA podjednotky telomerázy *TERC*; VI) KRK má oproti přilehlé mukóze nižší hladiny DNA glykosyláz *MUTYH* a *OGG1*, které kooperují při odstraňování 8-oxoguaninu vzniklého expozicí reaktivnímu kyslíku, a časté mutace v důsledku oxidativního poškození; VII) Standardní opravné dráhy DNA jsou na telomerách částečně potlačeny nebo pozměněny. Proteiny asociované s telomerami zajišťují jejich správné sbalení telomer a za fyziologických podmínek blokují na jejich koncích mechanismy opravující dvouřetězcové zlomy DNA. Jejich ztráta vede k vážným poruchám telomerové homeostázy.

Tyto výsledky týkající se deregulace TL a oprav DNA mohou přispět k lepšímu pochopení vzniku a rozvoje nádorových onemocnění. TL skýtá potenciál jako biomarker v klinické onkologii z hlediska prognózy nebo efektu léčby pacientů.

Klíčová slova: telomery, telomeráza, shelterin, DNA opravné dráhy