

Souhrn (Abstrakt)

Nádorová onemocnění dnes představují nejčastější příčinu úmrtí v ekonomicky rozvinutých zemích, přičemž epidemiologické ukazatele setrvale rostou v měřítku globálním. To je následkem především socioekonomického a demografického vývoje, zejména stárnutí populace nebo změn v životním stylu v některých populacích. Zároveň s absolutní incidencí a mortalitou ale roste i prevalence probíhajících nádorových onemocnění, představující obrovskou společenskou a ekonomickou zátěž. Velká pozornost vědecké komunity se upíná k onkologickému výzkumu, přičemž největšího rozvoje v poslední době dosáhla zejména oblast molekulární genetiky. Díky moderním metodám analýzy genomu, tzv. genomiky a jiných „omických“ disciplín, bylo odhaleno mnoho biomarkerů pro lepší diagnostiku, prognostiku a účinnější léčbu se sníženým výskytem nežádoucích účinků. K realizaci myšlenky personalizované onkologie, tj. precizního terapeutického přístupu přizpůsobeného na míru individuálnímu pacientovi, ale ještě zbývá dlouhá cesta.

Tato práce se zabývá třemi typy solidních nádorů. Za prvé karcinomem prsu, který vykazuje nejvyšší světovou incidenci u žen, dokonce i celkově. Dalším je karcinom kolorekta, který je světově na druhém místě u žen, resp. třetím u mužů, a který je v ČR častější ve srovnání se zbytkem světa. Posledním zkoumaným typem je karcinom ovarií, který sice nepatří mezi nejčastější nádory, ale jehož prognóza je velmi špatná a léčba problematická, zejména v důsledku častého výskytu rezistence na chemoterapii. Cíle této práce zahrnují molekulární charakterizaci pacientů se zmíněnými nádory a jejich nádorové tkáně za účelem odhalení nových genomických biomarkerů s potenciálem pro zlepšení prognostiky nebo predikce odpovědi na léčbu.

U karcinomu prsu byl pomocí masivně paralelního sekvenování DNA analyzován panel 113 genů, podílejících se na oxysterolové signalizaci. Oxysteroly jsou početnou skupinou oxidovaných derivátů cholesterolu, pro něž byla dokázána schopnost modulovat chování nádorů, zejm. karcinomu prsu, ale jejichž role v nádorových onemocněních byly z genomického hlediska dosud zcela neprobádané. Byla zjištěna asociace somatických variant (variant získaných nádorem) s kratším přežíváním pacientek, a to v genu *CYP46A1*, devíti funkčně souvisejících genech a panelu dvaceti genů individuálně asociovaných s expresí progesteronového receptoru. Tato studie pak byla rozšířena o data o expresi genů oxysterolové signalizace (RNA sekvenování) a miRNA na celotranskriptomové úrovni (mikročipy) a byla zpracována v multiomické integrační studii, jejímž hlavním výsledkem byla interakční síť, komplexně mapující korelace mezi mRNA oxysterolových genů a regulačních miRNA. Zejména osa genů *ESR1-CH25H-INSIG1-ABCA9* a sedm miRNA, které je propojují, jsou nadějným základem pro budoucí zaměřené funkční studie.

Protože pro karcinom ovarií zatím není znám biomarker rezistence na chemoterapii, byla provedena studie srovnávající celoexomové mutační profily pacientek rezistentních a senzitivních na deriváty platiny, často používaná chemoterapeutika. U senzitivních pacientek

byla v nádorech nalezena signifikantně vyšší mutační zátěž v genu *TP53*, ale zároveň nižší v několika genech signalizační dráhy Hippo. Četnost somatických mutací v genech dráhy oprav DNA homologní rekombinací umožnila úspěšnou predikci senzitivity pacientek na léčbu, přičemž kombinace somatických a zárodečných variant predikci ještě zpřesnila. Menší rozdíly mezi pacientkami dělenými dle rezistence, subtypu onemocnění nebo délky přežívání pak byly pozorovány v míře mutovanosti genů *PABPC1*, *PABPC3* a *TFAM*, v mutačních podpisech a v celkové mutační zátěži.

Komplexní porovnání celoexomových mutačních profilů bylo provedeno rovněž u unikátní skupiny párových vzorků primárních karcinomů kolorekta a jejich synchronních jaterních metastáz. Metastázy jsou v literatuře oproti primárním nádorům podstatně méně prostudované, ačkoli jsou klíčové pro letalitu onemocnění. Byla potvrzena známá asociace mutací v genu *KRAS* v primárních nádorech s kratší dobou do relapsu, ale v metastázách byly navíc nalezeny potenciální negativní prognostické faktory v genech *ATM*, *DNAH11* a *MUC5AC*, a v mutačním podpisu SBS24.

Aplikací genomických metod byly v kohortách karcinomu prsu, ovarií a kolorekta nalezeny možné nové, popř. potvrzeny kandidátní, prognostické a prediktivní biomarkery s potenciálem zlepšit efektivitu terapie těchto onemocnění.