

Karcinom pankreatu (PDAC) je závažnou malignitou se stoupající incidencí. Většina pacientů je diagnostikována v pokročilých stádiích onemocnění. Nejužívanější parametr CA19-9 nemá dostatečnou efektivitu v diagnostice časných forem PDAC či pro screening. Vzhledem k poznatkům o interakcích mezi extracelulární matrix (ECM), buňkami nádorového stroma a buňkami PDAC, se slibným cílem výzkumu jeví pankreatické stelátní buňky. Tyto buňky produkují většinu ECM pankreatického tumoru a akumulují retinol.

Cílem disertační práce bylo analýzou širokého spektra parametrů popsat cirkulující biomarker nebo jejich panel, který by dokázal odlišit nemetastazující PDAC od pacientů s diabetem 2. typu (T2DM), chronické pankreatitidy (ChP) a zdravých kontrol. Dalším cílem bylo v tomto souboru pacientů změřit hladiny retinolu a ATRA a určit jejich význam.

U celkem 220 pacientů s PDAC, ChP, T2DM a u zdravých kontrol jsme stanovovali různými biochemickými metodami, především imunochemicky metodou ELISA koncentrace řady speciálních a běžně vyšetřovaných parametrů. Na základě rozdílů mezi jednotlivými skupinami jsme definovali panely biomarkerů, jejichž efektivitu jsme porovnávali s CA19-9. Dále jsme pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) s UV detekcí stanovili v těchto skupinách koncentrace retinolu a ATRA.

Výsledkem práce jsou panely biomarkerů, které zlepšují efektivitu CA19-9 nebo tento marker zcela nahrazují. Panel „CA19-9, AAT, IGFBP2, albumin, ALP, Reg3a, HSP27“ detekuje PDAC mezi T2DM, panel „S100A11, CA72-4, AAT, CA19-9, CB, MMP-7, S100P-s, Reg3a“ odliší PDAC od ChP, panel „MMP-7, Reg3a, sICAM1, OPG, CB, feritin odliší PDAC od zdravých jedinců, panel „CA19-9, S100P-plazma, AAT, albumin, adiponektin, IGF-1, MMP7, S100A11“ odliší PDAC od ostatních. Všechny panely mají vyšší efektivitu než CA 19-9 ($p < 0,05$). Při vyloučení CA19-9 odliší panel „CEA, HbA1c, AST, HDL-cholesterol, prealbumin, SAA, IGF-2, CB“ PDAC od zdravých kontrol lépe nežli v porovnání s CA19-9. Dále jsme prokázali signifikantní pokles hladin retinolu u PDAC v srovnání s ostatními skupinami a pokles koncentrací ATRA u PDAC ve srovnání se zdravými kontrolami a diabetiky.

Výsledky práce dokládají heterogenní biochemické změny doprovázející rozvoj PDAC. Získané panely zlepšují diagnostiku PDAC ve srovnání s CA19-9. Zároveň potvrzují roli retinoidů v rozvoji PDAC, jakkoli výsledky nepotvrzují jejich využitelnost jako biomarkeru časného PDAC.