Souhrn

Kolorektální adenomy (CRA) představují prekancerózy pro vznik kolorektálního karcinomu (CRC), onemocnění, se kterým je celosvětově spojený až jeden milion úmrtí ročně. V současnosti jsou v klinické a diagnostické praxi zavedeny jen dva biomarkery (karcinoembryonální antigen (CEA) a karbohydrátový antigen 19-9 (CA 19-9)), určené pro odhalení přítomnosti CRC, ale žádný neslouží k detekci jejich prekurzorů. Přitom včasná detekce pacientů s CRC je klíčová pro snížení mortality tohoto onemocnění.

Cílem této disertační práce byl výzkum prekancerózních stádií CRC a hledání markerů, které by identifikovaly jak začínající formování CRA ze zdravé sliznice, tak přechod CRA v adenokarcinom. Aby bylo možno tyto cíle splnit, bylo třeba prozkoumat genetické pozadí CRA tkáně na několika úrovních: I) genovou expresí celého traskriptomu izolovaného z CRA, II) metylačního profilu DNA izolované z CRA, III) chromozomální nestabilitu celého genomu CRA zahrnujícího i délku telomer a množství mitochondriální DNA, a IV) mutačního profilu genů spojených s tumorigenezí v DNA izolované z CRA.

Hlavními výstupy této disertační práce jsou: I) Na základě analýzy transkriptomu a metylačního profilu bylo navrženo šest kandidátních genů (*MMP7*, *MMP1*, *CLDN1*, *CLDN2*, *ETV4* a *TACSTD2*) indikujících přechod zdravé tkáně v CRA a jeden z nich, *TASCTD2*, i s přesahem do počínajících stádií CRC, II) Na úrovni chromozomální nestability byla nalezena významná amplifikace dlouhé nekódující RNA (lncRNA) *MALAT1* v CRA, která by mohla určovat jeho budoucí vývoj v karcinom. Tato lncRNA byla sledována i na expresní úrovni, kde hladiny lncRNA *MALAT1* byly zvýšené v plazmě pacientů s CRA i s CRC oproti zdravým jedincům, čímž by se mohlo jednat o slibný diagnostický marker, III) Dalším ukazatelem vývoje CRA bylo pozorování zkracujících se telomer v CRA tkáni a současně zvyšující se počet kopií mitochondriální DNA oproti přilehlé mukóze, IV) Mutační profil odhalil změny v sekvenci genů *APC*, *KRAS*, *TP53*, *FBXW7,* a *PIK3CA*, a asociaci s frekvencí mutací od CRA s nízkou dysplazií až po CRA s vyšším stupněm dysplazie až po CRC.

Výsledky disertační práce předkládají několik nových ukazatelů tranzice zdravé střevní sliznice v CRA a posléze v CRC, které by mohly být rozšířeny o další nezávislý výzkum detailněji zkoumající námi identifikované markery s cílem zavést je do klinické praxe.