

SOUHRN

Cílem předkládané dizertační práce je představit moderní molekulární vyšetřovací metody, které mohou současně s použitím nejnovějších diagnostických přístrojů významně přispět k poznání patogeneze karcinomu plic, jedné z nejčastějších malignit s vysokou mortalitou. Zároveň chceme poukázat na význam imunohistochemického vyšetření v diferenciální diagnostice nejčastějších primárních malignit plic a pleury.

Karcinom plic všech histologických typů je výsledkem postupné akumulace genetických a epigenetických změn, které zahrnují ztráty alel (LOH), chromozomální nestabilitu, mutace v onkogenech a tumor supresorových genech, epigenetický „silencing“ hypermetylací promotoru či aberantní expresi genů účastnících se buněčné proliferace. V naší práci jsme se zaměřili na detekci některých genetických změn v dlaždicobuněčných karcinomech plic, v jejich prekancerózních lézích a v normální bronchiální sliznici u těžkých kuřáků s ventilační limitací. Prokázali jsme vztah mezi molekulárními změnami typu LOH v oblastech tzv. „mismatch repair genů“ a regulátorů buněčného cyklu a expresi mRNA katalytické podjednotky telomerázy (hTERT) a také korelaci mezi těmito molekulárními změnami a histologickým obrazem v bronchiální sliznici dané skupiny pacientů. Analýza exprese hTERT mRNA v korelaci s výskytem LOH v bronchiální sliznici těžkých kuřáků naznačuje, že její zvýšení představuje jeden z prvních kroků v mnohastupňovém procesu karcinogeneze dlaždicobuněčného karcinomu (SCC) v plicích a že tento děj nabývá v pozdních fázích vývoje na intenzitě. AFB v naší studii neukázala při detekci premaligních změn ve srovnání se standardní bronchoskopií vyšší efektivitu. Přesto tato metoda může zprostředkovat získání cenných informací týkajících se vývoje preinvazivních bronchiálních lézí a časných karcinomů a v budoucnu může napomoci identifikovat spolehlivé a senzitivní markery invazivního karcinomu.

Difúzní maligní mezoteliom (MM) představuje pouze 0,16 % všech maligních nádorů, avšak je nejčastější primární malignitou pleury. Z pohledu patologa spočívá jeho význam zejména v rovině diferenciálně diagnostické, kde stojí na prvním místě v odlišení od metastázujícího či na pleuru prorůstajícího adenokarcinomu, a to zejména primárně plicního původu. Zásadní úlohu v histologické analýze hraje vyšetření imunohistochemické. Dlouhodobě jsou hledány nové protilátky, které by umožnily zpřesnit diagnostiku, event. měly prognostický či terapeutický přínos. Ze širokého spektra imunohistochemických markerů jsme pro odlišení MM a plicního adenokarcinomu na základě senzitivity a specifity stanovili panel kombinující tzv. pozitivní markery (calretinin a D2-40) s tzv. markery negativními (MOC-31, TTF-1). V naší práci jsme dále zmapovali imunohistochemickou expresi proteinu karboanhydrázy IX (CAIX), kterou jsme zaznamenali prakticky ve všech vyšetřovaných případech MM, v normálních a reaktivních mezoteliích i v řadě metastatických karcinomů. Podle našich výsledků nelze použít CAIX jako spolehlivý diagnostický marker MM ani jako znak malignity v pleurálních výpotcích. Tato data však podporují koncept orgánově selektivní izoenzymově specifické inhibice CAIX jako potenciálního terapeutického cíle u pacientů s pokročilým MM.

Naše práce má za cíl přispět k poznání plicní karcinogeneze a zpřesnění diagnostiky MM, které by v konečném efektu v budoucnu vedly k časnější detekci těchto lézí, resp. k vývoji nových terapeutických prostředků, a tím i ke snížení mortality na tuto zhoubná onemocnění.