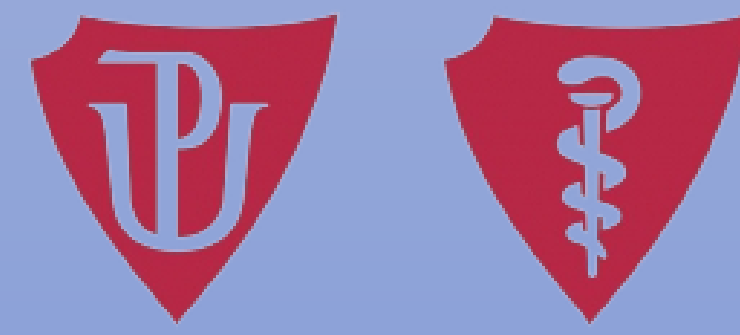


# PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ BIOMARKERY KARCINOMU PANKREATU



Faculty of Medicine  
and Dentistry

Autor: Markéta Vilímková  
Školitel: doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D.  
Onkologická klinika LF UP v Olomouci a FN Olomouc



## Úvod

Onkologická léčba deriváty platiny a PARP inhibitory má za cíl poškodit DNA nádorových buněk zlomy. Platinové deriváty je přímo způsobují, PARP inhibitory blokuji opravu poškozené DNA, což vede ke hromadění defektů a buněčné smrti. Mutace genů signální dráhy DNA repair přispívají k lepší odpovědi na onkologickou léčbu, pokud je cílena na poškození DNA nádorových buněk.

## Cíle

Porovnat míru exprese genů DNA repair dráhy u buněk pankreatu neléčených protinádorovými léčivými karcinomu a u buněk, které byly léčeny PARP inhibitory (olaparibem) nebo kombinací olaparibu a cisplatinou.

## Materiál a metody

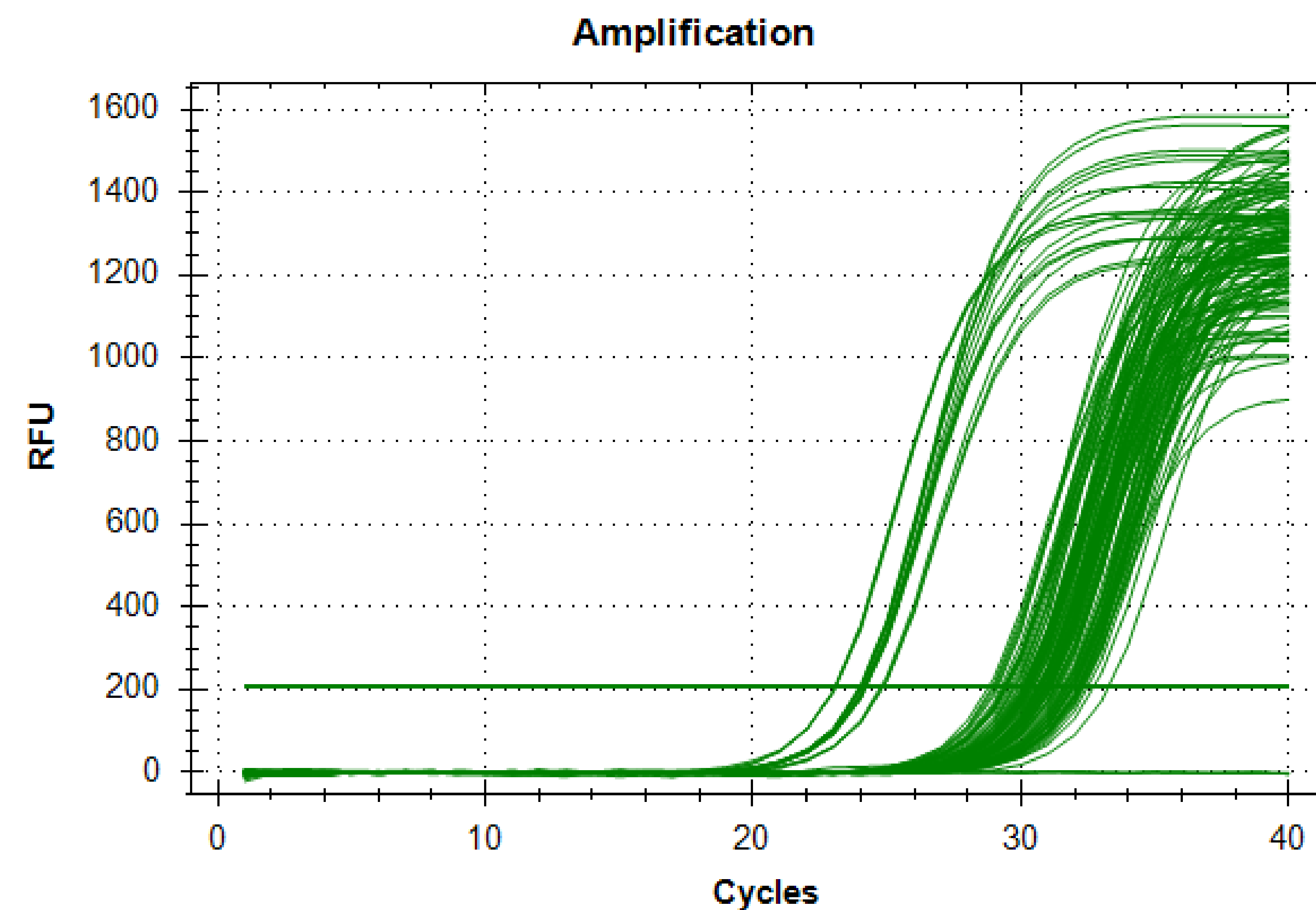
Buňky linií Capan-1 a MiaPaCa-2 se rozdělily na část, která nebyla léčena, u druhé části buněk bylo kultivační médium nahrazeno médiem s olaparibem nebo kombinací olaparibu s cisplatinou. Z léčených i neléčených buněk byla izolována RNA, která byla následně přepsána do cDNA, u níž se pak stanovila exprese 14 genů DNA repair dráhy (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *MRE11A*, *POLD3*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD52*, *RAD54L*, *RFC1*, *TOP3A*, *XRCC2*, *XRCC3*) a 2 kontrolních genů (*B2M*, *GAPDH*) pomocí RT-PCR. Získaná data byla analyzována pomocí programu Bio-Rad CFX Mastro 2.0, 2020 Bio-Rad Laboratories.

## Výsledky

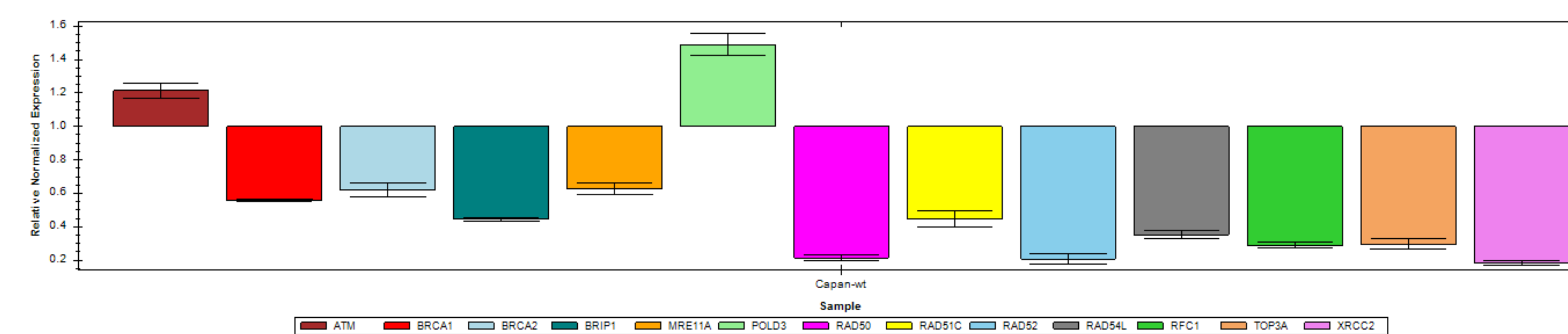
Capan-1 je linie s přítomnou *BRCA2* mutací, což se promítlo do vyšší citlivosti vůči zvolené léčbě. Při srovnání míry exprese buněk linie Capan-1 kultivované s olaparibem došlo ke snížené expresi celé DNA repair dráhy s výjimkou genu *TOP3A*, jehož exprese se mírně zvýšila. DNA repair dráha byla povšechně downregulovaná i v případě kombinované léčby, došlo zde však ke zvýšené expresi nejen genu *TOP3A*, ale i *BRCA2*, *RAD50*, *RAD52*. U buněk linie MiaPaCa-2 se podařilo stanovit exprese genů pouze pro buňky kultivované bez protinádorových léčiv.

## Závěr

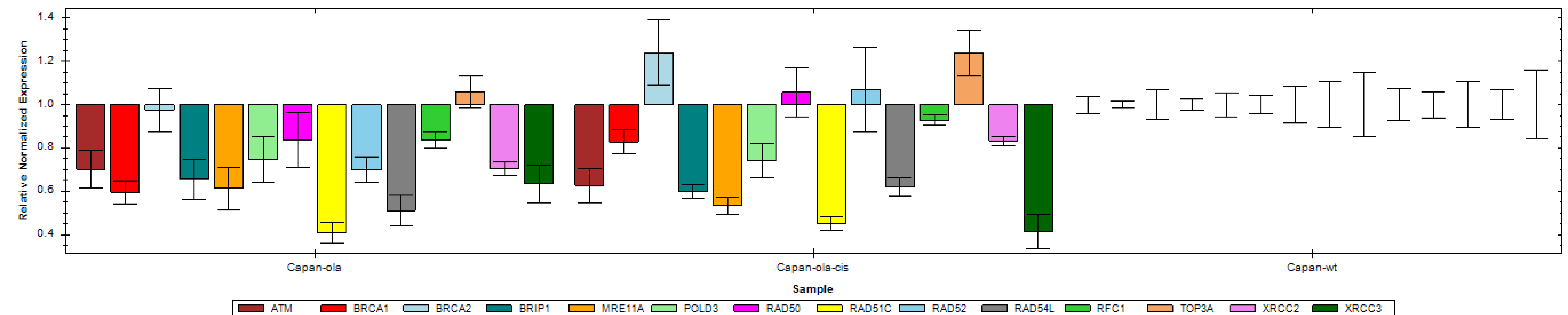
Prokázali jsme citlivost *BRCA2* deficientní buněčné linie karcinomu pankreatu vůči PARP inhibitorům, které vedou k downregulaci celé DNA repair dráhy. Kombinace PARP inhibitorů s platinovým derivátem vede k vyšší sensitivitě buněk vůči této terapii, a to v nižší míře i v případě buněk bez defektu této dráhy.



Obr. 1 Amplifikace DNA buněčné linie Capan-1



Obr. 2 Porovnání míry exprese genů DNA repair dráhy buněčných linií MiaPaCa-2 a Capan-1



Obr. 3 Porovnání míry exprese genů DNA repair dráhy u léčených a neléčených buněk linie Capan-1