

34 **Role sérové hladiny inhibitoru urokinase-typ plazminogen aktivátoru (PAI 1), jeho genového polymorfismu a současně inhibitoru urokinase-typ plazminogen aktivátoru (PAI 1) a receptoru urokinase-typ plazminogen aktivátoru (uPAR) v nádorové tkáni u pacientů s kolorektálním karcinomem.**

Halámková J.¹, Tomášek J.¹, Čech Z.², Pavlovský Z.³, Moulis M.³, Svobodník A.⁴, Hanáková L.¹, Tuček Š.¹, Vodáková P.¹, Kiss I.¹, Penka M.²

1) *Oddělení klinické onkologie, FN Brno*

2) *Oddělení klinické hematologie, FN Brno*

3) *Ústav patologie, FN Brno*

4) *Institut biostatistiky a analýz MU, Brno*

Urokináza (uPA) hraje zásadní roli v aktivaci plazminogenu na plazmin, který patří mezi serinové proteázy a současně se podílí na aktivaci matrixmetaloproteináz, latentních elastáz, růstových faktorů a cytokinů, které se účastní degradace elementů extracelulární matrix. Společně se svým receptorem (uPAR) tkáňovým aktivátorem (tPA) a inhibitory urokinázy (PAI 1 a PAI 2) tvoří plazminogen aktivátor systém (PAS), který je součástí metastatické kaskády a významnou měrou se podílí na invazivním růstu a angiogenezi maligních nádorů. Plazminogen aktivátor inhibitor (PAI) je tvořen převážně v hladké svalovině cév a v megakaryocytech. Jedná se o serpin, přítomný v plazmě a v α -granulích trombocytů, který má schopnost vazby na vitronectin. Komplex vitronectin-PAI-1 inhibuje migraci hladkých svalových buněk blokadou v3 integrinu k vitronectinu. Paradoxně však je rostoucí exprese PAI-1 v nádorové tkáni u nádorových pacientů spojena s horší prognózou. Tím je jeho role v celé šíři nádorového růstu zatím neobjasněná. U kolorektálního karcinomu některé studie prokázaly, že uPAR a uPA lze považovat za nezávislé prognostické faktory, zvláště u pacientů stádia Dukes B. Exprese uPAR roste s přeměnou adenomu střeva od mírných dysplastických změn po těžkou dysplazii až v karcinom. U některých typů nádorů jako např. karcinom prsu byla zvýšená exprese uPA, PAI 1 spojena s horší prognózou a tím nižším přežitím, a byla uznána jako negativní prognostický faktor.

Kromě hodnocení sérové hladiny PAI 1 a exprese uPAR a PAI v nádorové tkáni pacientů s kolorektálním karcinomem, byl v rámci projektu zkoumán i genový polymorfismus PAI 1 (4G/4G, 4G/5G, 5G/5G). Některé studie naznačují, že by genotyp 4G/4G mohl být spojen i s pokročilejšími typy karcinomu kolorekta a genotyp 5G/5G s méně pokročilým nádorem, současně by genotyp 4G/4G mohl být spojen s proximálními typy karcinomů kolon.

Dosud bylo do projektu zařazeno celkem 29 pacientů ve věku 51-72 let, 21 mužů a 8 žen. 1 pacient zemřel (bez souvislosti s nádorovým onemocněním), 28 pacientů žije, medián follow-up je k 31.1.2007 9 měsíců. Počet pacientů rozdělených dle jednotlivých stádií kolorektálního karcinomu: I. stádium 7 pacientů, II. stádium 7 pacientů, III. stádium 7 pacientů a IV. stádium 8 pacientů. Rozdělení dle lokalizace nádoru: 7 pacientů s adenokarcinomem vzestupného tračnicku, 5 pacientů s nádorem sestupného tračnicku a 17 pacientů s karcinomem rekta. Polymorfismus PAI 1 byl vyšetřen u 27 pacientů s následujícím výsledkem: 12 pacientů s polymorfismem 4G/4G, 9 pacientů 4G/5G a 6 pacientů 5G/5G.

Dosavadní výsledky naznačují, že hladina PAI 1 v séru je u pacientů s pokročilým onemocněním vyšší stejně jako exprese uPAR a PAI 1 v nádorové tkáni. Zatím se nejví žádá závislost ve vztahu mezi polymorfismem PAI 1 a pokročilostí nádorového onemocnění.

Plazminogen aktivátor systém či některé jeho součásti by měly být předmětem dalšího zkoumání, neboť nelze vyloučit jejich významnou prognostickou hodnotu u pacientů s kolorektálním karcinomem.