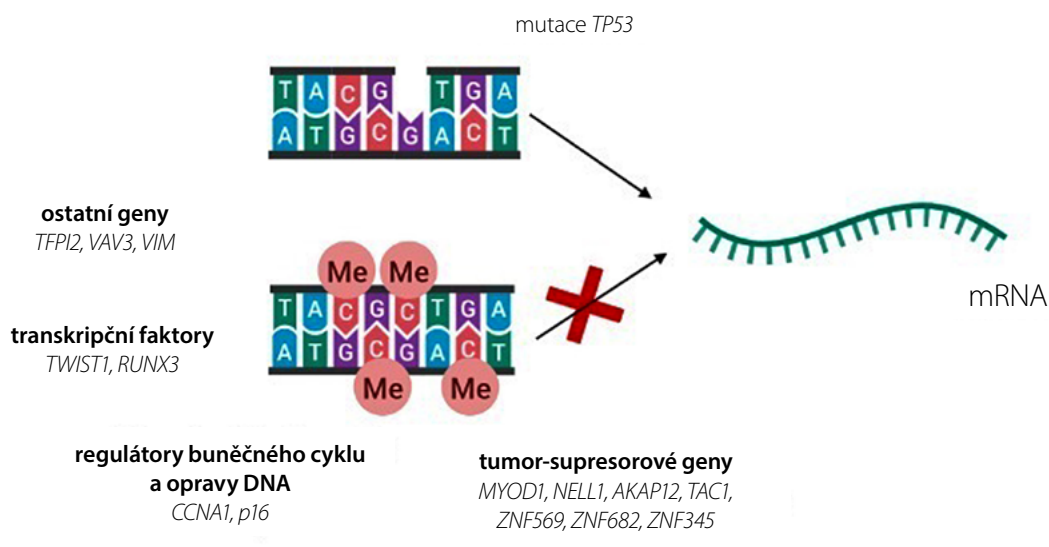


Obr. 4. Genetické a epigenetické markery pro BE v kombinaci s neendoskopickým odběrem vzorků sliznice jícnu (vytvoreno pomocí programu BioRender.com)

genů pro tento nádorový supresor lze využít techniky založené na PCR i NGS. Genetické změny typické pro nádorové buňky mohou být užitečným prognostickým markerem, slouží k hodnocení „low“ a „high grade“ dysplazií (LGD a HGD). Mutační analýzu genu TP53 zprostředkovává např. Oddělení lékařské genetiky FN Brno (18).

Epigenetické biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami

Epigenetické alterace sice nezasahují do primární sekvence molekuly DNA, nicméně mohou významně ovlivňovat genovou expresi a v konečném důsledku i koncentraci proteinu, který kódují (Obr. 4) (16).

K identifikaci hypermetylovaných genů lze využít systém Illumina 27k array, díky kterému jsme schopni kvantifikovat úroveň metylace ve specifických lokusech genomu (19), nebo lze sekvenovat celý metylom (20). Výsledky získané sekvenováním DNA ze zdravé dlaždicové tkáně jícnu jsou následně porovnávány se vzorky BE (19). Tímto způsobem byly analyzovány metylace genů pro **faktor výměny guanidinových nukleotidů** (VAV3), **transkripční faktor Twist-related protein 1** (TWIST1), **regulátor buněčného cyklu cyklin A1** (CCNA1) a **vimentin** (VIM) a shledány jako vhodné biomarkery pro BE (15, 19, 20).

V souvislosti s BE byly dále studovány hypermetylace a s nimi spojené inaktivace proapoptických genů jako **Runt-related transkripční faktor 3** (RUNX3), genů zapojených do kontroly buněčného cyklu jako **cyklin dependentní kináza p16** nebo reparační DNA a tumor-supresorových genů, jako jsou **myoblast determinující protein 1** (MYOD1), **protein kináza C-vzájící protein** (NELL1), **A-kináza ukotvující protein 12** (AKAP12) nebo **protachykinin 1** (TAC1) (21). Dále z rodiny tumor-supresorových genů byly analyzovány metylace genů pro některé **proteiny se strukturními motivy zinkových prstů** (ZNF). Tyto proteiny jsou díky své struktuře schopny interakce s DNA, RNA i jinými proteiny a podílejí se tak na transkripční regulaci, ubikvitinem zprostředkované degradaci proteinu, transdukcii signálu, migraci buněk a opravě DNA. Navíc bylo zjištěno, že mohou být zapojené jak do karcinogeneze, tak do tvorby metastáz (22).

V procesu metastazování, tedy uvolnění nádorových buněk z primárního ložiska, je zapotřebí degradace extracelulární matrix, na které se podílejí různé druhy proteináz. Inhibitor cesty tkáňového faktoru 2 (TFPI2) vykazuje silnou inhibiční aktivitu proti celé řadě těchto proteináz, tím chrání extracelulární matrix proti degradaci a s ní spojenou migraci nádorových buněk. TFPI2 je často metylován u karcinomu jícnu (23).

Biomarkery exprese genů v kombinaci s neendoskopickými metodami

Mezi tyto biomarkery můžeme zařadit méně studované exprese mRNA a miRNA, k jejichž analýze se využívá expresních čipů nebo RNA sekvenování (16).

miRNA jsou malé nekódující molekuly RNA, které rozpoznávají cílovou sekvenci mRNA a inhibují tak překlad mRNA do proteinu (24). Kromě toho jsou profily miRNA úzce spojovány se specifickou tkání nebo onemocněním a v biologických vzorcích jsou vysoce stabilní. Například ve vzorcích jícnu odebraných neendoskopickými metodami byly s BE asociovány miR-192, miR-194, miR-196a a miR-215 (Obr. 5) (12). Problematice miRNA v kontextu s GERD se v České republice věnuje tým prof. Slabého, který v endoskopicky odebrané tkáni BE i EAC zaznamenal signifikantně zvýšenou expresi miR-192 a miR-194 v porovnání s normální jícnovou tkání (25).

Proteinové a peptidové biomarkery v kombinaci s neendoskopickými metodami

Ke stanovení koncentrace proteinového biomarkeru ve vzorku jícnové tkáně je nejčastěji využívána technika IHC, tedy barvení proteinu specifickými protilátkami. Pro posouzení dysplazie u pacientů s BE doporučuje Britská gastroenterologická společnost IHC vyšetření výše zmíněného **proteinu p53** (26).

Dalšími studovanými biomarkery v souvislosti s neendoskopickými metodami jsou peptidy z **rodiny trifolátového faktoru** (TFF). Rodina je tvořena třemi peptidy TFF1, TFF2 a TFF3 vyskytujícími se v buňkách