

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO- TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2025

Silvie Nechvílová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

BUNĚČNÉ LINIE ODVOZENÉ  
Z MALIGNÍCH NÁDORŮ PROSTATY

Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

CELL LINES DERIVED  
FROM MALIGNANT PROSTATE TUMORS

Bachelor Thesis

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Silvie Nechvílová**  
Osobní číslo: **C22224**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Buněčné linie odvozené z maligních nádorů prostaty**  
Téma práce anglicky: **Cell Lines Derived from Malignant Prostate Tumors**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši zaměřenou na maligní nádory prostaty a buněčné linie z nich odvozené. V úvodní části bakalářské práce nejprve stručně popište prostatu z pohledu anatomického a fyziologického. Dále definujte, k jakým změnám dochází v průběhu maligní transformace prostatických buněk a jaká nádorová onemocnění jsou s prostatou spojována. Podrobně se věnujte karcinomu prostaty.
- 2) V hlavní části bakalářské práce nejprve shrňte příznaky karcinomu prostaty, diagnostické možnosti včetně konkrétních diagnostických markerů a aktuální terapeutické možnosti. Poté zhodnoťte možnosti izolace prostatických nádorových buněk a podmínky nezbytné pro jejich kultivaci *in vitro*. Zaměřte se také na charakterizaci prostatických buněčných linií a jejich využití pro studium a testování protinádorových léčiv. V závěru práce shrňte aktuální studie, které se využitím prostatických buněčných linií zabývají.
- 3) Jako primární zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus* apod.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.  
Rozsah grafických prací: dle **potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Jiří Handl, Ph.D.  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: 20. prosince 2024  
Termín odevzdání bakalářské práce: 1. července 2025

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.  
děkan

L.S.

prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem „Buněčné linie odvozené z maligních nádorů prostaty“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych upřímně poděkovala panu doktorovi Jiřímu Handlovi za jeho odborné vedení, trpělivost a cenné rady, které mi během zpracování této bakalářské práce poskytoval. Velmi si vážím jeho vstřícnosti, podpory a ochoty sdílet své bohaté zkušenosti, které mi byly velkou pomocí nejen při psaní práce, ale i při orientaci v dané problematice.

Velké poděkování patří také mé rodině, která mi po celou dobu studia a psaní bakalářské práce byla velkou oporou. Jejich důvěra, trpělivost a stálá přítomnost pro mě znamenaly opravdu mnoho. Díky jejich pevnému a láskyplnému zázemí jsem se mohla studiu věnovat s potřebným nasazením a s jejich podporou úspěšně dojít až k samotnému závěru této etapy.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zaměřuje na buněčné linie karcinomu prostaty. Úvodní část je věnována základní anatomii prostaty, charakteristice onemocnění, jeho klasifikaci, diagnostickým metodám a možnostem léčby. Hlavní část práce se soustředí na vybrané prostatické buněčné linie, jejich biologické vlastnosti a využití ve vědeckém výzkumu. Dále jsou popsány *in vitro* modely a jejich přínos při studiu nádorového mikroprostředí, vzniku rezistence na léčbu a testování nových terapeutických strategií. Práce zdůrazňuje význam těchto buněčných linií jako důležitého nástroje preklinického výzkumu karcinomu prostaty.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

prostata, karcinom prostaty, prostatické buněčné linie, *in vitro* modely

## **TITLE**

Cell lines derived from malignant prostate tumors

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis focuses on prostate cancer cell lines. The introduction provides an overview of the basic anatomy of the prostate, the characteristics of the disease, its classification, diagnostic methods, and available treatment options. The main section is dedicated to selected prostate cancer cell lines, their biological properties, and their applications in scientific research. In addition, the thesis discusses *in vitro* models and their relevance for studying the tumor microenvironment, the development of treatment resistance, and the evaluation of novel therapeutic strategies. The thesis highlights the importance of these cell lines as a key tool in preclinical research on prostate cancer.

## **KEYWORDS**

Prostate, Prostate cancer, Prostate cancer cell lines, *in vitro* models

# OBSAH

<b>SEZNAM ILUSTRACÍ.....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM TABULEK .....</b>	<b>11</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK.....</b>	<b>12</b>
<b>ÚVOD .....</b>	<b>13</b>
<b>1 Karcinom prostaty.....</b>	<b>14</b>
1.1 Anatomie prostaty.....	14
1.2 Maligní transformace prostatických buněk.....	16
1.3 Klasifikace nádorových onemocnění.....	18
1.3.1 Klasifikační systém TNM .....	18
1.3.2 Gleasonovo skóre.....	20
1.4 Příznaky onemocnění.....	22
1.5 Statistiky spojené s karcinomem prostaty .....	22
1.5.1 Epidemiologická situace v České republice .....	22
1.5.2 Epidemiologická situace v Evropě .....	23
1.5.3 Celosvětová situace karcinomu prostaty .....	23
<b>2 Diagnostika karcinomu prostaty.....</b>	<b>24</b>
2.1 Prostatický specifický antigen (PSA) .....	24
2.2 Nové diagnostické markery.....	25
2.2.1 PHI .....	25
2.2.2 PCA3 .....	26
2.2.3 4Kscore.....	26
2.3 Biopsie prostaty.....	27
2.4 Zobrazovací metody .....	28

<b>3 Možnosti léčby .....</b>	<b>29</b>
3.1 Chirurgická léčba.....	29
3.2 Radioterapie .....	29
3.3 Hormonální terapie .....	30
3.4 Cílená imunoterapie.....	30
<b>4 Prostatické buněčné linie.....</b>	<b>32</b>
4.1 Charakteristika vybraných buněčných linií.....	32
4.1.1 Linie PC-3 .....	32
4.1.2 Linie DU-145.....	34
4.1.3 Linie LNCaP.....	35
4.1.4 Linie VCaP .....	36
4.1.5 Linie WPE1-NB26.....	36
4.2 Využití buněčných linií ve výzkumu karcinomu prostaty <i>in vitro</i> .....	37
4.2.1 Dvourozměrné a třírozměrné <i>in vitro</i> modely .....	37
4.2.2 Studium mikroprostředí karcinomu prostaty .....	39
4.2.3 Zkoumání signální dráhy androgenního receptoru .....	40
4.2.4 Angiogeneze a mikroskopické prostředí nádoru .....	40
4.2.5 Kostní metastázy karcinomu prostaty .....	41
4.3 Pokročilé preklinické modely nádorů prostaty.....	42
<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>44</b>

## **SEZNAM ILUSTRACÍ**

Obrázek 1: Mužské pohlavní ústrojí. ....	14
Obrázek 2: Anatomické rozdělení prostaty .....	15
Obrázek 3: Schéma hodnocení karcinomu prostaty podle Gleasona. ....	20
Obrázek 4: Adenokarcinom prostaty, Gleasonovo skóre 6. ....	21
Obrázek 5: Adenokarcinom prostaty, Gleasonovo skóre 8. ....	21
Obrázek 6: Buněčná linie PC-3.....	33
Obrázek 7: Vliv ionizujícího záření na sféroidy prostatických buněk PC-3 a LNCaP.. ....	35
Obrázek 8: Sféroid buněčné linie LNCaP. ....	39
Rovnice 1: Výpočet PHI indexu. ....	25

## **SEZNAM TABULEK**

Tabulka 1: Klasifikační systém TNM .....	19
--	----

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

<b>2D</b>	dvourozměrná ( <i>Two-Dimensional</i> )
<b>3D</b>	trojrozměrná ( <i>Three-Dimensional</i> )
<b>AR</b>	androgenní receptor ( <i>Androgen Receptor</i> )
<b>CRPC</b>	kastračně rezistentní karcinom prostaty ( <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
<b>DAC</b>	duktální adenokarcinom prostaty ( <i>Ductal Adenocarcinoma of the Prostate</i> )
<b>DRE</b>	digitální rektální vyšetření ( <i>Digital Rectal Examination</i> )
<b>fPSA</b>	volná forma PSA ( <i>free ProstatE-Specific Antigen</i> )
<b>hOBs</b>	lidské osteoblasty ( <i>human Osteoblasts</i> )
<b>PAC</b>	prostatický acinární karcinom ( <i>Prostate Acinar Carcinoma</i> )
<b>PET</b>	pozitronová emisní tomografie ( <i>Positron Emission Tomography</i> )
<b>PDX</b>	pacientem odvozený xenogenní model ( <i>Patient-Derived Xenograft</i> )
<b>PDX modely</b>	modely pacientem xenotransplantované ( <i>Patient-Derived Xenografts</i> )
<b>PHI</b>	index zdraví prostaty ( <i>Prostate Health Index</i> )
<b>PSA</b>	prostatický specifický antigen ( <i>Prostate-Specific Antigen</i> )
<b>SCNC</b>	malobuněčný neuroendokrinní karcinom ( <i>Small Cell Neuroendocrine Carcinoma</i> )
<b>TEB</b>	tkáňově inženýrská kost ( <i>Tissue Engineered Bone</i> )
<b>TNM</b>	klasifikace rozsahu primárního nádoru, postižení uzlin a metastáz ( <i>Tumor- Node- Metastasis</i> )
<b>tPSA</b>	celkové množství PSA v krvi ( <i>total PSA</i> )

## ÚVOD

Karcinom prostaty představuje jednu z nejčastějších forem zhoubného nádorového onemocnění u mužské populace a jeho incidence celosvětově stále narůstá. Navzdory pokroku v oblasti diagnostiky a léčby zůstává řada biologických aspektů tohoto onemocnění neobjasněna. Výzkum zaměřený na pochopení mechanismů jeho vzniku, progresu a odpovědi na léčbu je proto klíčový pro vývoj účinnějších terapeutických přístupů. Nedílnou součástí tohoto výzkumu je využití buněčných modelů *in vitro*, které umožňují detailní zkoumání nádorových procesů za kontrolovaných laboratorních podmínek.

Tato bakalářská práce se zaměřuje na buněčné linie odvozené od maligních nádorů prostaty a jejich využití při studiu tohoto onemocnění. Jak pro *in vitro* testování účinnosti protinádorových léčiv, tak pro popis mechanismů cytotoxického působení vybraných látek lze využít celou řadu buněčných linií vycházejících z prostatických buněk. Jedná se například o buněčné linie PC-3, DU-145, LNCaP, VCaP a další. Klíčovým parametrem pro jejich využití a uplatnění v různých oblastech výzkumu nádorů jsou vedle buněčného původu také jejich biologické vlastnosti.

Cílem práce je charakterizovat vybrané buněčné modely a popsat jejich přínos pro studium karcinomu prostaty *in vitro*. Důraz je kladen zejména na využití těchto modelů při zkoumání mikroprostředí nádoru, signálních drah (např. androgenního receptoru), procesů metastazování a dalších klíčových dějů spojených s nádorovým růstem a progresí. Význam tohoto tématu spočívá v tom, že poznatky získané pomocí buněčných modelů mohou přispět k hlubšímu pochopení molekulárních mechanismů karcinomu prostaty a tím napomoci rozvoji nových diagnostických a terapeutických přístupů v klinické praxi.

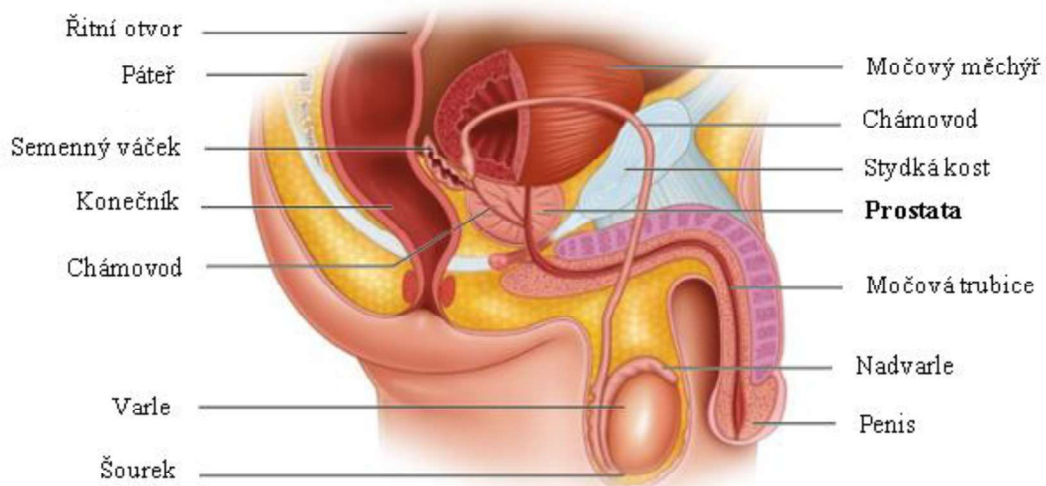
# 1 Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších maligních onemocnění u mužů a je spojen s vysokou úmrtností. Riziko jeho vzniku se zvyšuje s věkem, přičemž muži starší 65 let jsou nejvíce ohroženi. Dalšími faktory, které mohou přispět k rozvoji tohoto onemocnění, jsou africko-americké etnikum a pozitivní rodinná anamnéza, což naznačuje genetickou predispozici. Kromě toho mohou být na riziko vzniku rakoviny prostaty vliv dietní návyky, životní styl a jiné environmentální faktory (Ohori et al., 2006; Hamilton et al. 2004).

## 1.1 Anatomie prostaty

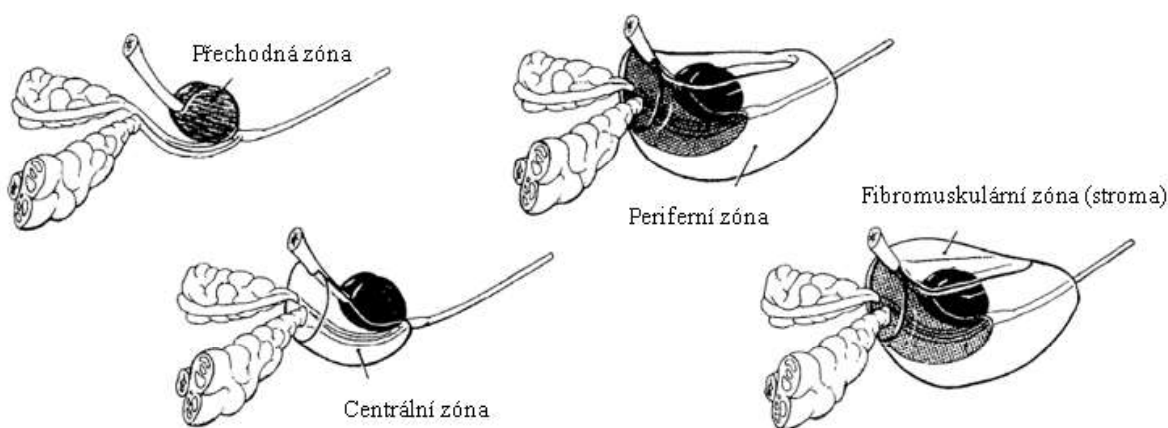
Prostata neboli předstojná žláza je součástí mužského reprodukčního systému. Společně s varlaty, nadvarlaty, chámovodem, semennými kanálky, semenným provazcem a také s močovou trubicí patří mezi vnitřní pohlavní orgány. Do vnějších pohlavních orgánů se poté řadí šourek a penis (Gurung et al., 2023).

Umístění prostaty u dospělého muže je pod pobřišnicí a pánevní bránicí. Nachází se za stydkou sponou a před konečníkem. Je umístěna kolem počáteční části močové trubice, přímo pod krčkem močového měchýře (Obr.1) Prostata bez patologických změn je velká přibližně jako vlašský ořech a má kuželovitý tvar (Sharma et al., 2017).



Obrázek 1: **Mužské pohlavní ústrojí** (Sharma et al., 2017).

Prostata se skládá ze čtyř hlavních anatomických částí, a to periferní zóny, centrální zóny, přechodné (transicionální) zóny a fibromuskulárního stromatu. Rozložení těchto částí je znázorněno na obrázku 2. Jednotlivé zóny prostaty se liší svou tkáňovou stavbou a specifickými funkcemi. Pro studium rakoviny prostaty je nejdůležitější periferní zóna, která je tvořena převážně žlázovými kanálky a alveoly. Právě v této části vzniká většina karcinomů prostaty, což z ní činí klíčovou oblast z hlediska diagnostiky a léčby onemocnění (Camoni et al., 2018; Hammerich et al., 2008).



Obrázek 2: **Anatomické rozdělení prostaty** (Hammerich et al., 2008)

Kromě dělení prostaty na anatomické části, můžeme také rozlišovat různé typy buněk podílející se na zachování struktury a správného fungování prostaty. Mezi tři hlavní typy patří bazální, luminalní a intermediární epiteliální buňky. Každý z těchto typů má svou specifickou funkci. Bazální epiteliální buňky jsou součástí bazální vrstvy epitelu prostaty a slouží jako strukturální podpora. Tyto buňky jsou schopny exprimovat cytokeratiny 5 a 14, které přispívají k jejich stabilitě a mechanické odolnosti a také a transkripční faktor p63 sloužící k udržení jejich funkce a schopnost regenerace. Dále také luminalní epiteliální buňky. Tyto buňky se nachází nad bazální vrstvou a tvoří prostatický sekret, který je součástí ejakulátu. Tyto buňky exprimují cytokeratiny 8 a 18 a androgen-regulované sekreční proteiny jako je například prostatický specifický antigen (PSA) nebo prostatickou kyselou fosfatázu (PAP). Posledním typem buněk přítomných v prostatě jsou intermediární, tedy přechodné, buňky. Tyto buňky sdílejí některé charakteristiky luminalních i bazálních buněk. Exprimují tedy luminalní, ale také bazální cytokeratiny. Tento stav je velmi důležitý, protože je klíčový v procesu diferenciaci a obnovy prostatického epitelu. Bazální buňky se tedy mohou diferenciovat do luminalních buněk

a naopak. V některých výzkumech tedy tyto buňky hypoteticky představují přechod mezi bazálními a luminálními buňkami (Henry et al., 2018; Sobel & Sadar, 2005).

Funkcí prostaty je zředění spermatu na odpovídající koncentraci a objem. Další funkcí je produkce alkalické tekutiny, která neutralizuje kyselé prostředí pochvy, chrání spermie a zajišťuje jejich pohyblivost. Také poskytuje energetické zdroje pro spermie, což jim umožňuje pohyb nahoru v ženském reprodukčním ústrojí. V neposlední řadě odstraňuje moč a bakterie z močové trubice, aby nedošlo ke kontaminaci spermatu (Resnick et al. 2000).

## **1.2 Maligní transformace prostatických buněk**

Maligní transformace fyziologické prostatické tkáně je doprovázena zásadními morfologickými a molekulárními změnami. Fyziologická architektura tkáně je často narušena či zcela ztracena. Nádorové buňky vykazují atypii jader s hyperchromazií a zvětšením, což reflektuje zvýšenou proliferační aktivitu. Dochází k dysregulaci buněčného metabolismu a funkčních procesů, vedoucí k neorganizovanému, infiltrativnímu a agresivnímu růstu. Současně se remodeluje tumorové mikroprostředí, zahrnující angiogenezi podporující vaskularizaci a zánětlivé reakce. Tyto patologické změny jsou kvantifikovány a kategorizovány prostřednictvím standardizovaných klasifikačních systémů, které jsou podrobněji rozebrány v kapitole 1.3 (Soltani et al., 2022; Rajagopal et al., 2024).

Tyto obecné změny jsou společné pro většinu maligních nádorů prostaty, nicméně jednotlivé histologické podtypy se liší svou morfologií, biologickým chováním i prognózou. Nejčastěji diagnostikovaným typem je acinární adenokarcinom (PAC). Kromě něj existuje také několik vzácnějších, avšak klinicky významných podtypů. Níže jsou stručně představeny právě tyto klíčové histologické varianty, které budou v další části práce podrobněji rozebrány.

Jak již bylo zmíněno, tak z histologických podtypů karcinomu prostaty je nejčastěji diagnostikován PAC. Právě tento typ představuje naprostou většinu případů a je tak stěžejním objektem klinického i výzkumného zájmu. Tento nádor vychází z acinárních (žlázových) buněk prostatické žlázy a většina případů karcinomu prostaty spadá právě do této kategorie. Diagnostika acinárního adenokarcinomu prostaty se opírá o klinické, laboratorní a zobrazovací metody, jejichž podrobný přehled bude uveden v samostatné kapitole. Léčba je volena individuálně na základě rozsahu onemocnění a celkového stavu pacienta (Zheng et al., 2021).

Duktální adenokarcinom prostaty (DAC) je vzácnější, ale klinicky významný podtyp karcinomu prostaty. Po PAC jde o druhý nejčastější histologický typ, přičemž jeho výskyt činí přibližně 0,1–7 % všech případů. DAC se vyznačuje agresivnějším biologickým chováním

a často je diagnostikován až v pokročilém stádiu onemocnění. Typickým znakem je nižší hladina PSA, což může ztížit včasné odhalení. Tento typ nádoru také častěji metastazuje, zejména do plic. Z histologického hlediska může být DAC přítomen jako čistá forma nebo ve smíšené podobě s acinární složkou, přičemž diagnostika smíšených forem je obtížná, protože menší podíl DAC může být v bioptickém materiálu snadno přehlédnut. Léčba DAC představuje klinickou výzvu, neboť nejsou stanoveny jednoznačná standardní doporučení. Nejčastěji se provádí radikální prostatektomie a jako alternativa se používá radioterapie, jejíž účinnost však nebyla dosud potvrzena rozsáhlými klinickými studiemi. Vzhledem k horší prognóze ve srovnání s PAC je často doporučován multimodální přístup léčby (Ranasinghe et al., 2021).

Neuroendokrinní karcinom prostaty (NEPC) představuje specifickou, avšak velmi vzácnou formu malignity prostaty. Tento typ nádoru se vyskytuje přibližně u 0,5–2 % případů a je charakteristický výrazně agresivním průběhem, raným výskytem metastáz a celkově špatnou prognózou. NEPC může vznikat primárně (tzv. de novo), ale častěji se rozvíjí sekundárně, jako výsledek adaptace nádorových buněk na dlouhodobou androgenní deprivaci při léčbě pokročilého PAC.

Za fyziologických podmínek tvoří neuroendokrinní buňky pouze malý podíl v rámci buněčné populace prostaty. Na rozdíl od běžných epiteliálních buněk neprodukují PSA, ale jsou charakteristické expresí specifických neuroendokrinních markerů, jako jsou chromogranin A, nebo neuron-specifická enoláza. Tato biologická odlišnost má zásadní dopad na diagnostické možnosti i samotný léčebný přístup. Vzhledem k nízké incidenci a specifickým vlastnostem nádoru je diagnostika často obtížná a léčba bývá limitovaná a méně účinná (Taher et al., 2021).

Dalším vzácným podtypem karcinomu prostaty je uroteliální karcinom, jenž vychází z uroteliálních buněk lokalizovaných v oblasti prostatické části močové trubice. Ve srovnání s PAC se tento typ nádoru vyskytuje podstatně méně často, avšak často je spojen s výrazně agresivnějším klinickým průběhem. Zvláště u mladších jedinců může onemocnění velmi rychle progredovat do pokročilého či metastatického stadia, což zásadně ovlivňuje prognózu.

Léčebný přístup u pokročilých forem uroteliálního karcinomu typicky zahrnuje kombinovanou chemoterapii založenou na platinových derivátech, dále imunoterapii a rovněž moderní cílenou terapii. Diagnostika a léčba tohoto vzácného nádorového onemocnění představují značnou výzvu a vyžadují multidisciplinární, personalizovaný přístup (Guevara et al., 2025).

Posledním a nejvzácnějším podtypem je sarkom prostaty, který představuje méně než 0,1 % všech malignit prostaty. Nejčastěji se jedná o stromální sarkom, který vzniká z podpůrné (stromální) tkáně prostaty. Tento nádor se vyznačuje rychlým růstem, agresivním chováním

a nepříznivou prognózou. Klinické příznaky jsou často nespecifické, pacienti uvádějí časté a bolestivé močení, což může být typické i pro benigní onemocnění jako je hyperplazie prostaty. Běžná diagnostická vyšetření, jako je digitální rektální vyšetření, magnetická rezonance (MRI) nebo stanovení hladiny PSA, často neposkytují jednoznačné výsledky. Definitivní diagnóza proto vyžaduje histologické a imunohistochemické vyšetření vzorku.

Kvůli extrémní vzácnosti tohoto nádoru neexistují standardizované léčebné protokoly a většina dostupných dat pochází z jednotlivých případových studií. Léčba obvykle zahrnuje radikální chirurgické odstranění nádoru, které může být doplněno radioterapií či chemoterapií. Úspěšná léčba těchto nádorů vyžaduje multidisciplinární přístup s úzkou spoluprací specialistů z oblastí urologie, onkologie, patologie a radiologie. Tyto případy rovněž zdůrazňují potřebu dalšího výzkumu v diagnostice a inovativních léčebných metodách vzácných a vysoce agresivních malignit prostaty (Erul et al., 2024).

### **1.3 Klasifikace nádorových onemocnění**

K hodnocení pokročilosti maligních nádorových onemocnění bylo vyvinuto několik klasifikačních systémů, tyto systémy se používají také při určování stádia karcinomu prostaty. Nejčastěji využívaným je systém TNM, který hodnotí rozsah primárního nádoru, postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz.

#### **1.3.1 Klasifikační systém TNM**

TNM klasifikace je mezinárodně uznávaný systém, který slouží k určení rozsahu nádorových onemocnění. Tento systém, vyvinutý Americkým výborem pro rakovinu (AJCC) a Mezinárodní unií proti rakovině (UICC) představuje jednotný nástroj pro hodnocení pokročilosti rakoviny u různých typů malignit, nejen u karcinomu prostaty. Základními složkami klasifikace jsou tři parametry. Velikost a rozsah primárního nádoru (T), dále postižení regionálních mízních uzlin (N) a také přítomnost vzdálených metastáz (M). Každá z těchto hlavních kategorií je dále členěna do specifických podkategorií značených číslicemi, což umožňuje podrobnější popis rozsahu nemoci, jak je znázorněno v tabulce 1 níže (Cheng et al., 2012).

U karcinomu prostaty je TNM klasifikace klíčovým nástrojem pro stanovení prognózy, volbu léčebného postupu a rozhodování o terapeutických možnostech. K hodnocení stádia se používá kombinace několika klíčových faktorů, jako jsou hladina PSA, nálezy při digitálním rektálním vyšetření (DRE), histologické výsledky z biopsie a Gleasonovo skóre V

některých případech se využívají také vzorky získané transuretrální resekci prostaty (TURP), které mohou poskytnout doplňující informace o lokálním postižení prostaty (Dunn a Montironi, 2011).

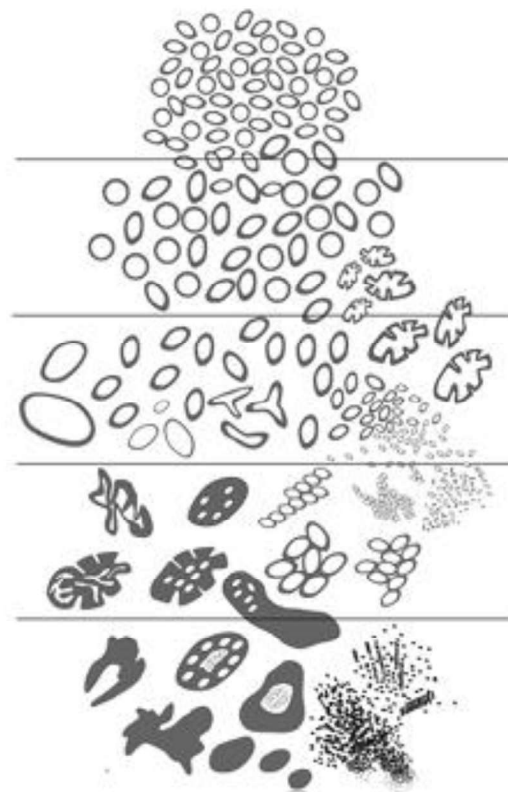
Nejnovější verze TNM systému z roku 2010 zohledňuje pokroky v porozumění karcinomu prostaty a přináší několik důležitých aktualizací. I přesto některé oblasti, zejména podskupiny nádorů omezených na prostatu (stadium T2), zůstávají stále předmětem odborných diskusí (Cheng et al., 2012).

Tabulka 2: **Klasifikační systém TNM** (Cheng et al., 2012).

<b>T1</b>	Nádor není klinicky patrný, nezachytitelný při vyšetření ani zobrazovacími metodami.
<b>T1a</b>	Nádor je nalezen náhodně při transuretrální resekci prostaty (TURP), postihuje 5 % objemu odebrané tkáně.
<b>T1b</b>	Nález nádoru při TURP přesahující 5% odebrané tkáně.
<b>T1c</b>	Nádor diagnostikován cílenou biopsií kvůli zvýšené hladině PSA, bez hmatného nebo viditelného nálezu.
<b>T2</b>	Nádor je omezen na prostatu.
<b>T2a</b>	Postihuje méně než polovinu jednoho laloku prostaty.
<b>T2b</b>	Zasahuje více než polovinu jednoho laloku prostaty.
<b>T2c</b>	Infiltruje oba laloky prostaty.
<b>T3</b>	Nádor prorůstá přes pouzdro prostaty.
<b>T3a</b>	Extraprostatická expanze nádoru mimo hranice prostaty bez postižení semenných váčků.
<b>T3b</b>	Přímé prorůstání nádoru do semenných váčků.
<b>T4</b>	Nádor infiltruje okolní anatomické struktury (močový měchýř, konečník nebo pánevní stěna s výjimkou semenných váčků).
<b>NX</b>	Regionální lymfatické uzliny nebyly hodnoceny.
<b>N0</b>	Bez známek metastatického postižení regionálních uzlin.
<b>N1</b>	Metastázy se nachází v jedné nebo více regionálních lymfatických uzlinách.
<b>M0</b>	Není přítomna žádná vzdálená metastáza.
<b>M1</b>	Přítomnost vzdáleného metastatického postižení:
<b>M1a</b>	Postižení vzdálených (neregionálních) lymfatických uzlin.
<b>M1b</b>	Metastázy v kostech.
<b>M1c</b>	Metastázy v jiných orgánech (např. játra, plíce) s možným nebo nepřítomným postižením kostí.

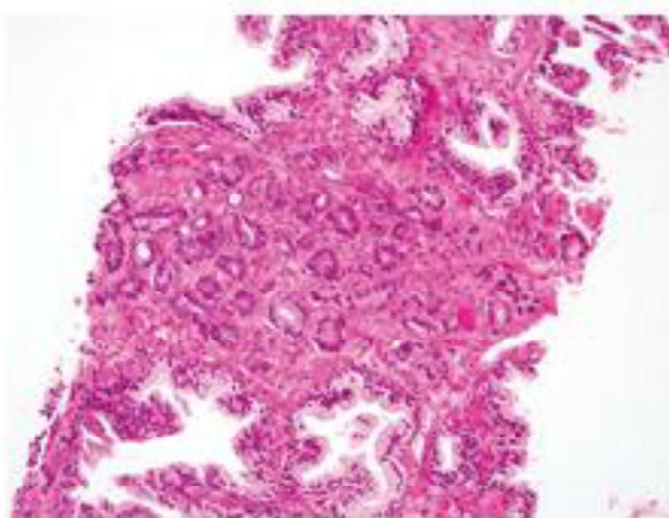
### 1.3.2 Gleasonovo skóre

Gleasonovo skóre predstavuje standardizovaný systém používaný k hodnotení agresivity karcinomu prostaty, založený na histologickém vzhladu rakovinných buněk při mikroskopickém vyšetření. Princip skórování spočívá v porovnání struktury nádorových buněk s fyziologickými žlázovými buňkami prostaty. Hodnocení odráží stupeň diferenciacie, tedy míru, do jaké si nádorové buňky zachovávají podobnost s normální tkání. Přehled celého systému, včetně rostoucí míry agresivity nádoru v závislosti na výši skóre, shrnuje obrázek 3. Při hodnocení patolog identifikuje dva nejčastější růstové vzory nádorových buněk ve vzorku prostatické tkáně – primární (nejrozšířenější) a sekundární (druhý nejčastější) a každý z nich ohodnotí číslem od 1 do 5. Nižší čísla (1–3) označují dobře diferencované buňky, které si do značné míry zachovávají strukturu zdravé prostatické tkáně a vykazují nižší agresivitu. Naopak vyšší hodnoty (4 a 5) značí špatně diferencované nebo zcela nediferencované buňky, které jsou morfologicky značně odlišné od zdravých buněk a vykazují vyšší pravděpodobnost invazivního růstu a metastázování (Swanson et al., 2021 a).

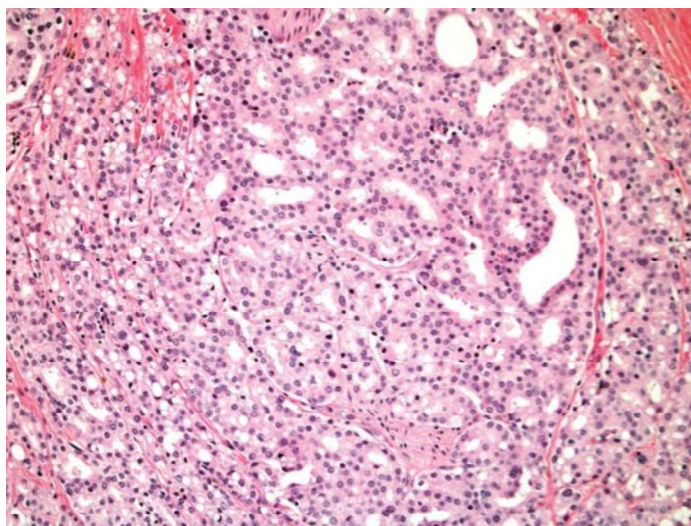


Obrázek 3: **Schéma hodnocení karcinomu prostaty podle Gleasona.** Schéma znázorňuje Gleasonovo skóre, které roste shora dolů a ukazuje zvyšující se agresivitu karcinomu prostaty (Humphrey, 2017).

Celkové Gleasonovo skóre je součet těchto dvou vzorců, což znamená, že výsledné skóre může být od 2 do 10. Pokud je skóre 6 nebo nižší, znamená to, že rakovina je obvykle méně agresivní a roste pomalu, jak je patrné na obrázku 1. Naopak, skóre 7 a vyšší naznačuje agresivnější formu rakoviny, která má větší tendenci se šířit (metastázovat) a je spojena s horší prognózou, jak je patrné z histologického nálezu na obrázku 5. Tento systém je klíčový pro určení, jaký typ léčby je pro pacienta nejvhodnější, a jaký je pravděpodobný vývoj onemocnění. Nižší Gleasonovo skóre ( $\leq 6$ ) je spojeno s nižším rizikem šíření rakoviny do jiných částí těla, zatímco vyšší skóre ( $\geq 7$ ) naznačuje vyšší riziko a častější potřebu intenzivní léčby (Swanson et al., 2021 b).



Obrázek 4: **Adenokarcinom prostaty, Gleasonovo skóre 3 + 3, skóre 6.**  
Obrázek ukazuje maligní diferenciaci buněk na úrovni skóre 6 podle Gleasona (Humphrey, 2017).



Obrázek 5: **Adenokarcinom prostaty, Gleasonovo skóre 4 + 4, skóre 8.**  
Obrázek znázorňuje přítomnost cribiformních a splývajících žlázek ve vzorku z biopsie prostaty, odpovídajících vysokému stupni maligní diferenciaci (Humphrey, 2017).

## **1.4 Příznaky onemocnění**

Karcinom prostaty obvykle začíná v periferní části prostaty, jak už bylo zmíněno a příznaky se obvykle objevují až ve chvíli, kdy nádor naroste do takové velikosti, že začíná působit tlak na močovou trubici, nebo když zasahuje do okolních struktur, jako je svěrač nebo neurovaskulární svazek. Stádium rakoviny je důležitým faktorem pro určení typu a závažnosti příznaků, které nemoc vyvolává (Hsiao et al., 2007).

Pokud tedy stádium pokročí do fáze, kdy karcinom přesahuje hranice prostatické žlázy a infiltruje okolní struktury, mohou se objevit další klinické projevy. Patří mezi ně například hematurie (přítomnost krve v moči), hemospermie (krev ve spermatu), zvýšená frekvence močení, obtížné zahájení močení či oslabený proud moči. Dále může docházet i k poruchám erekce. Je však důležité poznamenat, že tyto symptomy nejsou specifické výhradně pro maligní onemocnění, neboť se mohou vyskytovat také u benigní hyperplazie prostaty (Nordström et al., 2021).

## **1.5 Statistiky spojené s karcinomem prostaty**

### **1.5.1 Epidemiologická situace v České republice**

V České republice patří karcinom prostaty mezi nejčastěji se vyskytující zhoubné nádory u mužské populace a jeho výskyt dlouhodobě vykazuje rostoucí trend. V roce 2020 zemřelo na toto onemocnění přibližně 1 600 mužů. Při přepočtu na standardizovanou populaci to odpovídá hodnotě 15,56 úmrtí na 100 000 mužů. Tento způsob přepočtu, tzv. věková standardizace, umožňuje objektivní srovnání úmrtnosti mezi jednotlivými zeměmi nebo časovými obdobími, jelikož zohledňuje rozdíly ve věkovém složení populace.

Nárůst počtu nově diagnostikovaných případů lze částečně přičíst širšímu uplatňování PSA testování, které umožňuje zachytit i méně agresivní formy rakoviny prostaty v časném stádiu. Přestože incidence tohoto onemocnění v populaci stoupá, úmrtnost na něj naopak mírně klesá, a to díky pokrokům v oblasti diagnostiky a léčebných možností. V současnosti však v České republice stále není zaveden jednotný systematický screening, a proto je PSA testování prováděno individuálně – na základě dohody mezi pacientem a jeho ošetřujícím lékařem (Salvatore et al., 2024 a).

### **1.5.2 Epidemiologická situace v Evropě**

Na úrovni Evropy je karcinom prostaty nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem u mužů. Současně se jedná o třetí nejčastější příčinu úmrtí na nádorová onemocnění specifická pro mužskou populaci. V roce 2020 bylo v evropských zemích diagnostikováno přibližně 341 000 nových případů karcinomu prostaty, což tvoří zhruba 23 % všech nově hlášených zhoubných nádorů u mužů. Ve stejném roce zemřelo na toto onemocnění přibližně 71 000 mužů, tedy zhruba 10 % ze všech úmrtí způsobených malignitami u mužů (Salvatore et al., 2024 b).

### **1.5.3 Celosvětová situace karcinomu prostaty**

Z celosvětového hlediska je karcinom prostaty druhým nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním, které postihuje muže. Zároveň se jedná o pátou nejčastější příčinu úmrtí na rakovinu v mužské populaci celosvětově. V roce 2020 bylo celkem zaznamenáno více než 1,41 milionu nově diagnostikovaných případů tohoto onemocnění, což odpovídá věkově standardizované incidenci 31 případů na 100 000 mužů. Odhaduje se, že riziko, že muž během svého života karcinomem prostaty onemocní, činí přibližně 3,9 %. Nejvyšší výskyt byl zaznamenán v severní Evropě, zatímco nejnižší incidence se objevila v jižní a střední Asii. V tomtéž roce bylo celosvětově hlášeno přibližně 375 000 úmrtí v důsledku tohoto onemocnění. Standardizovaná úmrtnost činila 7,7 na 100 000 mužů, přičemž nejvyšší hodnoty byly zaznamenány v oblasti Karibiku a nejnižší opět v jižní a střední Asii. Výrazné regionální rozdíly v incidenci i mortalitě lze vysvětlit především nerovnoměrnou dostupností zdravotní péče, rozdílnou úrovní socioekonomických podmínek, genetickými faktory a mírou zapojení screeningových programů, zejména testování pomocí PSA. Obecně platí, že rozvinuté země mají lepší přístup k včasné diagnostice, což umožňuje zachytit onemocnění v počátečních stádiích a tím snížit počet pokročilých, metastazujících forem (Gandaglia et al., 2021).

## 2 Diagnostika karcinomu prostaty

Karcinom prostaty patří mezi nejrozšířenější zhoubná onemocnění u mužské populace, přičemž včasná diagnostika hraje zásadní roli v úspěšnosti léčby. K detekci tohoto onemocnění se využívají různé metody, jako je digitální rektální vyšetření, testování hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), ultrasonografie, magnetická rezonance (MRI) a biopsie prostaty. Diagnostické metody umožňují nejen odhalit patologické změny v prostatické žláze, ale také určit rozsah onemocnění, což je klíčové pro volbu nejvhodnější terapeutické strategie. Vzhledem k tomu, že v počátečních fázích může karcinom prostaty probíhat asymptomaticky, je jeho včasná detekce zásadní pro zvýšení šance na úspěšnou léčbu a snížení rizika opožděného stanovení diagnózy (Lee et al., 2024).

### 2.1 Prostatický specifický antigen (PSA)

Prostatický specifický antigen (PSA) je protein, který je produkován buňkami prostaty a přirozeně se vyskytuje v semenné tekutině a v menším množství i v krevním oběhu. Diagnostika karcinomu prostaty prostřednictvím PSA testu je založena na analýze hladiny tohoto antigenu v séru. Zvýšené koncentrace celkového PSA (tPSA neboli total PSA) mohou signalizovat přítomnost maligního procesu, avšak rovněž bývají spojeny s benigními stavy, jako je benigní hyperplazie prostaty nebo se zánětlivými procesy. Tato skutečnost ztěžuje interpretaci výsledků, což může vést k falešně pozitivním či falešně negativním nálezům a tím komplikovat přesné stanovení diagnózy. Z tohoto důvodu je nezbytný další vývoj diagnostických metod s vyšší přesností. Současně probíhá výzkum nových biomarkerů s vyšší senzitivitou a specificitou, které by mohly přispět k zpřesnění detekce karcinomu prostaty (Lee et al., 2024).

Od svého objevu v roce 1979 Wangem a jeho spolupracovníky následného schválení PSA testu pro klinické použití v roce 1986, se tento biomarker etabloval jako klíčový nástroj pro detekci karcinomu prostaty a jeho dlouhodobé monitorování. Před jeho zavedením byla diagnostika rakoviny prostaty založena především na digitálním rektálním vyšetření (DRE), které vykazovalo nižší úroveň přesnosti a citlivosti v porovnání s moderními metodami (Lomas et al., 2020).

Ačkoliv PSA test významně zlepšil diagnostiku karcinomu prostaty, jeho omezená specifická může vést k nespecifickým výsledkům, které ztěžují rozhodování o dalším postupu. Proto je potřeba hledat nové diagnostické markery, které by zvýšily přesnost a umožnily lépe rozlišit mezi benigními a maligními stavy. Detailněji se těmto novým biomarkerům věnuje následující podkapitola (Garrido et al., 2022 a).

## 2.2 Nové diagnostické markery

Vzhledem k již zmíněné omezené specifické tradičního PSA testu se současný výzkum intenzivně zaměřuje na identifikaci nových biomarkerů, které by mohly posunout diagnostiku karcinomu prostaty na vyšší úroveň. Cílem je nalézt ukazatele s vyšší senzitivitou a specifitou, jež by lékařům usnadnily rozhodování o dalších diagnostických krocích, včetně indikace biopsie, a zároveň umožnily přesnější odhad rizikovosti onemocnění. To by mohlo přispět k individualizaci léčby, včetně zvažování aktivního sledování u pacientů s méně agresivní formou nádoru (Garrido et al., 2022 b).

### 2.2.1 PHI

Index PHI (*Prostate Health Index*) byl vyvinut jako reakce na nízkou specifitu celkového PSA při detekci karcinomu prostaty. Jeho hlavní výhodou je kombinace tří forem prostatického specifického antigenu: celkového PSA (tPSA), jeho volné frakce (fPSA), která cirkuluje v krvi nepřipojená na bílkoviny a isoformy p2PSA, specifického podtypu volného PSA, který je přítomen ve zvýšené míře především u maligních změn v prostatické tkáni. Zatímco tradiční stanovení tPSA může být ovlivněno i benigními stavy, jako je hyperplazie nebo zánět prostaty, PHI umožňuje přesnější odhad pravděpodobnosti malignity. Tím se významně zefektivňuje rozhodování o potřebě dalších invazivních vyšetření, jako je například biopsie (Dejous a Krishnan, 2021).

Výpočet indexu se provádí podle vzorce níže (rovnice 1.), který propojuje tři klíčové komponenty v jediný ukazatel rizika.

$$PHI = \left( \frac{p2PSA}{fPSA} \right) \times \sqrt{tPSA}$$

Rovnice 1: **Výpočet PHI indexu.**

PHI - *Prostate Health Index*, p2PSA- isoforma PSA, fPSA- volná frakce PSA, tPSA- celkové PSA (Scuderi et al. 2023).

Výsledná hodnota koreluje s pravděpodobností přítomnosti karcinomu, zejména u pacientů s hodnotami tPSA v tzv. šedé zóně (4–10 ng/ml), kde bývají výsledky běžného PSA testu nejednoznačné. PHI v těchto případech poskytuje spolehlivější podklady pro rozhodování v klinické praxi (Agnello et al., 2022).

PHI se osvědčuje zejména při identifikaci agresivnějších forem karcinomu prostaty, kde svými diagnostickými schopnostmi předčí samotný PSA. Zařazení tohoto indexu do predikčních modelů vedlo ke zvýšení přesnosti detekce – z 72 % na 76 %. Ačkoli samotné měření PHI klade vyšší nároky na citlivost a rychlost laboratorního zpracování, což může omezovat jeho širší využití, přínos pro klinickou diagnostiku a snížení počtu zbytečných biopsií je zřetelný (Yáñez-Castillo et al., 2023).

### **2.2.2 PCA3**

PCA3 je gen, který je specifický pro karcinom prostaty. Jeho exprese je výrazně zvýšená v nádorových buňkách prostaty, zatímco ve zdravé prostatické tkáni je aktivita tohoto genu minimální. Díky této vlastnosti je PCA3 považován za vhodný nádorový marker pro diagnostiku karcinomu prostaty. Na rozdíl od PSA není exprese PCA3 ovlivněna velikostí prostaty ani benigními změnami, jako je benigní hyperplazie prostaty. Vysoká specifita tohoto markeru z něj činí užitečný diagnostický nástroj, zejména u pacientů se zvýšenými hodnotami PSA v tzv. šedé zóně (3–10 ng/ml), kdy bývá biopsie často negativní. Testování PCA3 se provádí z moči po rektálním vyšetření, při kterém dochází k uvolnění prostatických buněk do moči (Hessels et al., 2009).

### **2.2.3 4Kscore**

4Kscore představuje moderní krevní test, jehož cílem je přesněji identifikovat pacienty s vyšším rizikem klinicky významného (agresivního) karcinomu prostaty a odlišit je od mužů s nízkorizikovým nebo nezhoubným onemocněním. Test vychází z měření čtyř specifických prostatických proteinů ze skupiny kalikreinů, celkového PSA, volného PSA, intaktního PSA a lidského kalikreinu 2 (hK2).

Tyto laboratorní parametry jsou následně vyhodnoceny společně s dalšími klinickými informacemi, jako je věk pacienta, výsledek digitálního rektálního vyšetření a údaje o případné předchozí biopsii prostaty. Výsledkem je číselné vyjádření pravděpodobnosti (v procentech), že u konkrétního pacienta bude při biopsii zjištěn vysoce rizikový karcinom.

Hlavní výhodou 4Kscore je možnost výrazně omezit počet zbytečně prováděných biopsií, zejména u mužů s nízkým rizikem závažného onemocnění. Tím dochází ke snížení rizika nadměrné diagnostiky a následné léčby nádorů, které by s vysokou pravděpodobností neměly dopad na délku ani kvalitu života pacienta. Podle dostupných studií může tento přístup vést až ke dvoutřetinovému poklesu počtu provedených biopsií, což představuje významný přínos jak pro pacienty, tak pro zdravotnický systém jako celek (Scuderi et al. 2023).

### **2.3 Biopsie prostaty**

Biopsie prostaty představuje klíčovou a základní diagnostickou metodu, která slouží k definitivnímu potvrzení nebo vyloučení přítomnosti karcinomu prostaty. Nejčastěji se provádí u mužů, u nichž bylo zjištěno podezření na nádorové onemocnění na základě abnormálního nálezu při digitálním rektálním vyšetření, případně při detekci zvýšené hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v krvi. V klinické praxi se využívají dva hlavní přístupy k odběru vzorku – transrektální, tedy přes stěnu konečníku, a transperineální, který je veden přes oblast hráze. Zatímco dříve dominovala metoda transrektální biopsie, v posledních letech dochází k rostoucímu upřednostňování transperineálního přístupu, a to zejména z důvodu nižšího rizika infekčních komplikací a lepší dostupnosti přední části prostatické žlázy.

Samotný zákrok je prováděn pod ultrazvukovou kontrolou, zpravidla pomocí pružinové bioptické pistole, která je osazena speciální jehlou určenou k rychlému a přesnému odebrání vzorku tkáně. Standardním postupem je tzv. rozšířená systematická biopsie, při níž se odebírá obvykle 10 až 12 vzorků z různých částí prostaty tak, aby byl pokryt celý orgán. V některých specifických případech, například pokud přetrvává klinické podezření i po předchozí negativní biopsii, může být indikována tzv. saturační biopsie, která zahrnuje odběr většího počtu vzorků pro zvýšení diagnostické výtěžnosti.

Jelikož se jedná o zákrok, který může být pro pacienta bolestivý, je v současnosti běžnou praxí podání lokální anestezie. Nejčastěji se využívá periprostatická nervová blokáda, kdy je lokální anestetikum aplikováno do okolí nervových pletení inervujících prostatu. Tento postup se zpravidla kombinuje s aplikací anestetického gelu do rektální oblasti, čímž se zvyšuje celkový komfort vyšetření. Biopsie prostaty je většinou pacienty dobře tolerována a představuje nezastupitelný krok v diagnostickém algoritmu karcinomu prostaty, zároveň hraje důležitou roli při stanovení prognózy a plánování následné léčby (Gravestock et al., 2022).

## 2.4 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody hrají klíčovou roli v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty. Mezi nejpoužívanější metody patří multiparametrická magnetická rezonance (mpMRI), která kombinuje různé sekvence pro podrobné hodnocení struktury a funkce prostatické tkáně. Součástí je difuzně vážené zobrazování (DWI), sledující pohyb molekul vody, který je v nádorových ložiscích omezený kvůli vysoké buněčnosti. Dále se využívá dynamické kontrastní zobrazení (DCE-MRI), které hodnotí prokrvení tkáně; nádor typicky vykazuje rychlý nástup a útlum kontrastního signálu, což ukazuje na zvýšenou vaskularizaci. Jako doplněk může být použita magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS), která detekuje metabolity, například zvýšený cholin v nádorových buňkách, což pomáhá odlišit benigní od maligních lézí.

Další významnou zobrazovací metodou je pozitronová emisní tomografie (PET), která využívá radioaktivní látky k citlivé molekulární detekci nádorů. Nejvýznamnější je PET cílená na prostatický membránový antigen (PSMA), který je výrazně zvýšený na většině nádorových buněk prostaty. PSMA PET dokáže přesně lokalizovat primární nádor i metastázy, včetně malých uzlin a netypických míst. Vyšetření se často kombinuje s CT nebo MRI pro lepší anatomickou přesnost (Retter et al., 2021).

Nově se v diagnostice využívá také mikro-ultrazvuk, což je technologie pracující s výrazně vyšší frekvencí než běžný ultrazvuk, díky čemuž poskytuje detailnější zobrazení prostatické tkáně v reálném čase. Vyšší prostorové rozlišení mikro-ultrazvuku umožňuje lépe odlišit malá nádorová ložiska od benigních změn, což je přínosné zejména při odběru cílených biopsií.

Celkově tedy moderní diagnostika karcinomu prostaty spočívá v kombinaci metod, které umožňují komplexní hodnocení nádorového onemocnění. Společně tyto technologie zlepšují přesnost diagnostiky, plánování léčby a sledování průběhu onemocnění (Albers a Kinnaird, 2024).

### **3 Možnosti léčby**

Léčba karcinomu prostaty je determinována biologickými vlastnostmi nádoru, jeho stadiem, Gleasonovým skóre, hladinou PSA a celkovým zdravotním stavem pacienta. V klinické praxi se uplatňují různé terapeutické modalitty, včetně chirurgického zákroku, radioterapie, hormonální léčby, chemoterapie, kryoterapie a aktivního sledování. Zásadní roli hraje také androgenní senzitivita nádoru, která ovlivňuje účinnost hormonální terapie. Přestože jsou dostupné metody často účinné, bývají spojeny s řadou závažných nežádoucích účinků a ekonomickou zátěží, což podtrhuje potřebu vývoje nových, šetrnějších léčebných strategií (Swanson et al., 2021).

#### **3.1 Chirurgická léčba**

Chirurgická léčba karcinomu prostaty je založena především na provedení radikální prostatektomie, která spočívá v kompletní exstirpaci prostaty spolu se semennými vajíčky. Tento zákrok může být proveden otevřeným přístupem, laparoskopicky nebo s využitím roboticky asistované techniky (RARP). Volba operační metody se odvíjí od klinického stadia onemocnění, celkového zdravotního stavu pacienta, jeho preferencí a dostupnosti technického zázemí. Cílem radikální prostatektomie je odstranění veškeré nádorové tkáně při současně snaze o maximální zachování funkce močové kontinence a erektilní funkce (Sebesta et al., 2017).

#### **3.2 Radioterapie**

Radioterapie je nedílnou součástí léčby lokalizovaného karcinomu prostaty a představuje plnohodnotnou alternativu k radikální chirurgii. Je využívána často ve spojení s hormonální léčbou, zejména u pacientů s vyšším rizikem relapsu. Moderní ozařovací techniky, jako je intenzitně modulovaná radioterapie (IMRT), umožňují přesné zacílení tumoru při minimalizaci poškození okolních struktur, jako je močový měchýř nebo rektum. Indikace k radioterapii se stanovuje individuálně na základě klinického stadia, biologického chování nádoru a celkového stavu pacienta (De Meerleer et al., 2021).

### 3.3 Hormonální terapie

Hormonální terapie v léčbě karcinomu prostaty se zaměřuje na omezení účinku androgenů, které souží jako podpora růstu nádorových buněk. V počáteční fázi onemocnění nádorové buňky využívají 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron, který vzniká přeměnou testosteronu pomocí enzymu 5 $\alpha$ -reduktázy. Tyto buňky jsou poté označovány jako androgen-dependentní. Postupem času však mohou tyto buňky na androgeny sice reagovat, ale jejich růst už na nich přímo nezávisí – v tomto stavu se označují jako androgen-senzitivní. Pokud nelze využít chirurgické nebo radiační léčby, využívá se právě hormonální terapie. Tato terapie může být podávána nepřetržitě nebo s přestávkami, tak aby se zabránilo množení nádorových buněk. Tato léčba často vede k dočasné remisi, avšak téměř vždy dochází k návratu onemocnění. V pokročilé fázi se karcinom prostaty stává na androgenech nezávislým (AI), což bývá spojeno se změnami v androgenním receptoru (AR), například jeho mutací, zvýšenou expresí nebo úplnou ztrátou (Russel et al., 2003).

Hormonální terapie, je účinná a široce používaná při léčbě pokročilých a metastatických adenokarcinomů prostaty, kde poskytuje pacientům symptomatickou úlevu. Naopak, u malobuněčného neuroendokrinního karcinomu prostaty (SCNC), který neexprimuje AR ani PSA a netvoří žlázné struktury, hormonální terapie není efektivní (Tai et al., 2011).

### 3.4 Cílená imunoterapie

Jednou z terapeutických možností využívaných u karcinomu prostaty je imunoterapie, která se zaměřuje na posílení vlastní obranyschopnosti organismu v boji proti nádorovým buňkám. Na rozdíl od hormonální terapie, která ovlivňuje hormonální prostředí nádoru, imunoterapie stimuluje nebo moduluje imunitní systém tak, aby účinněji rozpoznával a likvidoval maligní buňky.

V současnosti se v rámci imunoterapie karcinomu prostaty zkoumá několik přístupů. Jedním z nich je použití terapeutických vakcín, které mají za cíl aktivovat imunitní buňky pacienta proti nádorovým strukturám. Příkladem je vakcína sipuleucel-T, která byla vyvinuta pro pacienty s pokročilým karcinomem prostaty rezistentním k hormonální léčbě a u některých z nich prokázala prodloužení celkového přežití.

Další možnost představují inhibitory imunitních kontrolních bodů – látky, které odstraňují blokádu imunitní odpovědi způsobenou nádorem. U jiných nádorů jsou tyto léky již běžně využívány, ale u karcinomu prostaty zatím nejsou výsledky tak jednoznačné. Probíhají však klinické studie, které zkoumají jejich účinek samostatně i v kombinaci s jinými typy léčby.

Rozvíjejí se rovněž vakcíny zaměřené na konkrétní nádorové antigeny, například PSA nebo PSMA, které mohou vést k přesně cílené imunitní reakci. Do popředí zájmu se dostávají také nové technologie, jako jsou bispecifické protilátky a geneticky upravené T-lymfocyty (tzv. CAR-T buňky), které dokážou přesně vyhledat a zničit buňky nesoucí určité nádorové znaky.

Přestože imunoterapie zatím není běžnou součástí standardní léčby karcinomu prostaty, její potenciál je značný. V budoucnu by mohla zejména v kombinaci s jinými terapeutickými přístupy přispět k účinnější léčbě pokročilých forem tohoto onemocnění (Runcie et al., 2021; Adamaki et al., 2021).

## **4 Prostatické buněčné linie**

Buněčné linie představují kultivované, stabilní populace buněk, které jsou dlouhodobě udržovány v laboratorních podmínkách. Tyto linie mohou pocházet z fyziologických tkání nebo nádorů a slouží jako nástroj pro studium základních biologických procesů. Vytvoření buněčné linie umožňuje opakovanou kultivaci buněk a poskytuje tak možnost systematického výzkumu a experimentů, které by byly obtížné provádět na živých organismech. Buněčné linie se využívají v širokém spektru vědeckých oblastí, jako je genetika, biochemie, farmakologie či vývoj nových terapeutických metod (Ghandi et al., 2019).

Vývoj stabilních buněčných linií z prostatické tkáně sehrál zásadní roli při studiu karcinomu prostaty. Jejich zavedení umožnilo zkoumat nádorové procesy v laboratorních podmínkách a testovat nové terapeutické přístupy. Ačkoli první pokusy o kultivaci těchto buněk sahají do počátku 20. století, úspěšné vytvoření dlouhodobě životaschopných linií přišlo až později a často naráželo na technické komplikace, jako byla kontaminace jinými buněčnými typy. Přestože vytvořené modely poskytují cenné informace, mají svá omezení a nedokážou zcela postihnout komplexitu biologického chování karcinomu prostaty (Van Bokhoven et al., 2003 a).

### **4.1 Charakteristika vybraných buněčných linií**

V současnosti je k dispozici několik desítek prostatických linií. Mezi nejčastěji používané patří DU 145, PC-3 a LNCaP, které reprezentují různé úrovně buněčné diferenciaci (Van Bokhoven et al., 2003 b).

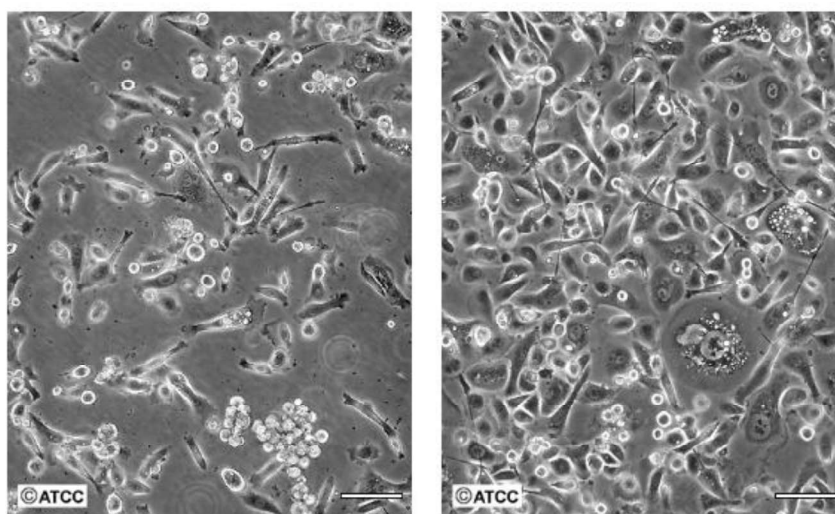
#### **4.1.1 PC-3**

Buněčná linie PC-3, odvozená z kostní metastázy adenokarcinomu prostaty, slouží jako model pro studium pokročilých forem tohoto karcinomu a poprvé byla izolována z kostní metastázy adenokarcinomu prostaty u 62letého muže europoidního původu.

Buňky PC-3 jsou charakteristické nízkou mírou diferenciaci a vysokou malignitou. Elektronová mikroskopie odhalila přítomnost četných mikroklků, spojovacích komplexů, nepravidelných jader a jadérek a abnormálních mitochondrií. Tyto morfologické znaky souvisejí s agresivním fenotypem buněk a podtrhují jejich vhodnost jako modelového systému pro výzkum pokročilého karcinomu prostaty, zejména v oblasti studia biochemických změn v nádorových buňkách a testování účinnosti chemoterapeutických látek (Kaighn et.al., 1979).

Z hlediska biologických vlastností se jedná o buněčnou linii s výrazným metastatickým potenciálem, přičemž se buňky typicky šíří do kostní tkáně, což koresponduje s místem jejich původního odběru. Vyznačují se expresí molekul hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy I, konkrétně alel HLA-A1 a HLA-A9.

Tato linie je řazena mezi androgen-nezávislé linie karcinomu prostaty. Ačkoli některé studie naznačují, že může vykazovat nízkou úroveň exprese androgenního receptoru (AR) jak na úrovni mRNA, tak proteinu. Tyto hladiny jsou však výrazně nižší než u AR-pozitivních linií, například LNCaP. Buněčná linie PC-3 je klíčová, protože simuluje hormonálně nezávislý nádor, který vyžaduje alternativní terapeutické přístupy (Alimirah et al., 2006 a).



Obrázek 6: **Buněčná linie PC-3.** Buněčná linie PC-3 nalevo při nízké buněčné hustotě a vpravo při vysoké (ATCC, cit. 2025\_06\_23)

Buněčná linie PC-3 vykazuje výraznou odolnost vůči ionizujícímu záření, což z ní činí vhodný model pro studium mechanismů radiční rezistence u pokročilého karcinomu prostaty. V experimentálních podmínkách byla schopna přežít ozáření dávkou až 8 Gy ve formě monovrstvy a pokračovat v proliferaci. Ačkoli s rostoucí dávkou docházelo k poklesu počtu přeživších kolonií, PC-3 prokázaly výrazně nižší radiosenzitivitu ve srovnání s linií LNCaP. V trojrozměrném kultivačním systému typu sféroиду se po expozici dávkami 4 a 8 Gy projevil jen přechodný útlum růstu, který byl následně vystřídán obnovením buněčné aktivity na úroveň srovnatelnou s neozářenými kontrolami. Trvalejší inhibice růstu a narušení integrity sféroidní struktury byly patrné až při aplikaci dávky 20 Gy. Tento profil svědčí o výrazné schopnosti buněk PC-3 regenerovat po radičním poškození (Raitanen et al., 2023).

#### 4.1.2 Linie DU-145

Buněčná linie DU-145 byla získána z mozkové metastázy karcinomu prostaty u 69letého muže europoidního původu. Vyznačuje se epiteliální morfologií a adherentním typem růstu, což přispívá k její snadné kultivaci v laboratorních podmínkách. Díky těmto vlastnostem se DU-145 běžně využívá jako model pro studium pokročilých forem karcinomu prostaty, především těch, které jsou rezistentní vůči hormonální léčbě.

Stejně jako linie PC-3 je DU-145 androgenně nezávislá, což znamená, že neexprimuje androgenní receptor (AR) a nereaguje na přítomnost androgenů. Tato charakteristika ji předurčuje k využití ve výzkumu kastračně rezistentního karcinomu prostaty, tedy stádia onemocnění, které nereaguje na konvenční hormonální terapii.

Zároveň je tato buněčná linie vhodná jako transfekční hostitel. Je tedy dobře přístupná genetickým modifikacím. Umožňuje snadné zavedení cizí DNA do buněk, což je klíčové při studiu genových funkcí, mechanismů nádorové progresy, invazivity nebo odpovědi buněk na různé terapeutické zásahy. Díky těmto vlastnostem představuje DU-145 důležitý nástroj v molekulárním a genetickém výzkumu karcinomu prostaty (Bokhoven et al., 2003).

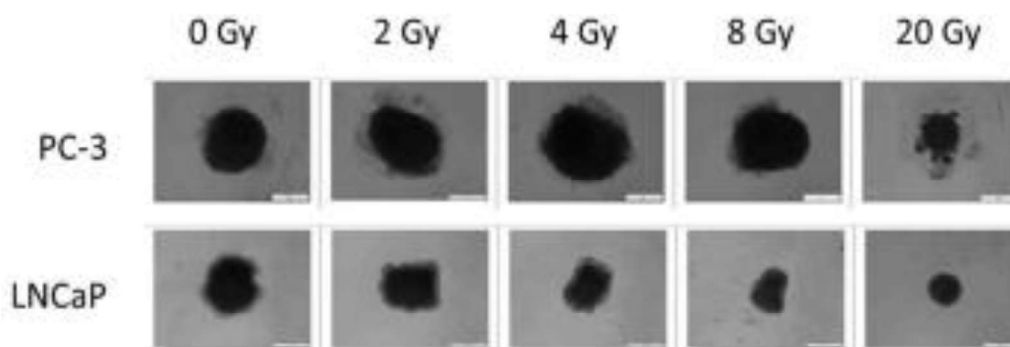
Při kultivaci v monovrstvě přežívá ozáření dávkami do 6 Gy, přičemž dochází k postupnému snižování proliferativního potenciálu s rostoucí dávkou záření. Pokles počtu kolonií přeživších po ozařování je výraznější než u buněčné linie PC-3, avšak méně výrazný než u radiosenzitivnějších linií, například LNCaP. V trojrozměrném sféroidním kultivačním systému vykazuje DU 145 po expozici dávkám 4 a 8 Gy přechodný útlum růstu, který je následován částečnou obnovou buněčné aktivity srovnatelnou s neozářenými kontrolami. Trvalejší inhibice růstu a narušení sféroidní architektury nastává při dávkách  $\geq 15$  Gy. Tento fenotyp naznačuje schopnost buněk DU 145 regenerovat po radiačním poškození s omezenou efektivitou ve srovnání s linií PC-3 (Kurganovs et al., 2021).

### 4.1.3 Linie LNCaP

Buněčná linie LNCaP patří mezi tři nejdéle používané a nejlépe charakterizované modely karcinomu prostaty *in vitro*, společně s liniemi PC-3 a DU-145. Linie LNCaP byla odvozena z lymfatické metastázy adenokarcinomu prostaty a běžně se využívá jako modelový systém pro výzkum tohoto onemocnění. Buňky vykazují epiteliální morfologii, vyznačují se výraznými jádry, přítomností mezibuněčných spojů a struktur charakteristických pro žláznový epitel prostaty. Tato linie zároveň slouží jako výchozí základ pro vývoj různých experimentálních variant, které umožňují detailní studium mechanismů nádorové progresy a odpovědi nádorových buněk na různé stimuly či terapeutické zásahy (Liu et al., 2004).

Jedná se o androgenně závislé buňky, které exprimují androgenní receptor (AR), a tím reagují na přítomnost androgenů. Mutace v genu pro AR, která se u této linie vyskytuje, může vést ke zvýšené citlivosti na androgeny i některé další steroidní hormony. Tato pozitivní odpověď na androgeny je činí cennými pro experimenty zaměřené na hormonálně závislé formy tohoto onemocnění (Alimirah et al., 2006 b).

Na rozdíl od linie PC-3 vykazují buňky linie LNCaP výrazně vyšší citlivost na ionizující záření, což je patrné jak ve 2D kulturách, tak ve 3D modelech sféroidů. S rostoucí dávkou záření dochází k významnému poklesu životaschopnosti buněk a snížení objemu sféroidů. Již při nižších dávkách (4–8 Gy) je zřetelný útlum růstu a změny v morfologii sféroidů, přičemž po ozáření dávkou 20 Gy dochází k výrazné regresi jejich růstu. Tyto charakteristiky činí z LNCaP vhodný model radiosenzitivního typu karcinomu prostaty, který je často využíván při testování účinnosti radioterapie a vývoji kombinovaných terapeutických přístupů (Raitanen et al., 2023).



Obrázek 7: **Vliv ionizujícího záření na sféroidy prostatických buněk PC-3 a LNCaP.** Se zvyšující se dávkou ionizujícího záření (0–20 Gy) dochází u radiosenzitivní linie LNCaP k regresi růstu a narušení tvaru sféroidů, patrnému již při 8 Gy. U linie PC-3 přetrvává struktura sféroidů až do 20 Gy, což svědčí o její vyšší odolnosti vůči záření (Raitanen et al., 2023).

#### **4.1.4 Linie VCaP**

Buněčná linie VCaP pochází z kostní metastázy karcinomu prostaty, konkrétně z obratle, což z ní činí klinicky relevantní model pro studium pokročilého a metastatického onemocnění. Tyto buňky exprimují androgenní receptor (AR), a jsou tak schopny reagovat na androgeny.

VCaP buňky nesou genovou fúzi TMPRSS2-ERG, při níž dochází ke spojení dvou genů. Tento typ přestavby DNA patří mezi nejčastější genetické změny u karcinomu prostaty a vede k nadměrné aktivitě onkogenu ERG, který podporuje růst nádoru. Ve VCaP buňkách byla objevena také mutace v genu TP53, která narušuje správnou funkci proteinu p53. Tento protein má zásadní roli v udržování stability genomu, regulaci buněčného cyklu a spouštění apoptózy, tedy řízené buněčné smrti. Porucha jeho funkce může způsobit genetickou nestabilitu a přispět k agresivnějším vlastnostem nádorových buněk, jako je schopnost prorůstat okolní tkáň, tvořit metastázy a odolávat léčbě. Tato mutace je také spojena s fenoménem chromothripsis, což je rozsáhlá destrukce a přestavba dlouhého ramene chromozomu 5. Chromothripsis ve VCaP buňkách je považován za následek právě této mutace TP53 a představuje známku vysoké genetické nestability. Celkově VCaP buňky obsahují velké množství vzácných somatických mutací, které ovlivňují různé buněčné procesy i mechanismy opravy DNA. Díky těmto vlastnostem jsou VCaP buňky velmi cenným modelem pro studium androgen-dependentní rakoviny prostaty a genetických změn typických pro pokročilé stádia tohoto onemocnění (Sienkiewicz et al., 2022).

#### **4.1.5 Linie WPE1-NB26**

Buněčná linie WPE1-NB26 byla vytvořena odvozením z lidských prostatických epiteliálních buněk RWPE-1, které byly izolovány z histologicky fyziologické prostatické tkáně zdravého mužského dárce. Buňky RWPE-1 byly nejprve immortalizovány prostřednictvím zavedení lidského papilomaviru typu 18 (HPV-18), čímž získaly schopnost dlouhodobého a neomezeného dělení, přičemž si zároveň zachovaly určité charakteristiky typické pro fyziologické epitelové buňky prostaty. Následně byly tyto immortalizované buňky vystaveny opakované expozici mutagenní látce N-methyl-N-nitrosourea (MNU), což vedlo ke vzniku několika odlišných buněčných linií, lišících se mimo jiné úrovní malignity.

Jednou z těchto linií je právě WPE1-NB26, která se vyznačuje výrazně maligním fenotypem. Buňky této linie postupně ztrácejí znaky běžné pro fyziologický prostatický epitel, včetně typické strukturální polarity, a vykazují znaky pokročilé nádorové transformace.

Při mikroskopickém vyšetření lze pozorovat charakteristické známky malignity, jako jsou například nepravidelnosti jader, zvětšená a zřetelně patrná jádérka, nebo výrazně pozměněná buněčná morfolgie. Kromě toho tyto buňky vykazují schopnost růstu bez závislosti na přichycení k povrchu (anchorage-independent growth), stejně jako schopnost tvořit kolonie v měkkém agaru, což jsou dobře známé znaky nádorově transformovaných buněk.

Přestože je linie WPE1-NB26 charakteristická svou vysokou mírou malignity, nadále si uchovává některé funkční rysy charakteristické pro buňky prostatického epitelu. Patří sem zejména exprese androgenního receptoru (AR) a produkce prostatického specifického antigenu (PSA), která se výrazně zvyšuje po stimulaci androgeny. Díky této kombinaci vlastností je tato buněčná linie považována za vhodný modelový systém pro studium biologických procesů souvisejících s přechodem z premaligních lézí, jako je prostatická intraepiteliální neoplazie (PIN), do stádia invazivního karcinomu prostaty. WPE1-NB26 se rovněž široce využívá v preklinickém výzkumu, zejména při testování účinnosti nových terapeutických strategií a preventivních přístupů, včetně hodnocení dopadu chemopreventivních látek na raná stadia vývoje nádorového onemocnění (Webber et al., 2001).

## **4.2 Využití buněčných linií ve výzkumu karcinomu prostaty *in vitro***

### **4.2.1 Dvourozměrné a třírozměrné *in vitro* modely**

Ve výzkumu nádorů se tradičně využívají dvourozměrné (2D) buněčné kultury, kde jsou buňky pěstovány jako monovrstva na rovném povrchu. Jejich výhodou je technická jednoduchost, nízké náklady a dobrá reprodukovatelnost. Přesto mají zásadní nevýhody, postrádají prostorovou organizaci, buněčnou diferenciaci i interakce s extracelulární matrix. Všechny buňky jsou navíc vystaveny stejným homogenním podmínkám, jako je rovnoměrný přístup kyslíku, živin nebo léčiv což neodpovídá realitě heterogenního nádoru v organismu.

Za účelem věrnějšího napodobení nádorového prostředí byly vyvinuty trojrozměrné (3D) modely, nejčastěji ve formě sféroidů. Ty lépe zachycují prostorové uspořádání buněk a vznik přirozených gradientů kyslíku, živin či léčiv. Obvykle se skládají z proliferující periferie, klidové vnitřní zóny a hypoxického či nekrotického centra. Tato struktura umožňuje realističtější studium růstu nádoru a jeho reakce na terapii. Bylo opakovaně prokázáno, že buňky ve 3D modelech jsou odolnější vůči radiaci než v 2D kultuře, jev známý jako „contact effect“. Díky tomu jsou 3D kultury cenným nástrojem pro testování účinnosti protinádorových léčeb, včetně radiační a chemické terapie (Raitanen et al., 2023).

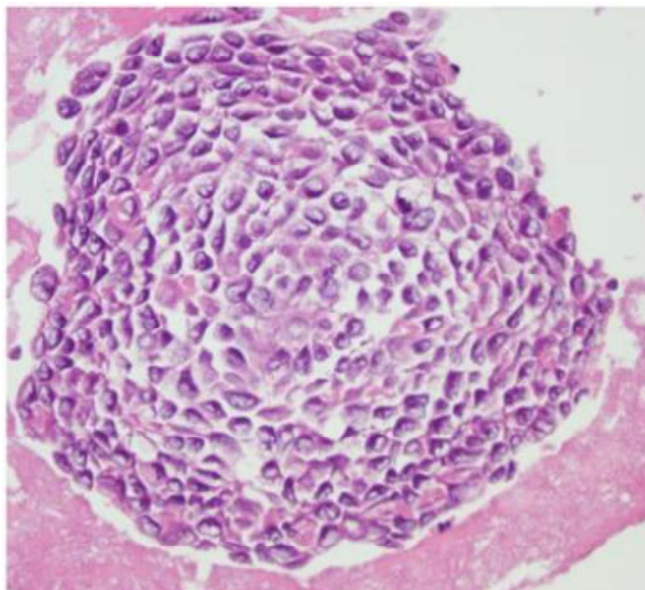
Dalším typem 3D modelů jsou organoidy. Organoidy představují pokročilý trojrozměrný *in vitro* model, který je založen na schopnosti buněk organizovat se do prostorové struktury připomínající původní tkáň. Vznikají z kmenových nebo progenitorových buněk, které jsou kultivovány v extracelulární matrix a za specifických podmínek vytvářejí struktury napodobující architekturu a funkci daného orgánu či nádoru. Na rozdíl od sféroidů, které vznikají jednoduchou agregací nádorových buněk a většinou představují homogenní shluky bez přesné tkáňové organizace, organoidy zachovávají jak strukturální členitost, tak genetickou a fenotypovou heterogenitu původní tkáně. Díky tomu poskytují věrnější model biologického chování nádorů a lépe napodobují interakce mezi různými buněčnými typy a mikroprostředím. Ve výzkumu karcinomu prostaty hrají organoidy stále významnější roli, protože překonávají mnohé limity spojené s klasickými dvojrozměrnými kulturami i omezeným počtem dostupných buněčných linií (Vela a Chen, 2015 a).

Organoidové systémy umožňují dlouhodobou kultivaci benigních i maligních buněk bez umělé imortalizace a bez výrazného genetického driftu. Moderní protokoly dnes umožňují derivaci organoidů nejen z čerstvých, ale i zmražených vzorků, a to včetně metastatických a kastrozně rezistentních forem onemocnění. V rámci výzkumu karcinomu prostaty byly vytvořeny nové organoidové linie, které reprezentují různé histologické podtypy, včetně adenokarcinomu a neuroendokrinního fenotypu, a umožňují detailní studium genetických a epigenetických změn pokročilého onemocnění. Organoidové knihovny založené na těchto modelech pak poskytují cenný nástroj pro testování odpovědí na terapii a pro identifikaci biomarkerů rezistence (Waseem a Wang, 2024).

Kromě výzkumu nádorové biologie jsou organoidy důležité i pro předklinické testování léčiv a rozvoj personalizované medicíny, s cílem vybrat účinnou terapii na základě genetického profilu nádoru a minimalizovat zbytečnou toxicitu. Vývoj těchto technologií je významným krokem k precizní medicíně (Vela a Chen, 2015 b).

Jedním z nejpokročilejších a nejrealističtějších *in vitro* modelů jsou microfluidic organ-on-a-chip systémy. Tyto platformy využívají mikročipy vybavené složitými kanály a komorami, které umožňují simulovat dynamické fyziologické podmínky, jako je průtok tekutin, mechanické síly či interakce mezi různými typy buněk. Tyto faktory jsou nezbytné pro přesné napodobení nádorového mikroprostředí. V těchto systémech se často využívají etablované buněčné linie nebo organoidy, které jsou kultivovány za kontinuálního průtoku a podléhají přesně regulovaným podmínkám, včetně koncentrací léčiv. Díky tomu představují organ-on-a-chip systémy velmi věrný model pro studium biologických procesů nádoru i pro testování farmakologické účinnosti za podmínek, které co nejvíce odpovídají skutečnému

organismu. Přestože jsou tyto systémy technicky náročné a vyžadují vyšší finanční investice, představují slibný nástroj pro pokročilý výzkum karcinomu prostaty a rozvoj personalizované medicíny (Yuan et al., 2024 a).



Obrázek 8: **Sféroid buněčné linie LNCaP**. Průřez kulovitým sféroidem buněk obarveným hematoxylinem-eosinem (H&E) a fixovaným parafínem (Chen et al., 2016).

#### 4.2.2 Studium mikroprostředí karcinomu prostaty

Pomocí *in vitro* modelů lze studovat různé aspekty karcinomu prostaty, přičemž jedním z klíčových cílů je analýza mikroprostředí nádoru. Mikroprostředí nádoru zahrnuje nejen samotné nádorové buňky, ale také okolní nezhoubné buňky, extracelulární matrix a různé molekulární signály, které společně ovlivňují růst nádoru, jeho invazi, metastázování a reakci na léčbu. Studování interakcí mezi nádorovými buňkami a složkami mikroprostředí, jako jsou nádorově asociované fibroblasty, imunitní buňky či endoteliální buňky, nám umožňuje pochopit mechanismy, které podporují progresi karcinomu prostaty. Tyto interakce často vedou ke změnám v genové expresi a fenotypu nádorových buněk, což může ovlivnit jejich proliferaci, migraci a schopnost uniknout imunitnímu dohledu. Dále *in vitro* modely umožňují simulovat hypoxické podmínky a další stresové faktory, které jsou v prostředí nádoru přítomné, a zkoumat, jak na ně nádorové buňky reagují. Důležitou oblastí výzkumu je také mechanismus rezistence na standardní terapie, například na antiandrogenní léčbu, a role mikroprostředí při této rezistenci. Celkově nám tyto studie pomáhají lépe porozumět komplexní biologii

karcinomu prostaty a poskytují základ pro vývoj nových cílených léčebných strategií (Yuan et al., 2024 b).

#### 4.2.3 Zkoumání signální dráhy androgenního receptoru

Androgenní receptor (AR) je klíčový transkripční faktor, který zprostředkovává účinky androgenních steroidů, zejména testosteronu a dihydrotestosteronu. Tento receptor je zásadní pro správný vývoj a funkci prostatické tkáně, neboť reguluje expresi genů ovlivňujících buněčný růst, diferenciaci a přežívání. Je také důležitý pro udržování homeostázy v několika dalších systémech, včetně kostí, svalů a kardiovaskulárního systému. Jeho funkční přítomnost však přetrvává i během nádorové transformace a pokročilých stádií karcinomu prostaty, včetně těch forem, které ztrácejí odpověď na konvenční hormonální terapii. (Jaiswal et al., 2022)

Z hlediska molekulární biologie lze mechanismy aktivace AR rozdělit na dvě základní kategorie. Aktivace Ligand-dependentní, která nastává po vazbě androgenu na receptor, což vede k přímé regulaci transkripce cílových genů podporujících nádorovou proliferaci. Ligand-dependentní aktivace naproti tomu probíhá bez účasti androgenního ligandu, a to například v důsledku strukturálních změn AR, poruch v expresi koregulačních proteinů. Tyto alternativní dráhy jsou zvláště relevantní u kastročtě-rezistentního karcinomu prostaty (CRPC), kde dochází k zachování aktivity AR i v podmínkách potlačené hladiny androgenů. Z tohoto důvodu je *in vitro* výzkum AR signální dráhy zásadní pro detailní pochopení molekulárních mechanismů nádorové progresy a rovněž představuje klíčový krok ve vývoji cílených terapeutických strategií pro pacienty, u nichž standardní hormonální léčba selhává (Sampson et al., 2013).

#### 4.2.4 Angiogeneze a mikroskopické prostředí nádoru

Angiogeneze, proces tvorby nových krevních cév, je klíčová pro růst a šíření solidních nádorů, včetně karcinomu prostaty. Nádor aktivuje signální dráhy, které stimulují růst cév směrem k nádoru, což zajišťuje přísun kyslíku a živin potřebných pro jeho další proliferaci, invazi a metastázy. V karcinomu prostaty je prokázána zvýšená vaskularizace ve srovnání s benigní tkání, přičemž její hodnota roste s pokročilostí onemocnění, což naznačuje, že angiogeneze může být ukazatelem nádorové agresivity.

Pro studium angiogeneze *in vitro* se často využívá metoda podmíněného média. Nádorové buňky karcinomu prostaty například buněčná linie PC-3 nebo LNCaP se kultivují v růstovém médiu, do kterého uvolňují různé signální molekuly, zejména růstové faktory jako

VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Po kultivaci se médium odebere, přefiltruje a použije pro stimulaci lidských endotelových buněk. Tyto buňky následně reagují zvýšenou proliferací, migrací a tvorbou kapilárních struktur, což lze kvantifikovat mikroskopicky. Tento model simuluje vliv nádorového mikroprostředí na cévní buňky bez nutnosti přímého kontaktu.

Pokročilejší jsou ko-kultivační modely, kdy jsou endotelové a nádorové buňky pěstovány společně, buď v přímém kontaktu, nebo odděleny polopropustnou membránou. Tento systém lépe napodobuje komplexní interakce mezi buňkami *in vivo* a umožňuje detailnější analýzu parakrinních signálů a tvorby cévních struktur.

*In vitro* modely angiogeneze u karcinomu prostaty jsou důležitým nástrojem pro pochopení mechanismů nádorové vaskularizace a vývoj nových léčebných strategií, zejména antiangiogenních terapií, které se snaží omezit růst cév a tím i progresi nádoru (Meleghe a Oltean, 2019).

#### **4.2.5 Kostní metastázy karcinomu prostaty**

Dále můžeme pomocí *in vitro* modelů studovat proces tvorby metastáz karcinomu prostaty do kostní tkáně, který je jednou z nejzávažnějších komplikací pokročilého onemocnění. Tento typ metastáz je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou, přičemž jejich účinná léčba je omezena zejména nedostatečným pochopením buněčných a molekulárních mechanismů, které umožňují nádorovým buňkám kolonizovat a přežít v prostředí kostní tkáně. *In vitro* modely nám umožní detailní analýzu interakcí mezi nádorovými buňkami a buňkami kostní mikroarchitektury. Zvláště přínosné se ukazují být trojrozměrné modely, které lépe napodobují fyziologické prostředí než klasické dvourozměrné kultury.

Jedním z nejvýznamnějších přístupů ke studiu kostních metastáz karcinomu prostaty *in vitro* je ko-kultivace nádorových buněk (např. linií PC-3 nebo LNCaP) s primárními lidskými osteoblasty (hOBs) na biokompatibilních třírozměrných nosičích, čímž vzniká tzv. tkáňově inženýrovaná kost (TEB, Tissue Engineered Bone). Osteoblasty izolované z lidských kostních explantátů jsou kultivovány na porézních nosičích, kde za osteogenních podmínek tvoří mineralizované vrstvy, které strukturálně i funkčně připomínají přirozenou kostní matrix. Následným osazením těchto struktur buňkami karcinomu prostaty dochází k vytvoření biologicky relevantního modelu, který umožňuje detailní studium nádorově-indukovaných změn v kostním mikroprostředí.

Tento model umožnil prokázat, že interakce mezi buňkami karcinomu prostaty a osteoblasty vede ke zvýšené expresi matrixových metaloproteináz, což jsou enzymy klíčové

pro degradaci extracelulární matrix a tím i pro usnadnění invazivního chování nádorových buněk v kostním prostředí. Současně dochází ke změnám v expresi steroidogenních enzymů, což naznačuje, že jak nádorové buňky, tak osteoblasty se mohou podílet na lokální syntéze androgenů. Tento mechanismus může významně přispívat k progresi nádoru i v podmínkách systémové deprivace androgenů po kastraci, tedy v kontextu kastročně rezistentního karcinomu prostaty.

Zvýšená sekrece PSA v rámci tohoto modelu dále potvrzuje aktivaci nádorových buněk v odpovědi na signály z kostního mikroprostředí. Tento *in vitro* systém tak poskytuje důležitou platformu nejen pro studium biologických mechanismů metastázování do kosti, ale i pro testování potenciálních terapeutických intervencí v kontextu pokročilého karcinomu prostaty (Sieh et al., 2014).

### **4.3 Pokročilé preklinické modely nádorů prostaty**

Vedle běžně používaných buněčných linií, které představují základní nástroj pro *in vitro* studium karcinomu prostaty, se stále častěji využívají i pokročilejší modely, mezi něž patří tzv. PDX modely (*Patient-Derived Xenografts*). Tyto modely navazují na koncept buněčných linií, ale přinášejí vyšší biologickou věrnost, protože umožňují zachování komplexní struktury a genetické heterogenity původního nádoru. PDX modely vznikají transplantací čerstvé nádorové tkáně od pacienta do imunodeficitních myší, tedy do myší se záměrně oslabeným nebo chybějícím imunitním systémem, které proto neodmítají lidské tkáně. Nádor si tedy zachovává klíčové molekulární charakteristiky, včetně mutací, strukturálních změn v genomu, epigenetických rysů a genových exprese a roste ve formě trojrozměrné struktury. Zatímco dřívější pokusy o transplantaci lidské prostatické tkáně do myší vykazovaly nízkou úspěšnost, moderní techniky, jako je použití vysoce imunodeficitních kmenů myší, souběžná aplikace extracelulární matrix a transplantace do oblasti renální kapsuly, vedly k výraznému zlepšení přijetí tkáně. V současnosti je k dispozici několik stabilních PDX modelů karcinomu prostaty, které vznikly na různých výzkumných pracovištích po celém světě. Tyto modely jsou důležité nejen pro porozumění biologii nádoru, ale také pro předklinické testování účinnosti nových léčiv, neboť lépe napodobují odpověď nádoru na terapii než tradiční buněčné linie (Namekawa et al., 2019).

## ZÁVĚR

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější maligní nádorová onemocnění u mužů a jeho incidence celosvětově roste. Navzdory pokroku v diagnostice a léčbě zůstává mnoho biologických aspektů tohoto onemocnění stále neobjasněno. Výzkum zaměřený na pochopení mechanismů vzniku, progresu a odpovědi na léčbu je proto klíčový pro vývoj účinnějších terapeutických přístupů. Nedílnou součástí tohoto výzkumu je využití buněčných modelů *in vitro*, které umožňují detailní studium nádorových procesů za kontrolovaných laboratorních podmínek.

Buněčné linie odvozené z karcinomu prostaty, jako jsou LNCaP, PC-3 a DU145, představují nezbytný nástroj pro zkoumání nádorové patofyziologie a testování nových léčebných strategií. Tyto modely umožňují podrobnou analýzu mechanismů metastazování, rezistence na hormonální terapii i interakcí mezi nádorovými buňkami a jejich mikroprostředím. Například výzkum androgenního receptoru (AR) poukázal na jeho zásadní význam v progresi karcinomu prostaty a ve vzniku kastročně rezistentní formy tohoto onemocnění. Tyto poznatky dále podtrhují význam vhodných buněčných modelů pro zkoumání specifických aspektů nádoru.

Do budoucna je proto nezbytné rozšiřovat spektrum buněčných linií o modely, které budou lépe odrážet biologickou heterogenitu karcinomu prostaty, včetně rozdílů mezi primárními nádory a jejich metastázami. Tyto modely umožní detailnější studium procesů, jako je metastazování či rozvoj rezistence na léčbu, a tím zásadním způsobem přispějí k vývoji cílenějších a účinnějších terapeutických přístupů. Významný pokrok v této oblasti může vést ke zlepšení prognózy pacientů a personalizaci léčby karcinomu prostaty.

## POUŽITÁ LITERATURA

- 1) ADAMAKI, Maria a ZOUMPOURLIS, Vassilios. Immunotherapy as a Precision Medicine Tool for the Treatment of Prostate Cancer. *Cancers*. 2021, roč. 13, č. 2. ISSN 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers13020173. [cit. 2025-05-24].
- 2) ALBERS, Patrick a KINNAIRD, Adam. Advanced Imaging for Localized Prostate Cancer. *Cancers*. 2024. DOI: 10.3390/cancers16203490. [cit. 2025-05-24].
- 3) ALIMIRAH, Fatouma; CHEN, Jianming; BASRAWALA, Zane; XIN, Hong a CHOUBEY, Divaker. DU-145 and PC-3 human prostate cancer cell lines express androgen receptor: Implications for the androgen receptor functions and regulation. *FEBS Letters*. 2006, roč. 580, č. 9, s. 2294-2300. ISSN 0014-5793. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.03.041. [cit. 2025-06-23].
- 4) ATCC. PC-3. American Type Culture Collection. Dostupné z: <https://www.atcc.org/products/crl-1435>. [cit. 2025-06-24].
- 5) BERGENGREN, Oskar; PEKALA, Kelly R.; MATSOUKAS, Konstantina; FAINBERG, Jonathan; MUNGOVAN, Sean F. et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors, A Systematic Review. *European Urology*. 2023, roč. 84, č. 2, s. 191-206. ISSN 0302-2838. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.021. [cit. 2025-04-12].
- 6) BOO, Hye-Jin; HONG, Ji-Young; KIM, Sang-Cheol; KANG, Jung-Il; KIM, Min-Kyoung et al. The Anticancer Effect of Fucoidan in PC-3 Prostate Cancer Cells. *Marine Drugs*. 2013, roč. 11, č. 8, s. 2982-2999. ISSN 1660-3397. DOI: 10.3390/md11082982. [cit. 2025-03-25].
- 7) CAMONI, Luca; FRAGOSO COSTA, Pedro; REP, Sebastijan a CLAIRE ATTARD, Marie. Prostate cancer imaging and therapy. European Association of Nuclear medicine. [cit. 2024- 12 21] [https://www.researchgate.net/publication/328532282\\_Prostate\\_cancer\\_imaging\\_and\\_therapy\\_EANM\\_TECHNOLOGIST'S\\_GUIDE/citations#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/328532282_Prostate_cancer_imaging_and_therapy_EANM_TECHNOLOGIST'S_GUIDE/citations#fullTextFileContent). [cit. 2025-06-24].
- 8) DE MEERLEER, Gert; BERGHEN, Charlien; BRIGANTI, Alberto; VULSTEKE, Christof; MURRAY, Julia et al. Elective nodal radiotherapy in prostate cancer. *The Lancet Oncology*. 2021, roč. 22, č. 8, s. e348-e357. ISSN 1470-2045. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00242-4. [cit. 2025-05-12].
- 9) DUNN, Mary Weinstein a KAZER, Meredith Wallace. Prostate Cancer Overview. *Seminars in Oncology Nursing*. 2011, roč. 27, č. 4, s. 241-250. ISSN 0749-2081. DOI: 1016/j.soncn.2011.07.002. [cit. 2025-04-11].

- 10) ERUL, Enes; GÜLPINAR, Ömer; KURU ÖZ, Diğdem; BERBER, Havva; KIREMITCI, Saba et al. Primary Prostatic Stromal Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Medicina*. 2024, roč. 60, č. 12. ISSN 1648-9144. DOI: 10.3390/medicina60121918. [cit. 2025-06-23].
- 11) GANDAGLIA, Giorgio; LENI, Riccardo; BRAY, Freddie; FLESHNER, Neil; FREEDLAND, Stephen J. et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *European Urology Oncology*. 2021, roč. 4, č. 6, s. 877-892. ISSN 2588-9311. DOI: 10.1016/j.euo.2021.09.006. [cit. 2025-06-24].
- 12) GARRIDO, Manuel M; BERNARDINO, Rui M; MARTA, José C; HOLDENRIEDER, Stefan a GUIMARÃES, João T. Tumour markers in prostate cancer: The post-prostate-specific antigen era. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2022, roč. 59, č. 1, s. 46-58. ISSN 0004-5632. DOI: 10.1177/00045632211041890. [cit. 2025-04-06].
- 13) GHANDI, Mahmoud; HUANG, Franklin W.; JANÉ-VALBUENA, Judit; KRYUKOV, Gregory V.; LO, Christopher C. et al. Next-generation characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature*. 2019, roč. 569, č. 7757, s. 503-508. ISSN 0028-0836. DOI: 10.1038/s41586-019-1186-3. [cit. 2025-04-18].
- 14) GRAVESTOCK, Paul; SHAW, Matthew; VEERATTERAPILLAY, Rajan a HEER, Rakesh. Prostate Cancer Diagnosis: Biopsy Approaches. *Urologic Cancers*. Exon Publications, 2022, s. 141-168. ISBN 9780645332056. DOI: 10.36255/exon-publications-urologic-cancers-prostate-cancer-biopsy. [cit. 2025-05-24].
- 15) GUEVARA, DANIELA; SHIN, NARA; BOIKO, ALEXANDRA; VALIEV, IVAN; ELSAEED, AHMED G. et al. Unusual Presentation of Advanced Urothelial Cancer in a Young Patient. *Anticancer Research*. 2025, roč. 45, č. 2, s. 613-618. ISSN 0250-7005. DOI: 10.21873/anticancer.17448. [cit. 2025-06-23].
- 16) GURUNG, Purnima; YETISKUL, Ekrem a JIALAL, Ishwarlal. Physiology, Male Reproductive System. *StatPearls*. 2023. Dostupné z: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538429/#\\_article-770\\_s5\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538429/#_article-770_s5_). [cit. 2024-12-21].
- 17) HAMILTON, William a SHARP, Deborah. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *British Journal of General Practice*. 2004. Dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1324845/>. [cit. 2025-06-23]
- 18) HAMMERICH, Kai H.; AYALA, Gustavo E. a WHEELER, Thomas M. Anatomy of the prostate gland and surgical pathology of prostate cancer. *Cancer*. Cambridge University Press, 2008, s. 1-14. ISBN 9780521887045. DOI: 10.1017/CBO9780511551994.003. [cit. 2025-06-23].

- 19) HENRY, Gervaise H.; MALEWSKA, Alicia; JOSEPH, Diya B.; MALLADI, Venkat S.; LEE, Jeon et al. A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Reports*. 2018, roč. 25, č. 12, s. 3530-3542.e5. ISSN 22111247. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.086. [cit. 2025-03-25].
- 20) HESSELS, Daphne a SCHALKEN, Jack A. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2009, roč. 6, č. 5, s. 255-261. ISSN 1759-4812. DOI: 1038/nrrol.2009.40. [cit. 2025-05-13].
- 21) HSIAO, Chao-Pin MS, RN; LOESCHER, Lois J. PhD, RN a MOORE, Ida M. (Ki) DNS, RN. Symptoms and Symptom Distress in Localized Prostate Cancer. *Cancer nursing*. s. 19-21. DOI: 10.1097/01.NCC.0000300163.13639.bc. [cit. 2024-12-25].
- 22) HUMPHREY, Peter A. Histopathology of Prostate Cancer. Online. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017, roč. 7, č. 10. ISSN 2157-1422. DOI: 1101/cshperspect.a030411. [cit. 2025-06-01].
- 23) CHEN, Yamei; CANG, Shundong; HAN, Liying; LIU, Christina; YANG, Patrick et al. Establishment of prostate cancer spheres from a prostate cancer cell line after phenethyl isothiocyanate treatment and discovery of androgen-dependent reversible differentiation between sphere and neuroendocrine cells. *Oncotarget*. 2016, roč. 7, č. 18, s. 26567-26579. ISSN 1949-2553. DOI: 10.18632/oncotarget.8440. [cit. 2025-06-24].
- 24) CHENG, Liang; MONTIRONI, Rodolfo; BOSTWICK, David G; LOPEZ-BELTRAN, Antonio a BERNEY, Daniel M. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012, roč. 60, č. 1, s. 87-117. ISSN 0309-0167. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x. [cit. 2025-04-11].
- 25) RUSSELL, Pamela J.; KINGSLEY, Elizabeth A. Human Prostate Cancer Cell Lines. *Prostate Cancer Methods and Protocols*. New Jersey: Humana Press, 2003, s. 21-40. ISBN 1-59259-372-0. DOI: 10.1385/1-59259-372-0:21. [cit. 2025-06-25].
- 26) JAISWAL, Bharti; AGARWAL, Akanksha a GUPTA, Ashish. Lysine Acetyltransferases and Their Role in AR Signaling and Prostate Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2022, roč. 13. ISSN 1664-2392. DOI: 10.3389/fendo.2022.886594. [cit. 2025-05-11].
- 27) KAIGHN, M. E.; NARAYAN, K. S.; OHNUKI, Y.; LECHNER, J. F.; JONES, L. W. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3). *Investigative Urology*. 1979, roč. 17, č. 1, s. 16-23. ISSN 0020-1045. PMID: 447482. [cit. 2025-05-11].
- 28) KURGANOV, Natalie; WANG, Hanzhi; HUANG, Xiaoyong; IGNATCHENKO, Vladimir; MACKLIN, Andrew et al. A proteomic investigation of isogenic radiation resistant prostate cancer cell lines. *PROTEOMICS – Clinical Applications*. 2021, roč. 15, č. 5. ISSN 1862-8346. DOI: 10.1002/prca.202100037. [cit. 2025-05-25].

- 29) LEE, Jae-Hyeon; KIM, Jung-Eun; LEE, Eun-Ok a LEE, Hyo-Jeong. A Comparison Study on the Metabolites in PC-3, RWPE-1, and Chrysin-Treated PC-3 Cells. *Applied Sciences*. 2024, roč. 14, č. 10. ISSN 2076-3417. DOI: 10.3390/app14104255. [cit. 2025-04-01].
- 30) LIU, Alvin Y.; BRUBAKER, Kristen D.; GOO, Young Ah; QUINN, Janna E.; KRAL, Sabine et al. Lineage relationship between LNCaP and LNCaP-derived prostate cancer cell lines. *The Prostate*. 2004, roč. 60, č. 2, s. 98-108. ISSN 0270-4137. DOI: 1002/pros.20031. [cit. 2025-05-12].
- 31) LOMAS, Derek J. a AHMED, Hashim U. All change in the prostate cancer diagnostic pathway. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020, roč. 17, č. 6, s. 372-381. ISSN 1759-4774. DOI: 10.1038/s41571-020-0332-z. [cit. 2025-04-03].
- 32) MELEGH, Zsombor a OLTEAN, Sebastian. Targeting Angiogenesis in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, roč. 20, č. 11. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms20112676. [cit. 2025-05-31].
- 33) NAMEKAWA, Takeshi; IKEDA, Kazuhiro; HORIE-INOUE, Kuniko a INOUE, Satoshi. Application of Prostate Cancer Models for Preclinical Study: Advantages and Limitations of Cell Lines, Patient-Derived Xenografts, and Three-Dimensional Culture of Patient-Derived Cells. *Cells*. 2019, roč. 8, č. 1. ISSN 2073-4409. DOI: 10.3390/cells8010074. [cit. 2025-05-31].
- 34) NORDSTRÖM, Tobias; ENGEL, Jan Chandra; BERGMAN, Martin; EGEVAD, Lars; ALY, Markus et al. Identifying Prostate Cancer Among Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology Open Science*. 2021, roč. 24, s. 11-16. ISSN 2666-1683. DOI: 10.1016/j.euros.2020.12.004. [cit. 2025-03-31]
- 35) OHORI, Makoto M.D.; WHEELER, Thomas M. M.D a SCARDINO, Peter T. M.D. The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM Classification of Prostate Cancer. In: *Cancer*. 2006, s. 104 - 106. DOI:10.1002/1097-0142(19940701)74:1<104::aid-cnrc2820740119>3.0.co;2-5. [cit. 2025-06-24].
- 36) RAITANEN, Julia; BARTA, Bernadette; HACKER, Marcus; GEORG, Dietmar; BALBER, Theresa et al. Comparison of Radiation Response between 2D and 3D Cell Culture Models of Different Human Cancer Cell Lines. *Cells*. 2023, roč. 12, č. 3. ISSN 2073-4409. DOI: 10.3390/cells12030360. [cit. 2025-05-18].
- 37) RAJAGOPAL, Abhejit; WESTPHALEN, Antonio C.; VELARDE, Nathan; SIMKO, Jeffrey P.; NGUYEN, Hao et al. Mixed Supervision of Histopathology Improves Prostate Cancer Classification From MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2024, roč. 43, č. 7, s. 2610-2622. ISSN 0278-0062. DOI:10.1109/TMI.2024.3382909. [cit. 2025-05-23].

- 38) RANASINGHE, Weranja; SHAPIRO, Daniel D.; HWANG, Hyunsoo; WANG, Xuemei; REICHARD, Chad A. et al. Ductal Prostate Cancers Demonstrate Poor Outcomes with Conventional Therapies. *European Urology*. 2021, roč. 79, č. 2, s. 298-306. ISSN 03022838. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.015. [cit. 2025-06-22].
- 39) RESNICK, Martin a THOMPSON, Ian M. Advanced Therapy of Prostate Disease. Online. In: *Advanced Therapy of Prostate Disease*. 2000. Hamilton, London: B.C. Decker, s. 1-190. ISBN 1-55009-102-6.  
Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=9AKuf7rzfjC&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>. [cit. 2025-06-23].
- 40) RETTER, Adam; GONG, Fiona; SYER, Tom; SINGH, Saurabh; ADELEKE, Sola et al. Emerging methods for prostate cancer imaging: evaluating cancer structure and metabolic alterations more clearly. *Molecular Oncology*. 2021, roč. 15, č. 10, s. 2565-2579. ISSN 1574-7891. DOI: 10.1002/1878-0261.13071. [cit. 2025-05-24].
- 41) RUNCIE, Karie D. a DALLOS, Matthew C. Prostate Cancer Immunotherapy—Finally in From the Cold? *Current Oncology Reports*. 2021, roč. 23, č. 8. ISSN 1523-3790. DOI: 10.1007/s11912-021-01084-0. [cit. 2025-05-24].
- 42) SALVATORE, Vaccarella; MENGMENG, Li; FREDDIE, Bray a RUNE, Kvale. Prostate cancer incidence and mortality in Europe and implications for screening activities: population based study. 2024, s. 1-3. DOI: .1136/ bmj-2023-077738. [cit. 2025-04-16].
- 43) SAMPSON, Natalie; NEUWIRT, Hannes; PUHR, Martin; KLOCKER, Helmut a EDER, Iris E. In vitro model systems to study androgen receptor signaling in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2013, roč. 20, č. 2, s. R49-R64. ISSN 1351-0088. [cit. 2025-06-24].
- 44) SAMPSON, Natalie; NEUWIRT, Hannes; PUHR, Martin; KLOCKER, Helmut a EDER, Iris E. In vitro model systems to study androgen receptor signaling in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2013, roč. 20, č. 2, s. R49-R64. ISSN 1351-0088. DOI: 10.1530/ERC-12-0401. [cit. 2025-05-11].
- 45) SCUDERI, Simone; TIN, Amy; GANDAGLIA, Giorgio; STABILE, Armando; MONTORSI, Francesco et al. Implementation of 4Kscore as a Secondary Test Before Prostate Biopsy: Impact on US Population Trends for Prostate Cancer. *European Urology Open Science*. 2023, roč. 52, s. 1-3. ISSN 2666-1683. DOI: 10.1016/j.euros.2023.03.011. [cit. 2025-05-24].
- 46) SEBESTA, Elisabeth M. a ANDERSON, Christopher B. The Surgical Management of Prostate Cancer. *Seminars in Oncology*. 2017, roč. 44, č. 5, s. 347-357. ISSN 0093-7754. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.01.003. [cit. 2025-05-12].
- 47) SHARMA, Mona; GUPTA, Surabhi; KUMAR, Anand a DHOLE, Bodhana. The Prostate Gland. In: 2017, s. 17 - 21. DOI: 10.1007/978-981-10-3695-8\_2. [cit. 2024-12-21].

- 48) SIEH, Shirly; LUBIK, Amy A.; CLEMENTS, Judith A.; NELSON, Colleen C. a HUTMACHER, Dietmar W. Interactions between human osteoblasts and prostate cancer cells in a novel 3D in vitro model. *Organogenesis*. 2014, roč. 6, č. 3, s. 181-188. ISSN 1547-6278. DOI: 10.4161/org.6.3.12041. [cit. 2025-06-01].
- 49) SIENKIEWICZ, Karolina; YANG, Chunsong; PASCHAL, Bryce M. a RATAN, Aakrosh. Genomic analyses of the metastasis-derived prostate cancer cell lines LNCaP, VCaP, and PC3-AR. *The Prostate*. 2022, roč. 82, č. 4, s. 442-451. ISSN 0270-4137. DOI: 10.1002/pros.24290. [cit. 2025-05-25].
- 50) SOBEL, R.E. a SADAR, M.D. CELL LINES USED IN PROSTATE CANCER RESEARCH: A COMPENDIUM OF OLD AND NEW LINES—PART 1. *Journal of Urology*. 2005, roč. 173, č. 2, s. 342-359. ISSN 0022-5347. DOI: 10.1097/01.ju.0000141580.30910.57. [cit. 2025-06-23].
- 51) SOLTANI, Soheil; OJAGHI, Ashkan; QIAO, Hui; KAZA, Nischita; LI, Xinyang et al. Prostate cancer histopathology using label-free multispectral deep-UV microscopy quantifies phenotypes of tumor aggressiveness and enables multiple diagnostic virtual stains. *Scientific Reports*. 2022, roč. 12, č. 1. ISSN 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-022-13332-9. [cit. 2025-05-23].
- 52) SWANSON, Gregory P; TREVATHAN, Sean; HAMMONDS, Kendall A P; SPEIGHTS, V O a HERMANS, Michael R. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *American Journal of Clinical Pathology*. 2021, roč. 155, č. 5, s. 711-717. ISSN 0002-9173. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa130. [cit. 2025-04-12].
- 53) SWANSON, Gregory P; TREVATHAN, Sean; HAMMONDS, Kendall A P; SPEIGHTS, V O a HERMANS, Michael R. Gleason Score Evolution and the Effect on Prostate Cancer Outcomes. *American Journal of Clinical Pathology*. 2021, roč. 155, č. 5, s. 711-717. ISSN 0002-9173. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa130. [cit. 2025-04-16].
- 54) TAHER, Ahmed; JENSEN, Corey T.; YEDURURI, Sireesha; SURASI, Devaki Shilpa; FARIA, Silvana C. et al. Imaging of Neuroendocrine Prostatic Carcinoma. *Cancers*. 2021, roč. 13, č. 22. ISSN 2072-6694. DOI: 10.3390/cancers13225765. [cit. 2025-06-23].
- 55) TAI, Sheng; SUN, Yin; SQUIRES, Jill M.; ZHANG, Hong; OH, William K. et al. PC3 is a cell line characteristic of prostatic small cell carcinoma. *The Prostate*. 2011, roč. 71, č. 15, s. 1668-1679. ISSN 0270-4137. DOI: 10.1002/pros.21383. [cit. 2025-03-30].
- 56) VAN BOKHOVEN, Adrie; VARELLA-GARCIA, Marileila; KORCH, Christopher; JOHANNES, Widya U.; SMITH, E. Erin et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *The Prostate*. 2003, roč. 57, č. 3, s. 205-225. ISSN 0270-4137. DOI: 10.1002/pros.10290. [cit. 2025-04-18].

- 57) VAN BOKHOVEN, Adrie; VARELLA-GARCIA, Marileila; KORCH, Christopher; JOHANNES, Widya U.; SMITH, E. Erin et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *The Prostate*. 2003, roč. 57, č. 3, s. 205-225. ISSN 0270-4137. DOI: 10.1002/pros.10290. [cit. 2025-05-12].
- 58) VELA, Ian a CHEN, Yu. Prostate cancer organoids: a potential new tool for testing drug sensitivity. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015, roč. 15, č. 3, s. 261-263. ISSN 1473-7140. DOI: 10.1586/14737140.2015.1003046. [cit. 2025-05-31].
- 59) WASEEM, Mohammad a WANG, Bi-Dar. Organoids: An Emerging Precision Medicine Model for Prostate Cancer Research. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024, roč. 25, č. 2. ISSN 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms25021093. [cit. 2025-06-01].
- 60) WEBBER, Mukta M.; QUADER, Salmaan T.A.; KLEINMAN, Hynda K.; BELLO-DEOCAMPO, Diana; STORTO, Patrick D. et al. Human cell lines as an in vitro/in vivo model for prostate carcinogenesis and progression. *The Prostate*. 2001, roč. 47, č. 1, s. 1-13. ISSN 0270-4137. DOI: 10.1002/pros.1041. [cit. 2025-05-18].
- 61) YUAN, Kedi; DU, Xinxing; DONG, Liang; PAN, Jiahua a XUE, Wei. Modelling the tumor microenvironment in vitro in prostate cancer: current and future perspectives. *VIEW*. 2024, roč. 5, č. 5. ISSN 2688-3988. DOI: 10.1002/VIW.20240074. [cit. 2025-06-01].
- 62) ZHENG, Xiaonan; XU, Hang; YI, Xianyanling; ZHANG, Tianyi; WEI, Qiang et al. Tumor-antigens and immune landscapes identification for prostate adenocarcinoma mRNA vaccine. *Molecular Cancer*. 2021, roč. 20, č. 1. ISSN 1476-4598. DOI: .1186/s12943-021-01452-1. [cit. 2025-06-01].