MODERNÝ POHĽAD NA DIAGNOSTIKU KARCINÓMU PANKREASU: EXPRESIA *MMP-11* A *MMP-7*
A MODERN VIEW OF PANCREATIC CANCER DIAGNOSIS: EXPRESSION OF MMP-11 AND MMP-7

VEČURKOVSKÁ Ivana[1,2*], TÓTH Ján[1], PACKOVÁ Anna[1], KOČANOVÁ Ivana[1]

[1] *Katedra medicínsko-technických odborov, Fakulta zdravotníckych odborov, Prešovská univerzita v Prešove, Prešov, Slovenská republika*
[2] *Ústav lekárskej a klinickej biochémie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Košice, Slovenská republika*

** korešpondenčný autor / corresponding author: ivana.vecurkovska@unipo.sk*

ABSTRAKT
Východiská: Duktálny adenokarcinóm pankreasu (PDAC) patrí medzi nádorové ochorenia s najnepriaznivejšou prognózou, predovšetkým v dôsledku neskorej diagnostiky a absencie spoľahlivých markerov pre včasnú detekciu ochorenia.
Ciele: Cieľom tejto práce bolo analyzovať expresiu matrixových metaloproteináz (MMP), špecificky *MMP-11* a *MMP-7*, u pacientov s PDAC s využitím verejne dostupných génových databáz a zhodnotiť ich potenciálny diagnostický a prognostický význam.
Súbor a metodika: Analýza bola realizovaná prostredníctvom webovej platformy GEPIA. Hodnotená bola diferenciálna expresia sledovaných génov medzi nádorovým a zdravým pankreatickým tkanivom a ich vzťah k celkovému prežívaniu pacientov. Expresia génov bola vyjadrená v jednotkách TPM s použitím $\log_2$ (TPM+1) transformácie.
Výsledky: Výsledky analýzy poukazujú na signifikantne zvýšenú expresiu *MMP-11* a *MMP-7* v nádorovom tkanive pacientov s PDAC v porovnaní so zdravými kontrolnými tkanivami. Vyššia expresia oboch markerov bola asociovaná s kratším celkovým prežívaním pacientov.
Záver: Získané výsledky naznačujú, že *MMP-11* a *MMP-7* predstavujú perspektívne kandidátne markery pre ďalší výskum v oblasti diagnostiky a prognózy PDAC. Limitáciou práce je jej *in silico* charakter, a preto je nevyhnutná následná experimentálna a klinická validácia prezentovaných zistení.

Kľúčové slová: Duktálny adenokarcinóm pankreasu. Matrixové metaloproteinázy. *MMP-11. MMP-7*. Bioinformatická analýza.

ABSTRACT
Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the malignancies with the poorest prognosis, primarily due to late diagnosis and the lack of reliable biomarkers for early disease detection.
Objectives: The aim of this study was to analyze the expression of matrix metalloproteinases (MMPs), specifically *MMP-11* and *MMP-7*, in patients with PDAC using publicly available gene expression databases and to evaluate their potential diagnostic and prognostic significance.
Methods: The analysis was performed using the GEPIA web-based platform. Differential gene expression between tumor and normal pancreatic tissue was assessed, along with the association between gene expression levels and overall patient survival. Gene expression levels were expressed as transcripts per million (TPM) using $\log_2$ (TPM+1) transformation.
Results: The results demonstrated significantly increased expression of *MMP-11* and *MMP-7* in tumor tissue from PDAC patients compared with healthy control pancreatic tissue. Higher expression levels of both markers were associated with shorter overall survival.
Conclusion: The findings suggest that *MMP-11* and *MMP-7* represent promising candidate biomarkers for further research in the diagnosis and prognosis of PDAC. A limitation of this study is its *in silico* design; therefore, subsequent experimental and clinical validation of the presented findings is required.

Key words: Pancreatic ductal adenocarcinoma. Matrix metalloproteinases. *MMP-11. MMP-7*. Bioinformatic analysis.

ÚVOD

Duktálny adenokarcinóm pankreasu (PDAC; Pancreatic Ductal AdenoCarcinoma; tvorí 90 – 95% pankreatických malignít) patrí medzi najagresívnejšie nádorové ochorenia s mimoriadne nepriaznivou prognózou. Napriek pokroku v zobrazovacích metódach a liečebných stratégiách zostáva PDAC jednou z hlavných príčin úmrtí na onkologické ochorenia, pričom jeho incidencie aj mortality majú stúpajúci trend. Vysoká úmrtnosť súvisí predovšetkým s neskorou diagnostikou, keďže ochorenie je v počiatočných štádiách často asymptomatické alebo sprevádzané nešpecifickými klinickými prejavmi.

Vzhľadom na absenciu dostatočne citlivých a špecifických markerov nie je plošný skríning tohto ochorenia v klinickej praxi realizovateľný. Skríningové programy sú v súčasnosti určené najmä pre jedincov s vysokým rizikom rozvoja PDAC, medzi ktorých patria pacienti s hereditárnymi ochoreniami pankreasu, chronickou pankreatitídou alebo pozitívnou rodinnou anamnézou [1, 2]. U väčšiny pacientov bez známych rizikových faktorov je ochorenie diagnostikované až v pokročilom štádiu, často s prítomnosťou vzdialených metastáz, kedy už nie je

možná kuratívna chirurgická liečba (85% prípadov PDAC). Priemerné prežívanie pacientov v takomto štádiu je 6 mesiacov [3, 4].

Z tohto dôvodu je v posledných rokoch zvýšená pozornosť venovaná hľadaniu spoľahlivých diagnostických a prognostických biomarkerov, ktoré by umožnili včasnejšiu detekciu PDAC alebo presnejšiu stratifikáciu pacientov. Významnú úlohu v tomto procese zohrávajú veľké genomické a transkriptomické databázy, ktoré umožňujú systematickú analýzu génovej expresie v nádorových a zdravých tkanivách a identifikáciu kandidátnych markerov s potenciálnym klinickým využitím.

Medzi intenzívne študované molekuly v kontexte progresie nádorových ochorení patria matrixové metaloproteinázy (MMP), Zn^{2+} - dependentné endopeptidázy podieľajúce sa na remodelácii extracelulárneho matrix [5]. Okrem degradácie štrukturálnych komponentov ECM sa MMP zúčastňujú aj regulácie signálnych dráh, bunkovej invázie, angiogenézy a metastázovania. Viaceré členy tejto enzýmovej rodiny boli opakovane spájané s agresivitou nádorov [6]. Cieľom budúceho výskumu je nájsť špecifické markery, ktoré by mohli byť s dosiahnutím vysoko spoľahlivých výsledkov využité v plošnom skríningu obyvateľstva.

Členovia štyroch konzorcií (The Pancreatic Cancer Detection Consortium – PCDC, The Early Detection Research Network – EDRN, The Consortium for Molecular Characterization of Screen-Detected Lesions Created – MCL, and the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer – CPDPC) podporovaných NCI (National Cancer Institute; Národný rakovinový inštitút) sa zúčastnili workshopu Data Jamboree on Biomarkers, ktorého očakávaným výsledkom bola identifikácia biomarkerov a/alebo zobrazovacích metód, ktoré by mohli byť ďalej testované a validované na včasnú detekciu rakoviny pankreasu. Medzi kľúčové biomarkery v tejto oblasti boli zaradené:

- THBS-2 (THromBoSpondin-2; Trombospondín 2),
- TFPI (plasma Tissue Factor Pathway Inhibitor; Inhibítor dráhy plazmatického tkanivového faktora),
- TNC-FNIII-C (TeNasCin C; Tenascín C),
- TIMP1 (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase 1; Tkanivový inhibítor metaloproteináz I),
- LGR1 (Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 1),
- MUC5AC (MUCin-5AC; Mucín-5AC),
- exozómová DNA a RNA,
- niektoré miRNA [7].

CIEĽ

Cieľom predkladanej práce bola exploračná databázová analýza s cieľom identifikácie kandidátnych markerov pre ďalší experimentálny výskum.

SÚBOR

Do analýzy boli zahrnuté údaje o génovej expresii získané z verejne dostupných genomických a transkriptomických databáz. Hodnotené boli vzorky nádorového tkaniva pacientov s PDAC a párové alebo nepárové kontrolné vzorky zdravého pankreatického tkaniva. Dáta pochádzali z projektov The Cancer Genome Atlas (TCGA) a Genotype-Tissue Expression (GTEx), ktoré poskytujú štandardizované údaje o génovej expresii v širokom spektre nádorových aj nenádorových tkanív. Do analýzy neboli zahrnuté žiadne individuálne klinické ani identifikovateľné údaje o pacientoch, keďže práca využívala výhradne anonymizované verejne dostupné databázové zdroje.

METODIKA

Analýza génovej expresie bola realizovaná prostredníctvom webovej platformy GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis), ktorá integruje dáta z databáz TCGA a GTEx a umožňuje porovnanie expresie génov medzi nádorovými a zdravými tkanivami. Expresia génov bola vyjadrená ako TPM (Transcripts Per Million) a pre grafické znázornenie a štatistické porovnania bola použitá $\log_2$ (TPM+1) transformácia.

V úvodnej fáze analýzy boli identifikované gény s rozdielnou expresiou medzi nádorovým tkanivom PDAC a zdravým pankreatickým tkanivom. Na základe hodnoty $\log_2$ násobnej zmeny expresie a adjustovanej p-hodnoty (adj. p) bol zostavený zoznam desiatich génov s najvýraznejšou diferenciálnou expresiou. Z tejto skupiny bola pre ďalšiu analýzu vybraná matrixová metaloproteináza *MMP-11*, a to vzhľadom na jej biologickú relevanciu a predchádzajúce poznatky o úlohe metaloproteináz v progresii PDAC. Na zvýšenie špecificity analýzy bola následne hodnotená aj expresia *MMP-7*.

Porovnanie expresie *MMP-11* a *MMP-7* medzi nádorovými a zdravými tkanivami bolo realizované pomocou štandardných štatistických testov implementovaných v platforme GEPIA, pričom za štatisticky signifikantné boli považované rozdiely

s hodnotou $p < 0,01$. Výsledky boli znázornené formou stĺpcových grafov, box-plotov a mapy tela zobrazujúcej medián expresie v jednotlivých orgánoch.

Vzťah expresie sledovaných génov k celkovému prežívaniu pacientov s PDAC bol analyzovaný pomocou Kaplanovej–Meierovej metódy. Ako cut-off hodnota pre rozdelenie pacientov do skupín s vysokou a nízkou expresiou bol použitý medián expresie daného génu. Štatistická významnosť rozdielov v prežívaní bola hodnotená pomocou log-rank testu.

Korelácia expresie *MMP-11* a *MMP-7* bola analyzovaná pomocou Pearsonovho korelačného testu, pričom korelácie s hodnotou $p < 0,05$ boli považované za štatisticky signifikantné.

VÝSLEDKY

V databáze boli vyhľadané gény, ktoré sa u pacientov s PDAC vyznačujú zvýšenou alebo naopak zníženou expresiou v porovnaní s expresiou v zdravom tkanive. Tieto gény sú znázornené pomocou ich chromozómovej lokalizácie (Obr. 1).

Zo všetkých rozdielne exprimovaných génov bolo vyselektovaných 10 najviac diferencovaných, teda takých, u ktorých je najvýznamnejší rozdiel medzi ich expresiou v nádorovom a zdravom tkanive v prípade PDAC (Tab. 1).

Nakoľko bol na worshope Data Jamboree on Biomarkers v zozname navrhovaných biomarkerov pre PDAC aj inhibítor metaloproteináz *TIMP1*, zo zoznamu 10 najviac diferencovaných génov v prípade PDAC sme sa rozhodli bližšie zamerať na *MMP-11*.

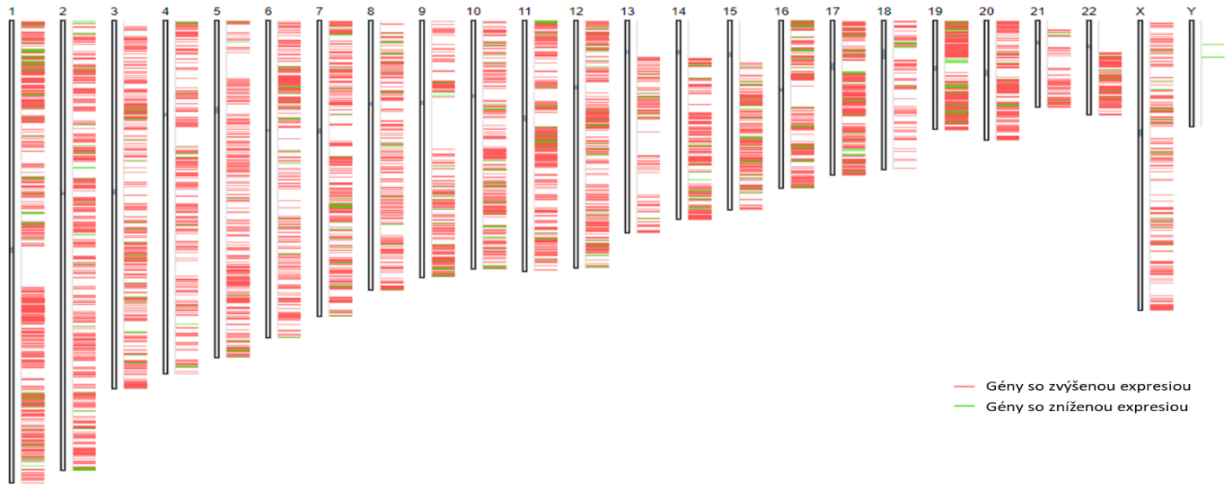
Expresia *MMP-11* je podľa údajov databázy Gepia významne zvýšená vo vzorkách pacientov s nádorových ochorením pažeráka, pľúc, žlčníka, tenkého čreva, či močového mechúra, štatisticky najvýznamnejšie rozdiely však vidíme pri porovnaní expresie *MMP-11* v nádoroch prsníka a najmä nádoroch pankreasu v porovnaní s expresiou v zdravom tkanive (Obr. 2).

Na zobrazenie rozdielov v expresii *MMP-11* pri ďalších typoch nádorov sme zvolili zobrazenie pomocou stĺpcového grafu (Obr. 3).

Využitím $\log_2$ (TPM + 1) škály a spojením údajov z TCGA a GETx sme získali graf, ktorý ukazuje, že expresia *MMP-11* u pacientov s PDAC je štatisticky signifikantne zvýšená ($p < 0,01$) v porovnaní s expresiou v zdravých tkanivách (Obr. 4A).

Na základe testu pre celkové prežívanie s použitím mediánu TPM ako cut-off hodnoty sme získali graf, vďaka ktorému vieme štatisticky signifikantne ($p = 0,042$) odlíšiť prežívajúcich a zomrelých pacientov využitím expresie *MMP-11* (Obr. 5A).

Na dosiahnutie spoľahlivejších a špecifickejších výsledkov by bolo v klinickej praxi vhodné používať kombinácie markerov. Zo všetkých enzýmov skupiny MMP sme k *MMP-11* navrhli *MMP-7*, ktorá, rovnako ako *MMP-11*, vykazuje výrazné rozdiely v expresii medzi pacientami s PDAC a zdravými kontrolami v porovnaní s ostatnými MMP. Expresie *MMP-11* a *MMP-7* v PDAC nádorovom tkanive spolu navyše podľa GTEx databázy a Pearsonovho testu signifikantne korelujú ($p = 0,0034$; Obr. 6). Pri výbere dát z génovej databázy Gepia sme postupovali rovnako ako v prípade *MMP-11*, a teda najprv sme na mape ľudského tela zobrazili medián expresie *MMP-7* v nádorovom a zdravom tkanive, pričom sme vyznačili tie orgány, kde je rozdiel v expresii najvýraznejší (Obr. 7).

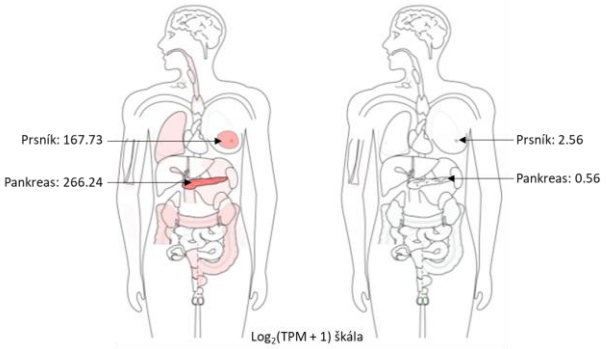


Obrázok 1 Chromozómová lokalizácia rozdielne exprimovaných génov v prípade PDAC

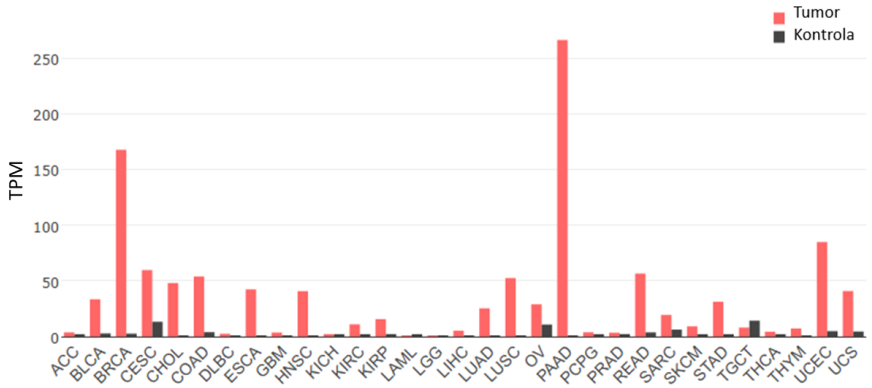
Tabuľka 1 Top 10 diferenciálnych génov v prípade PDAC

Gén	Medián (Tumor)	Medián (Kontrola)	log_2 (násobná zmena)	Upravená p hodnota
RP11-40C6,2	611,453	0,000	9,258	$1,14 \times 10^{-135}$
S100P	525,737	0,280	8,685	$3,39 \times 10^{-67}$
TFF1	481,702	0,290	8,548	$1,01 \times 10^{-52}$
CTSE	321,393	0,600	7,655	$6,63 \times 10^{-66}$
CEACAM6	518,140	1,590	7,647	$4,58 \times 10^{-72}$
IGHG1	886,329	3,900	7,501	$5,21 \times 10^{-56}$
KRT17	295,824	0,670	7,474	$3,53 \times 10^{-68}$
MMP11	**266,242**	**0,560**	**7,420**	$2,72 \times 10^{-82}$
MSLN	189,755	0,120	7,412	$1,76 \times 10^{-69}$
C19orf33	483,240	1,900	7,383	$1,45 \times 10^{-81}$

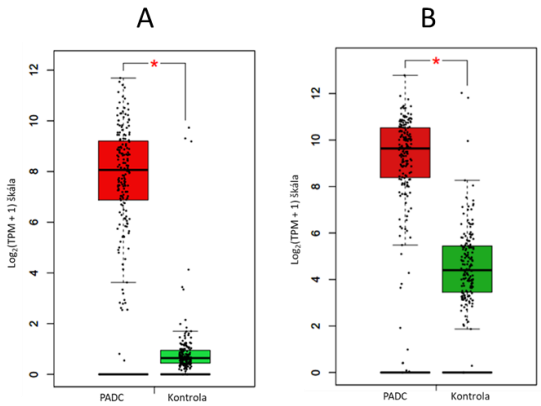
Legenda: RP11-40C6.2 – dlhá nekódujúca RNA bez oficiálneho názvu, *S100P*- člen rodiny S100 kalcium viažucich proteínov bez oficiálneho názvu, *TFF1*- Trefoil factor 1, *CTSE*- Cathepsin E, *CEACAM6*- Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6, *IGHG1*- Immunoglobulin heavy constant gamma 1, *KRT17*- Keratin 17, *MMP11*- Matrix metalloproteinase 11, *MSLN*- Mesothelin, *C19orf33*- oficiálne označený ako *chromosome 19 open reading frame 33*



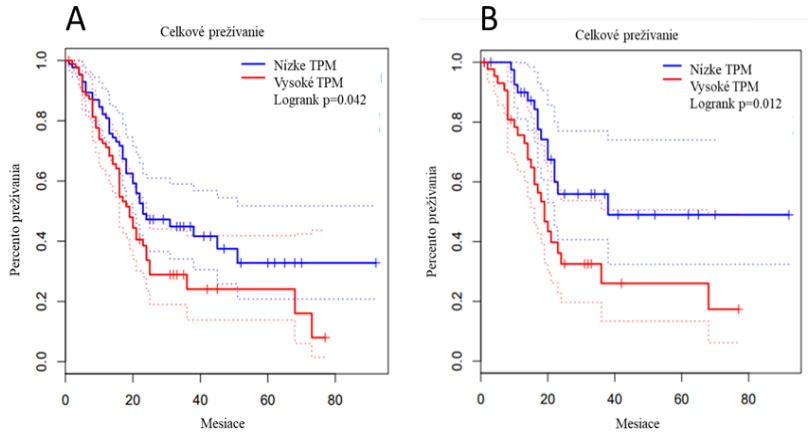
Obrázok 2 Medián expresie MMP-11 v nádorových (vľavo) a zdravých (vpravo) vzorkách znázornený na mape tela (Orgány s najvyššou hodnotou použitím log_2 (TPM + 1) škály; TPM: Transcript Per Milion; modifikované podľa www.gepia.cancer-pku.cn)



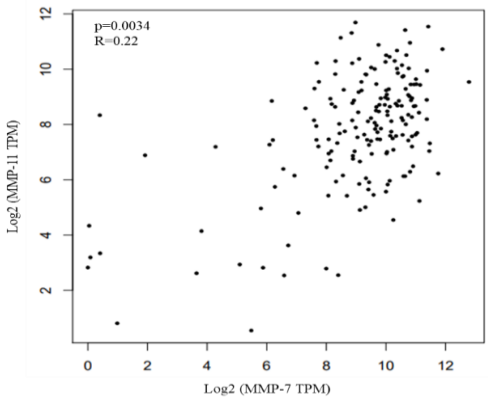
Obrázok 3 Profil expresie MMP-11 vo všetkých vzorkách nádorov a párových kontrolných vzorkách. *Legenda:* Výška stĺpca predstavuje medián expresie; TPM: Transcript Per Milion, ACC- Adrenocortical carcinoma, BLCA- Bladder urothelial carcinoma, BRCA- Breast invasive carcinoma, CESC- Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CHOL- Cholangio carcinoma, COAD- Colon adenocarcinoma, DLBC- Lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma, ESCA- Esophageal carcinoma, GBM- Glioblastoma multiforme, HNSC- Head and neck squamous cell carcinoma, KICH- Kidney chromophobe, KIRC- Kidney renal clear cell carcinoma, KIRP- Kidney renal papillary cell carcinoma, LAML- Acute Myeloid leukemia, LGG- Brain lower grade glioma, LIHC- Liver hepatocellular carcinoma, LUAD- Lung adenocarcinoma, LUSC- Lung squamos cell carcinoma, MESO- Mesothelioma, OV- Ovarian serous cystadenocarcinoma, PAAD- pancreatic adenocarcinoma, PCPG- Pheochromocytoma and paraganglioma, PRAD- Prostate adenocarcinoma, READ- Rectum adenocarcinoma, SARC- Sarcoma, SKCM- Skin cutaneous melanoma, STAD- Stomach adenocarcinoma, TGCT- Testicular germ cell tumors, THCA- Thyroid carcinoma, THYM- Thymoma, UCES- Uterine corpus endometrial carcinoma, UCS- Uterine carcinosarcoma



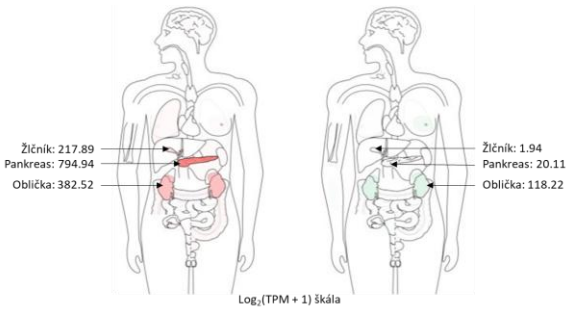
Obrázok 4 Expresia MMP-11 (A) a MMP-7 (B) v tkanive pacientov s PDAC v porovnaní s expresiou v zdravom tkanive ($p < 0,01$)



Obrázok 5 Celkové prežívanie PDAC pacientov na základe expresie MMP-11 (A) a MMP-7 (B) v tkanive



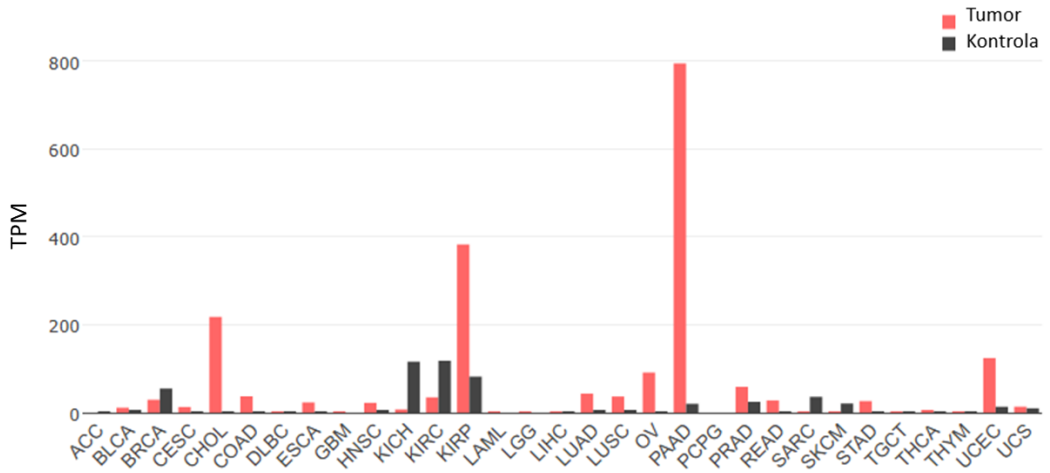
Obrázok 6 Korelácia expresie MMP-7 a MMP-9 s využitím $\log_2$ TPM a Pearsonovho testu ($p = 0,0034$)



Obrázok 7 Medián expresie MMP-7 v nádorových (vľavo) a zdravých (vpravo) vzorkách znázornený na mape tela (Orgány s najvyššou hodnotou použitím $\log_2$ (TPM + 1) škály; modifikované podľa www.gepia.cancer-pku.cn)

Stĺpcovým grafom sme zobrazili rozdiely v expresii *MMP-7* pri ďalších typoch nádorov (Obr. 8). Pokračovali sme využitím $\log_2$ (TPM+1) škály a spojením údajov z databáz TCGA a GETx získali graf, ktorý ukazuje, že expresia *MMP-7* u pacientov s PDAC je štatisticky signifikantne zvýšená ($p < 0,01$) v porovnaní s expresiou v zdravých tkanivách (Obr. 4B).

Na záver sme na základe testu pre celkové prežívanie získali graf, vďaka ktorému vieme štatisticky



Obrázok 8 Profil expresie *MMP-7* vo všetkých vzorkách nádorov a párových kontrolných vzorkách. *Legenda:* Výška stĺpca predstavuje medián expresie; TPM: Transcript Per Milion; ACC- Adrenocortical carcinoma, BLCA- Bladder urothelial carcinoma, BRCA- Breast invasive carcinoma, CESC- Cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma, CHOL- Cholangio carcinoma, COAD- Colon adenocarcinoma, DLBC- Lymphoid neoplasm diffuse large B-cell lymphoma, ESCA- Esophageal carcinoma, GBM- Glioblastoma multiforme, HNSC- Head and neck squamous cell carcinoma, KICH- Kidney chromophobe, KIRC- Kidney renal clear cell carcinoma, KIRP- Kidney renal papillary cell carcinoma, LAML- Acute Myeloid leukemia, LGG- Brain lower grade glioma, LIHC- Liver hepatocellular carcinoma, LUAD- Lung adenocarcinoma, LUSC- Lung squamos cell carcinoma, MESO- Mesothelioma, OV- Ovarian serous cystadenocarcinoma, PAAD- pancreatic adenocarcinoma, PCPG- Pheochromocytoma and paraganglioma, PRAD- Prostate adenocarcinoma, READ- Rectum adenocarcinoma, SARC- Sarcoma, SKCM- Skin cutaneous melanoma, STAD- Stomach adenocarcinoma, TGCT- Testicular germ cell tumors, THCA- Thyroid carcinoma, THYM- Thymoma, UCES- Uterine corpus endometrial carcinoma, UCS- Uterine carcinosarcoma

signifikantne (p = 0,012) odlíšiť prežívajúcich a zomrelých pacientov využitím expresie *MMP-7* v tkanive (Obr.5B).

DISKUSIA

PDAC je momentálne treťou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu, avšak ročne úmrtnosť stúpa približne o 1 % a predpokladá sa, že do roku 2030 sa PDAC posunie na druhé miesto v tomto rebríčku. Vzhľadom na nejednoznačnosť príznakov, ktoré pacienti s karcinómom pankreasu vykazujú, a nízku incidenciu tohto ochorenia neexistujú štandardné všeobecne uznávané postupy skríningu alebo včasnej detekcie sporadicky vzniknutého PDAC [8]. Cieľom výskumných tímov na celom svete v najbližších rokoch je identifikovať vhodné diagnostické markery alebo ich kombinácie, ktoré by umožnili skoršiu detekciu ochorenia a potenciálne prispeli k zlepšeniu prognózy a kvality života pacientov.

Z literatúry je už niekoľko rokov známe, že MMP degradáciu proteínov ECM spôsobujú rozpad fyzických bariér a prispievajú tak k tvorbe metastáz. Podľa aktuálnych štúdií je však známe, že MMP hrajú dôležité úlohy vo viacerých krokoch iniciácie a progresie nádoru, pričom ovplyvňujú mnohopočetné biologické funkcie, vrátane modifikácie signálnych dráh [9]. Podľa výsledkov štúdie Ge a kol. [10] vyvoláva zvýšená sekrécia MMP-11 skorú inváziu nádorových buniek. Navyše, Zhang a kol. [11] uvádzajú, že expresia *MMP-11* v krvnom sére vykazuje vysoký diagnostický potenciál pre PDAC, čo naznačuje možnosť jej budúceho klinického využitia.

Výrazný počet štúdií porovnáva tiež expresiu *MMP-7* u pacientov s PDAC s pacientami s pankreatitídou a/alebo so zdravými kontrolami. Tieto štúdie preukázali, že hladiny MMP-7 sú u pacientov s PDAC signifikantne zvýšené a korelujú s metastázami a/alebo prežívaním pacientov [12-15]. Z hľadiska patogenézy PDAC je však významné, že predklinické experimenty poukazujú na úzke spojenie *MMP-7* s acinárno-dukálnou metapláziou a že strata acinárnych buniek závislá od ligácie pankreatických vývodov, aktivácia kaspázy-3 a následná metaplázia je u myší s deficitom MMP-7 výrazne znížená [16].

Výsledky získané z databázy GEPIA poukazujú na signifikantne vyššiu expresiu *MMP-11* a *MMP-7* v nádorovom tkanive pacientov s PDAC v porovnaní so zdravými kontrolnými tkanivami a tieto rozdiely sú najvýraznejšie práve pri pacientoch s PDAC. Tieto zistenia predstavujú východisko pre ďalší výskum v tejto oblasti, keďže môžu prispieť

k identifikácii markerov potenciálne využiteľných na selekciu rizikových pacientov. Analýza celkového prežívania naznačila, že vyššia expresia *MMP-11* a *MMP-7* je asociovaná so signifikantne kratšou dobou prežívania pacientov, čo by mohlo byť využité pri sledovaní úspešnosti liečby.

Limitáciou tejto práce je jej *in silico* charakter, keďže analýza bola založená výlučne na verejne dostupných databázových údajoch bez experimentálnej alebo klinickej validácie. Z tohto dôvodu je potrebné interpretovať výsledky ako exploračné a hypotézotvorné. Na potvrdenie diagnostického a prognostického významu sledovaných markerov sú nevyhnutné ďalšie štúdie zahŕňajúce analýzu biologických vzoriek pacientov a ich koreláciu s klinickými parametrami.

ZÁVER

Výsledky tejto práce poukazujú na signifikantne zvýšenú expresiu matrixových metaloproteináz *MMP-11* a *MMP-7* v nádorovom tkanive pacientov s duktálnym adenokarcinómom pankreasu v porovnaní so zdravým pankreatickým tkanivom. Zároveň bola vyššia expresia oboch markerov asociovaná s kratším celkovým prežívaním pacientov, čo naznačuje ich potenciálny prognostický význam.

Na základe bioinformatickej analýzy verejne dostupných databázových údajov možno *MMP-11* a *MMP-7* považovať za perspektívne kandidátne markery pre ďalší výskum v oblasti diagnostiky a stratifikácie pacientov s PDAC. Kombinácia viacerých markerov, ako je *MMP-11* a *MMP-7*, by v budúcnosti mohla prispieť k zvýšeniu špecificity a spoľahlivosti diagnostických prístupov.

Limitáciou tejto štúdie je jej *in silico* charakter, keďže analýza bola založená výlučne na dátach z verejne dostupných databáz bez experimentálnej alebo klinickej validácie. Z tohto dôvodu je potrebné vnímať prezentované výsledky ako exploračné a hypotézotvorné. Na potvrdenie diagnostického a prognostického významu sledovaných markerov sú nevyhnutné ďalšie štúdie zahŕňajúce analýzu biologických vzoriek pacientov, ideálne s využitím neinvazívneho odberu biologického materiálu.

Poďakovanie

Tento príspevok vznikol s grantovou podporou 010PU-4/2024: Implementácia nových zobrazovacích a simulačných technológií vo vzdelávaní v študijných programoch urgentná zdravotná starostlivosť a rádiologická technika, zameraných na potreby klinickej praxe a Grantovou agentúrou Prešovskej univerzity v Prešove (GaPU), projekt č. 11/2026: Pilotná štúdia využitia jednoduchých ML modelov na predikciu progresie GIT nádorov na základe biomarkerových dát.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

[1] DAAMEN L.A., MOLENAAR I.Q., GROOT V.P. Recent Advances and Future Challenges in Pancreatic Cancer Care: Early Detection, Liquid Biopsies, Precision Medicine and Artificial Intelligence. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12 (23): 7485.

[2] SØREIDE K., ISMAIL W., ROALS.Ø. M. et al.. Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: Clinical Premonitions, Timely Precursor Detection and Increased Curative-Intent Surgery. *Cancer Control*. 2023; 30: 1526-2359.

[3] KRŠKA Z. Chirurgie karcinomu pankreatu. *Pancreatic Cancer News*. 2017; 4 (1): [15.01.2026]. ISSN 2336-4025.

[4] LEE J., LEE J., KIM J.H. Identification of Matrix Metalloproteinase 11 as a Prognostic Biomarker in Pancreatic Cancer. *Anticancer Research*. 2019; 39 (11): 5963-5971.

[5] SLAPAK E.J., DUITMAN J., TEKIN C. et al.. Matrix Metalloproteases in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Key Drivers of Disease Progression? *Biology*. 2020; 9 (4): 80.

[6] SAMPAIO MOURA N., SCHLEDWITZ A., ALIZADEH M. et al. Matrix metalloproteinases as biomarkers and therapeutic targets in colitis-associated cancer. *Frontiers in Oncology*. 2024; 13: 1325095.

[7] YOUNG M.R., WAGNER P.D., GHOSH S. et al.. Validation of Biomarkers for Early Detection of Pancreatic Cancer: Summary of The Alliance of Pancreatic Cancer Consortia for Biomarkers for Early Detection Workshop. *Pancreas*. 2018; 47 (2): 135–141.

[8] MUKUND A., AFRIDI M.A., KAROLAK A. et al.. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC): A Review of Recent Advancements Enabled by Artificial Intelligence. *Cancers*. 2024; 16 (12): 2240.

[9] PEZESHKIAN Z., NOBILI S., PEYRAVIAN N. et al.. Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Precancerous Conditions and in Colorectal Cancer. *Cancers*. 2021; 13 (24): 6226.

[10] GE F., ZENG C., WANG J. et al. Cancer-associated fibroblasts drive early pancreatic cancer cell invasion via the SOX4/MMP11 signalling axis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2024; 1870 (1): 166852.

[11] ZHANG X., LU J., ZHOU L. et al. Matrix Metalloproteinase 11 as a Novel Tumor Promoter and Diagnostic and Prognostic Biomarker for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2020; 49 (6): 812-821.

[12] YUAN P., HE X.H., RONG Y.F. et al. KRAS/NF-κB/YY1/miR-489 Signaling Axis Controls Pancreatic Cancer Metastasis. *Cancer Research*. 2017; 77 (1): 100-111.

[13] BANAEI N., FOLEY A., HOUGHTON J.M. et al.. Multiplex detection of pancreatic cancer biomarkers using a SERS-based immunoassay. *Nanotechnology*. 2017; 28 (45): 455101.

[14] RESOVI A., BANI M.R., PORCU L. et al. Soluble stroma-related biomarkers of pancreatic cancer. *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10 (8): EMMM201708741.

[15] YANG J., CONG X., REN M. Circular RNA hsa_circRNA_0007334 is Predicted to Promote MMP7 and COL1A1 Expression by Functioning as a miRNA Sponge in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Oncology.* 2019; 2019:7630894.

[16] CRAWFORD H.C., SCOGGINS C.R., WASHINGTON M.K. et al. Matrix metalloproteinase-7 is expressed by pancreatic cancer precursors and regulates acinar-to-ductal metaplasia in exocrine pancreas. *Journal of Clinical Investigation*. 2002; 109 (11): 1437-1444.