

Abstrakt

Aplikace cytotoxické chemoterapie nadále představuje základní strategii v léčbě pokročilých stádiích kolorektálního karcinomu. Přirozená či získaná rezistence nádoru představuje častou komplikaci chemoterapie nebo vede dokonce k jejímu selhání. Ukazuje se, že úlohu v terapeutické rezistenci nádorů sehrávají kromě jiného i dráhy zodpovědné za opravu poškozené DNA. Pozorování u řady nádorů odhalily vysokou frekvenci deregulované exprese u mnoha genů, které kódují DNA reparační proteiny. Příkladem takového proteinu u kolorektálního karcinomu je MRE11, senzorický protein dvouřetězcových zlomů DNA.

Na Oddělení molekulární biologie nádorů (ÚEM AV ČR, v. v. i.) byla roku 2016 publikována studie, která pojednává o vztahu genetických polymorfismů v místech vazby microRNA na mRNA reparačních proteinů, mezi nimi i MRE11, klinickým výstupem a úspěšností chemoterapie. Na základě těchto výsledků byla vypracována hypotéza, že konkrétně definované microRNA, které budou asociovat s mRNA reparačních proteinů, umožní nejen ovlivnit přežívání kolorektálních nádorových buněk, ale i citlivost vůči aplikované chemoterapii.

V praktické části předložené práce jsme pomocí *in silico* analýzy identifikovali miR-140 jako potencionální regulátor proteinu MRE11. Následně byl v *in vitro* funkčních analýzách testovaný vliv miR-140 na chování chemosenzitivních a chemorezistentních kolorektálních nádorových linií ve spojitosti s aplikací standardně používaného chemoterapeutika oxaliplatiny. Dosáhnutá pozorování byla následně validována na vzorcích získaných od 33 pacientů s kolorektálním karcinomem.

Získané výsledky naznačují možnou asociaci mezi hladinou testované miR-140, aktivitou proteinu MRE11 a chováním buněčných linií po aplikaci oxaliplatiny. Experimentální zvýšení hladiny miR-140 vedlo v kolorektálních nádorových buňkách ke snížené proliferaci, zvýšené cytotoxicitě a zároveň byl u chemosenzitivních prokázán vliv zvýšené miR-140 na pokles hladiny proteinu MRE11. Stejný výsledek se nakonec podařilo prokázat i při testování na patientských vzorcích.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, oxaliplatina, terapeutická rezistence, poškození DNA a reparační dráhy, Mre11, nekódující krátké RNA, miR-140