

## Souhr

### *Úvod*

Karcinom močového měchýře je druhou nejčastější malignitou postihující močové cesty. Karcinom močového měchýře lze rozdělit na dvě základní kategorie. Až 75 % pacientů je postiženo neinvazivní formou (non muscle invasive bladder cancer – NMIBC) postihující pouze sliznici a podslizniční tkáň. Carcinoma in situ (CIS) je velmi specifickou podskupinou NMIBC, jedná se o nepapilární plochou nádorovou lézi, která je snadno přehlednutelná při cystoskopickém vyšetření. CIS je vždy high grade tumor. Až u 54 % pacientů s CIS, pokud nejsou adekvátně léčeni, přechází nádor do invazivní nebo metastatické formy. Druhou skupinou jsou pacienti s invazivním karcinomem močového měchýře (muscle invasive bladder cancer – MIBC). U této skupiny pacientů je výrazně horší prognóza spojená s vyšší nádorově specifickou mortalitou v porovnání s první skupinou. Pacienti s NMIBC jsou indikováni k transuretrální resekci tumoru (TUR), a to samostatně nebo v návaznosti na adjuvatní léčbu. Ta spočívá v intravezikální chemoterapii či Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intravezikální imunoterapii. BCG je oslabené mykobakterium původně vyvinuté jako vakcinace proti tuberkulóze. Při intravezikální aplikaci této vakcíny byl prokázán protinádorový efekt se signifikantním snížením pravděpodobnosti progresu onemocnění u pacientů s NMIBC high grade tumory a CIS. Základem léčby MIBC je radikální cystektomie, tedy rozsáhlý chirurgický výkon, výrazně mutilující pacienty s výrazným dopadem na kvalitu jejich života. Nutnou součástí výkonu je zajištění derivace moče. Naše výzkumná aktivita je dominatně zaměřena na pacienty s NMIBC high grade tumory a CIS. U této hraniční skupiny pacientů mezi NMIBC a MIBC je možno volit konzervativní či radikální léčebný přístup. Konzervativní léčba spočívá v kompletní endoresekcii tumoru a adjuvatní intravezikální BCG imunoterapii. Radikální léčba tkví v radikální cystektomii. V současnosti neexistuje biochemický marker, který by pomohl rozhodnout mezi těmito léčebnými možnostmi. Na jedné straně je obava ze selhání konzervativní terapie, na druhé straně pak neadekvátní mutilace pacienta spojená s radikální cystektomií. Etiologie vzniku karcinomu močového měchýře je multifaktoriální, spočívá v kombinaci vlivů zevního prostředí, genetických a epigenetických faktorů. Naš výzkum je zaměřen na změny metylací v nádorové tkáni karcinomu močového měchýře, jako nejvíce známou epigenetickou alteraci. Hypermetylace nemetylovaných cytosine-phosphate-guanine (CpG) ostrůvků promotorových oblastí tumor supresorových genů je jedním z nově popsaných mechanismů karcinogeneze.

### *Cíl*

Genetické a epigenetické změny hrají důležitou roli v procesu patogeneze uroteliálního karcinomu. Hlubší porozumění těchto procesů může zlepšit diagnostiku a léčbu této zákeřné choroby. Cílem toho výzkumu je popsání metylačních změn v nádorové tkáni typických pro karcinom močového měchýře pomocí metylační analýzy vybraných tumor supresorových genů. Následně pak tyto znalosti využít v odhadu úspěšnosti BCG instilační terapie u pacientů s NMIBC high grade tumorem a CIS. Pro tento účel byl využit soubor pacientů, kteří v minulosti absolvovali BCG instilační terapii na našem pracovišti.

### *Metoda*

Retrospektivně jsme zhodnotili data 82 pacientů s NMIBC high tumor a CIS, kteří absolvovali instilační BCG terapii. U pacientů, kteří splnili vstupní kritéria byla provedena metylační analýza nádorové tkáně uložené v archívu patologického ústavu. Pro samotnou analýzu metylačních změn vybraných tumor supresorových genů byla použita metoda MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, sety ME001 a ME004). Kontrolní skupinou byly tkáň zdravého urotelu 13 pacientů. Odhalené metylační změny byly následně využity k porovnání skupin pacientů dle úspěchu či selhání BCG léčby.

### *Výsledky*

U high grade NMIBC a CIS jsme nově identifikovali metylace genů MUS81a, NTRK1 a PCCA. Změny metylací genů CDKN2B ( $p=0,00312^{**}$ ) a MUS81a ( $p=0,0191^{*}$ ) jsou spojeny s klinickou odpovědí na podávání BCG vakcíny. Nepřítomnost metylací genů CDKN2B a MUS81a je spojena se selháním BCG léčby.

### *Závěr*

Výsledky našeho výzkumu potvrzují významnost epigenetických změn v procesu karcinogeneze uroteliálního karcinomu. Změny metylací vybraných tumor supresorových genů (TSGs) mají potenciál v předurčení léčebné odpovědi BCG vakcíny v léčbě high grade NMIBC a CIS. Tumor supresorové geny jako CDKN2b, MUS81a se zdají velmi slibné pro další výzkum.