

Zkoumání získané chemorezistence pomocí profilování genů zahrnutých do opravy DNA u pacientů s rakovinou tlustého střeva

NV17-30920A

Řešitel: Ing. Veronika Vymetálková, Ph.D.

Příjemce: Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.

Spolupříjemce: Fakultní Thomayerova nemocnice

Spolupracovníci: Mgr. Klára Červená; Mgr. Soňa Vodenková, Ph.D.; MUDr. Miroslav Levý, Ph.D., MBA; doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Cílem výzkumu byla identifikace markerů ve volné cirkulující DNA (cfDNA) a cirkulující mikroRNA (miRNA), jež mohou souviset s rezistencí vůči běžně používaným chemoterapeutikům. Identifikace těchto markerů by mohla umožnit personalizaci léčby a zvýší její úspěšnost. Dosud nebyl nalezen žádný objektivní biomarker, dle kterého lze pacienty rozlišit na ty, kteří z chemoterapie mají prospěch, a na ty, kteří z léčby neprofitují.

Jednou z příčin relapsu kolorektálního karcinomu (KRK) je vývoj chemorezistence v průběhu léčby. Její překonání má dopad na zlepšení účinnosti chemoterapie a zvrácení nepříznivé prognózy onkologických pacientů.

V projektu byla pozornost cílena na 2 skupiny pacientů, tzv. „dobré respondery“ (s odpovědí na chemoterapii, bez relapsů/reziduálního karcinomu) a „nereagující/ špatně reagující pacienty“ (se získanou chemorezistencí či se stále se rozvíjející toxicitou). Prospektivně byla analyzována cfDNA z opakovaných odběrů krevní plazmy (před a po operaci nádoru) a na základě získaných dat hodnocena možnost předpovědi terapeutické odpovědi.

Rok od operace měl pacient nereagující na léčbu prokazatelně patogenní mutaci genu APC v cfDNA. Tato konkrétní mutace nebyla u stejného pacienta nalezena v době diagnózy ani v nádorové DNA, ani v cfDNA. Výskyt mutace v APC genu by mohl být signálem změny predikující špatnou reakci na terapii. Další chemorezistentním pacient vykazoval patogenní mutaci genu TP53 ve všech vzorcích cfDNA v nádorové DNA. To by mohl být další příklad poukazující na špatnou odezvu na terapii v důsledku přetrvávání nefunkčního genu TP53 odvozeného z nádoru.

Pozornost byla dále zaměřena na cirkulující miRNA v plazmě a extracelulárních vezikulech (EV) u pacientů s opakovanými odběry plazmy v době diagnózy a po ukončení léčby. Identifikovány byly dvě miRNA (miR-122-5p a 142-5p), které byly asociovány s reakcí na léčbu. Rok po stanovení diagnózy byly expresní profily miRNA významně modifikovány u pacientů reagujících na léčbu a nelišily se od hladin naměřených u zdravých jedinců. Naopak pacienti, kteří nereagovali na terapii, byli nadále charakterizováni sníženou expresní hladinou i rok od diagnózy.

Výsledky projektu poukazují na fakt, že cirkulující cfDNA a miRNA mají potenciál biomarkerů určených pro skrínink nádorových onemocnění a včasnou detekci špatné odpovědi na léčbu, jakož i pro hodnocení klinických výsledků pacientů a účinnost léčebného plánu.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2021