

Abstrakt

Úvod: V posledních letech bylo dosaženo významného pokroku v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) díky nástupu cílené léčby. Bevacizumab je monoklonální protilátka (mAb) proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF) a cetuximab a panitumumab jsou monoklonální protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). MicroRNA (miR) jsou jednovláknové řetězce nekódující RNA o délce 18-25 nukleotidů, které se podílejí na regulaci genové exprese a tím významně ovlivňují biologické chování nádorových buněk. Dysregulace na úrovni miR jsou považovány za slibné kandidáty na prognostické a prediktivní biomarkery.

Cíle: Cílem práce rozdělené na dvě části bylo zhodnocení asociace dysregulací vybraných miR v nádoru s efektem cílené léčby u pacientů s mCRC.

Metody: Do první studie bylo zařazeno 63 pacientů s mCRC léčených chemoterapií a bevacizumabem. Do druhé studie bylo zařazeno 46 pacientů s mCRC léčených kombinací chemoterapie s cetuximabem nebo panitumumabem. Hodnocení léčebného efektu zahrnovalo: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), míru dosažení objektivní léčebné odpovědi (ORR) a míru dosažení kontroly onemocnění (DCR). K analýze byly využity vzorky zamražené nádorové a přilehlé nenádorové tkáně získané během operace primárního nádoru. Stanovení miR bylo provedeno pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR).

Výsledky: V první studii jsme zaznamenali down-regulaci miR-126-3p ($p < 0,0001$), miR-126-5p ($p < 0,0001$) a miR-664-3p ($p = 0,0132$) v nádorové tkáni. PFS i OS byly signifikantně kratší u pacientů s down-regulací miR-126-3p v nádoru ($p = 0,0064$ a $p = 0,0027$) při léčbě bevacizumabem. Ve druhé studii jsme v nádorové tkáni zaznamenali down-regulaci miR125b ($p = 0,023$) a let-7c ($p = 0,004$) a up-regulaci miR17 ($p < 0,001$). Zaznamenali jsme signifikantně nižší ORR a DCR u pacientů s down-regulací miR-125b v nádoru ($p = 0,0005$ a $p = 0,0383$), po optimalizaci prahu stratifikace byla zjištěna asociace s kratším PFS a OS ($p = 0,055$ a $p = 0,006$) při léčbě anti-EGFR cílenou terapií. Dále zde byla zjištěna signifikantní asociace down-regulace let-7c s nižší DCR ($p = 0,0255$).

Závěr: Down-regulace miR-126-3p v nádorové tkáni pacientů s mCRC koreluje s nepříznivým efektem léčby kombinací chemoterapie s bevacizumabem. Down-regulace miR-125b a let-7c v nádorové tkáni u pacientů s wtRAS mCRC koreluje s nepříznivou odpovědí na kombinaci chemoterapie a anti-EGFR cílené léčby. Tyto miR představují potenciální prediktivní biomarkery pro cílenou léčbu mCRC, jejichž význam by měl být dále zkoumán.