

VYUŽITÍ MIKRORNA V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

Ústav biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, Praha
Středoevropský technologický institut, MU, Brno

Pravděpodobně největším překvapením moderní biologie bylo zjištění, že kódující geny představují méně než 2% sekvence lidského genomu. Technologie sekvenování nové generace následně umožnila studovat také lidský transkriptom, což vedlo k neméně překvapivému poznání a to, že téměř 90% lidského genomu je aktivně přepisováno do struktury RNA. Téměř celý lidský genom tedy může být přepisován do RNA, která ovšem, na rozdíl od mediátorové RNA, není určena k translaci do struktury proteinu. Tyto RNA označujeme jako tzv. nekódující RNA a jejich buněčné funkce jsou ve skrze regulační. Zatímco mezi počtem kódujících genů a stupněm komplexity organismu není korelace, genomový obsah nekódujících RNA s komplexností organismů koreluje významně.

MikroRNA představují skupinu krátkých nekódujících RNA regulujících genovou expresi na post-transkripční úrovni. První mikroRNA byla popsána již v roce 1993 týmem Victora Ambrose, nicméně tento objev byl delší dobu přehlížen, a teprve v roce 2002 vstoupil do biomedicíny prací George Calina, který mikroRNA propojil s problematikou nádorové biologie. Od té doby bylo publikováno více než 60 tisíc prací tematicky zaměřených na mikroRNA, ze kterých přibližně polovina se věnuje jejich studiu u nádorových onemocnění. V historii molekulární biologie nenajdeme mnoho oblastí, ve kterých by došlo k tak rychlému a extenzivnímu nárůstu poznání jako tomu bylo u mikroRNA. Od publikování první studie o mikroRNA v onkologii uplynulo 15 let. Za tuto dobu byly poznatky o mikroRNA úspěšně přeneseny z laboratoří k lůžku pacienta a dnes již máme k dispozici nejen certifikovanou mikroRNA diagnostiku použitelnou v klinické praxi, ale také několik preparátů cílících mikroRNA, které jsou testovány v rámci klinických hodnocení.

Naše výzkumná skupina se věnuje tématu mikroRNA v onkologii od roku 2006 a patří tak mezi první laboratoře zaměřené výhradně na tuto problematiku. Studium mikroRNA se od počátku zabýváme jak z hlediska jejich možného využití diagnostického, tak jako možných terapeutických cílů. U řady nádorových onemocnění jsme již identifikovali nové diagnostické biomarkery, přičemž některé z nich jsou v současnosti podkladem pro vývoj certifikovaných diagnostických souprav případně prospektivního testování klinické využitelnosti v akademických klinických studiích. Vybrané mikroRNA jsme rovněž úspěšně charakterizovali jako možné terapeutické cíle pomocí detailních *in vitro* a *in vivo* analýz.

V budoucnosti lze očekávat další vývoj směrem k transferu experimentálních poznatků k lůžku pacienta. V diagnostice především na úrovni cirkulujících mikroRNA, v oblasti terapií potom ve vývoji moderních lékových nosičů zvyšujících stabilitu terapeutických mikroRNA a umožňujících jejich specifické cílení na nádorovou tkáň.

Tři nejvýznamnější publikace k tématu práce

1. **SLABÝ O**, SVOBODA M, FABIAN P, SMERDOVA T, KNOFLICKOVA D, BEDNARIKOVA M, NENUTIL R, VYZULA R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology*. 2007;72(5-6):397-402. IF=2.262
2. VYCHYTILOVA-FALTEJSKOVA P, RADOVA L, SACHLOVA M, KOSAROVA Z, SLABA K, FABIAN P, GROlich T, PROCHAZKA V, KALA Z, SVOBODA M, KISS I, VYZULA R, **SLABÝ O**. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer. *Carcinogenesis*. 2016; 37(10):941-950. IF=5.105
3. **SLABÝ O**, CALIN G (Eds.). *Non-coding RNAs in Colorectal Cancer*. Springer International Publishing, 2016. 252 s. ISBN 978-3-319-42057-8.