

MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY: NEKÓDUJÍCÍ RNA

Asi 1–2 % lidského genomu kóduje funkční proteiny, zatímco přes 90 % genů nese proteiny-nekódující informace, které se podílí na nejrozličnějších biologických pochodech a mají nezastupitelnou regulační roli v buňkách. Dle délky nukleotidů rozlišujeme jednotlivé skupiny nekódujících řetězců, hranicí mezi krátkými a dlouhými nekódujícími řetězci je 200 nukleotidů (35).

MIKRO RNA

MikroRNA (miRNA) jsou malé jednořetězcové endogenní nekódující RNA o délce 19–25 nukleotidů. Jsou to velmi důležité regulační molekuly jak u zvířat, tak u rostlin. MiRNA regulují transkripci a translaci cílových mRNA, obvykle mají na 5' konci uracil a jsou částečně komplementární k jedné nebo více molekulám mRNA (36). Fungují na post-transkripční úrovni, kdy mohou dvěma různými mechanismy přispívat k regulaci genové exprese. Cílová mRNA je následně degradována, případně je potlačena její translace a dochází tak následně ke snížení hladiny konkrétního proteinu (37). Počet miRNA kódovaných v lidském genomu se odhaduje na více než 800 (38). Předpokládá se, že miRNA ovlivňují expresi až poloviny lidských genů.

MiRNA jsou vysoce konzervované, což naznačuje, že mohou ovlivňovat základní procesy jak v průběhu vývoje, tak i v dospělém organismu. MiRNA se účastní řady buněčných procesů, kde regulují buněčnou proliferaci, diferenciaci, apoptózu a angiogenezi (36). Většina lidských miRNA je lokalizována v intronech a předpokládá se, že většina miRNA je přepisována jako autonomní transkripční jednotka. Jednotlivé miRNA mohou být rovněž sdruženy do tzv. klastrů s jinými miRNA geny (39). Více než 50 % miRNA genů je lokalizovaných v oblastech genomu, které jsou asociované s nádory, nebo v nestabilních místech, což naznačuje, že miRNA hrají u lidí důležitou roli v průběhu

kancerogeneze. Díky použití molekulárních technik zahrnujících Real-Time PCR, miRNA microarray atd., bylo zjištěno, že některé miRNA se přímo podílejí na vzniku nádorů u lidí, např. na vzniku a rozvoji nádorů plic, prsu, mozku, jater, tlustého střeva, ledvin i celé řady leukemií (40). Kromě toho mohou některé miRNA fungovat jako onkogeny nebo nádorové supresory. V důsledku toho mají potenciál sloužit jako diagnostické, prognostické a prediktivní markery a již existují práce dokumentující možnost využití jednotlivých miRNA jako terapeutických cílů při léčbě různých nádorových onemocnění (36).

miR-210 je díky své schopnosti cílit na celou řadu genů považována za klíčového hráče v patogenezi RCC, především je nutno zdůraznit její úlohu za hypoxických podmínek v celé řadě solidních nádorů. Opakovaně bylo prokázáno, že při hypoxii dochází ke zvýšené expresi miR-210, ta může ovlivnit protein ISCU (Iron-Sulfur Cluster Protein), který se účastní regulace anaerobního dýchání v solidních nádorech (40). Zvýšená exprese miR-210 byla prokázána též v buňkách karcinomu jater, plic a prostaty. Navíc se ukazuje, že exprese miR-210 je přímo pozitivně regulována faktorem HIF-1 α . MiR-210 pak snižuje hladinu enzymu GPD1L (glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like), který snižuje stabilitu HIF-1 α , tímto se uzavírá pozitivní regulační smyčka (41). V současné době je intenzivně zkoumána role miR-210 ve vztahu k prognóze onemocnění (42). Bylo prokázáno, že inaktivace miR-210 snižuje buněčnou proliferaci, invazivitu a metastazování in vitro. MiR-210 je signifikantně více exprimována u světlobuněčného karcinomu ve srovnání s ostatními histologickými podtypy RCC a že její hladina je zvýšena u tumorů s vyšším nukleárním gradem a s postižením lymfatických uzlin (42).

Členové rodiny miR-106 b (miR-106 b, miR-93 a miR-25) vykazují spíše onkogenní charakter, zvýšená hladina totiž byla detekována u řady solidních nádorů (43). Zvýšení hladiny miR-106 b je obecně spojeno s lepší prognózou u pacientů s RCC (44). Klíčem k vysvětlení tohoto paradoxu je ovlivnění signalizace TGF- β . Hladina TGF- β je totiž na počátku kancerogeneze nízká, což by mohlo znamenat, že v této fázi se chová TGF- β jako nádorový supresor.