

Abstrakt:

Změny v mitochondriální DNA (mtDNA) se v buňkách vyskytují častěji než změny v jaderné DNA (nDNA), a to v důsledku několika faktorů, jako je například těsná blízkost místa vzniku většiny reaktivních kyslíkových radikálů nebo menší repertoár opravných drah DNA. Je známo, že poškození nDNA hraje roli u kolorektálního karcinomu (CRC), ale publikací zabývajících se studiem poškození mtDNA je stále málo. Změny v počtu kopií mtDNA, možného nepřímého markeru poškození mtDNA známého jako obsah mtDNA, byly studovány u CRC, avšak studie přinesly protichůdné výsledky. Různé typy změn mtDNA, které by mohly sloužit jako potenciální biomarkery, byly pozorovány u různých typů nádorových onemocnění včetně CRC. Jejich přesná role v progresi onemocnění, určení prognózy pacientů či predikci odpovědi na léčbu však ještě nebyla odhalena.

Primární hypotézou naší studie bylo, že mitochondriální dysfunkce vznikající v důsledku změn mtDNA hrají roli v karcinogenezi tlustého střeva a konečníku, a mohly by sloužit jako potenciální biomarkery CRC. K ověření naší hypotézy jsme měřili poškození mtDNA, obsah mtDNA a expresi vybraných opravných genů DNA jak v nádoru, tak v přilehlé nenádorové tkáni. Nejprve jsme provedli Pilotní studii na 7 pacientech pomocí RNA sekvenování a qPCR. Následně byla provedena Validační studie na větší kohortě 50 pacientů pomocí qPCR.

Bylo zjištěno, že přilehlá nenádorová tkáň měla více poškozenou mtDNA ve srovnání s nádorovou tkání jak v Pilotním souboru ($10,267 \pm 0,40$ a $7,435 \pm 0,43$, v tomto pořadí, $p = 0,047$), tak v souboru Validačním ($10,549 \pm 0,97$ and $7,975 \pm 0,79$, v tomto pořadí, $p \leq 0,0001$). Většina opravných genů DNA korelujících s poškozením mtDNA byla navíc více exprimována v nádorové tkáni ($p \leq 0,0001$). Pozorovali jsme statisticky významnou souvislost mezi nízkou expresí genu BRCA1 ($p = 0,029$) v nádorech a lepším přežíváním pacientů. Obsah mtDNA se nelišil mezi nádorem a přilehlou nenádorovou tkání ani v Pilotním souboru ($6,858 \pm 1,00$ and $6,235 \pm 0,61$, v tomto pořadí, $p = 0,071$), ani ve Validačním souboru ($7,125 \pm 1,02$ and $7,072 \pm 0,62$, v tomto pořadí, v tomto pořadí, $p = 0,728$).

Celkově naše výsledky naznačují, že nádory vykazují menší poškození mtDNA než přilehlá nenádorová tkáň, přičemž upregulace reparačních genů v nádorech potenciálně přispívá k účinné opravě poškození mtDNA. Prokázali jsme, že změny mtDNA hrají roli v

karcinogenezi tlustého střeva a konečníku. K posouzení, zda jsou tyto změny příčinou nebo důsledkem CRC, je zapotřebí další výzkum.