

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-14-0318

Analýza mikroRNA a charakterizácia expresie vybraných proteínov v cirkadiánnom kontexte ako prognostický biomarker pre kolorektálny karcinóm

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Ján Sedlák, DrSc.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej onkológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej onkológie
Univerzita Komenského v Bratislave - Ústav patologickej anatómie LF UK a UN Bratislava,
Lekárska fakulta UK; Katedra živočíšnej fyziológie a etológie, Prírodovedecká fakulta UK

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

nie

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

nie

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Hasakova K, Vician M, Reis R, Zeman M, Herichova I. Sex-dependent correlation between survival and expression of genes related to the circadian oscillator in patients with colorectal cancer. *Chronobiology International*. 35(10):1423-1434, 2018.

Hasakova K, Vician M, Reis R, Zeman M, Herichova I. The expression of clock genes cry1 and cry2 in human colorectal cancer and tumor adjacent tissues correlates differently dependent on tumor location. *Neoplasma*. 65(6):986-992, 2018.

Hasáková K, Bezakova J, Vician M, Reis R, Zeman M, Herichova I. Gender-dependent expression of leading and passenger strand of miR-21 and miR-16 in human colorectal cancer and adjacent colonic tissues. *Physiological Research*. 30;66 (Supplementum 4): S575-S582, 2017.

Uplatnenie výsledkov projektu

Publikované výsledky poukazujú na významné pohlavné rozdiely v expresii hodinových génov a vybraných miRNA a tiež na dôležitosť analýzy príslušných tkanív, u ktorých miera ovplyvnenia nádorom nemusí byť zjavná na základe morfológických údajov.

Je preto potrebné zohľadňovať v trialoch na cieleňú terapiu primerané zastúpenie mužov a žien.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V nádoroch hrubého čreva bola pozorovaná prítomnosť tak CD8+ cytotoxických T-lymfocytov, CD4+ pomocných T-lymfocytov ako aj CD68+ histiocytov. Práve tumor infiltrujúce lymfocyty (TIL) a makrofágy asociované s nádorom (TAM) sú lokalizované v zápalovom infiltráte okolo nádorových ostrovčekov a taktiež v perinádorovej stróme. Dominovali najmä CD68+ bunky. Podporuje to predstavu TAM ako dominantných zápalových buniek v nádorovej stróme a súčasnú predstavu o ich úlohe ako modulátorov mikroprostredia nádoru pomocou produkcie cytokínov, chemokínov, rastových faktorov a angiogénnych faktorov. Fenotypová analýza periférnej krvi naznačuje na koreláciu percentuálneho zastúpenia aktivovaných NK buniek periférnej krvi s T stagingom (T1-T4). Genetická analýza ukázala pohlavne-závislé odlišnosti v expresii hodinových génov a vybraných miRNA v nádorovom tkanive, ktoré sa prejavilo aj v 5-ročnom prežívaní. Podobné rozdiely boli pozorované aj medzi nádorom a príľahlým zdravým tkanivom. To sa potvrdilo napríklad pre expresiu *cry2* a *per2*, ktorá bola znížená v nádorovom tkanive v porovnaní s príľahlým tkanivom. Táto zmena je od pohlavia závislá. Ak bola kohorta pacientov rozdelená na mužov a ženy, znížená expresia *cry2* a *per2* bola pozorovaná u mužov, ale nie u žien. Ženy s vysokou expresiou *cry1* a *cry2* v tumore vykazovali horšie prežívanie ako pacientky s nízkou expresiou uvedených génov a tento vzťah absentoval u mužov. Publikované výsledky poukazujú na významné pohlavné rozdiely v expresii hodinových génov a vybraných miRNA a tiež na dôležitosť analýzy príľahlých tkanív, u ktorých miera ovplyvnenia nádorom nemusí byť zjavná na základe morfológických údajov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The presence of CD8+ cytotoxic T lymphocytes, CD4+ helper T lymphocytes as well as CD68+ histiocytes was observed in human colorectal tumors. Exactly tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor-associated macrophages (TAM) are localized around inflammatory infiltrate islets near tumor cells and in adjacent peritumoral stroma, with main domination of CD68+ cells. This supports the concept TAM as principal inflammatory cells present in peritumoral stroma and their role in modulation of tumor microenvironment through production of cytokines, chemokines, growth factors, and angiogenic factors. On the other side, the presence of activated NK cells in peripheral blood correlates with T staging (T1-T4). Analysis of clock genes and selected miRNAs of colorectal tissues revealed sex-dependent differences of expression, which also manifested in 5-year survival rates for patients. Similar gender-dependent differences were observed in tumors and adjacent normal tissues. This was for example confirmed for expression of *cry2* and *per2* genes, which was decreased in tumor in comparison with adjacent nonmalignant tissue. After splitting the patient cohort according to sex, downregulated levels of *cry2* and *per2* in male patients and not in females was detected. Worse survival rate was associated with high expression of *cry1* and *cry2* in female patients, which was not observed in men. Published results indicate significant sex-dependent differences in expression of clock genes and selected miRNAs, as well as the importance of analysis of adjacent tissues in which the degree of tumor influence may not be apparent based on morphological data.