

Obsah

Autorský kolektiv	V
Předmluva	XVII

OBEČNÁ ČÁST

1. MikroRNA: historie, definice, biogeneze a funkce	1
<i>Ondřej Slabý</i>	
1.1. MikroRNA v klasifikačním systému nekódujících RNA	1
1.2. Historie objevu mikroRNA a RNA interference	2
1.3. Definice mikroRNA	7
1.4. Struktura a distribuce genů pro mikroRNA v lidském genomu	7
1.5. Kanonický model biogeneze a funkce mikroRNA	9
1.6. Názvosloví mikroRNA	10
1.7. Změny v sekvenci DNA/RNA a regulace mikroRNA	12
1.7.1. Jednonukleotidové polymorfizmy	12
1.7.2. Editace mikroRNA	14
1.8. Regulace transkripce genů pro mikroRNA	14
1.9. Regulace zpracování mikroRNA v jádře	16
1.9.1. Reciproká regulace Drosha a DGCR8	16
1.9.2. Proteiny p68 a p72	16
1.9.3. Transformující růstový faktor β /proteiny související s kostní přestavbou	18
1.9.4. ER α /estrogen	18
1.9.5. Heterogenní jaderné ribonukleoproteiny	19
1.9.6. Regulační systém LIN28-let-7	19
1.10. Regulace maturace a funkce mikroRNA v cytoplazmě	21
1.11. Biologický poločas a rozpad mikroRNA	24
1.12. Koncept kompetujících endogenních RNA	25

2. Základní metodické přístupy ve studiu mikroRNA	31
<i>Ondřej Slabý, Andrej Bešše, Jiří Šána</i>	
2.1. Identifikace nových mikroRNA a jejich cílů.....	31
2.1.1. Molekulárněbiologické přístupy v identifikaci nových mikroRNA.....	31
Klasická přímá genetika.....	31
Klonování miRNA.....	32
Sekvenování nové generace.....	33
2.1.2. Bioinformatické přístupy v identifikaci nových mikroRNA.....	34
2.1.3. Identifikace cílových genů mikroRNA	35
2.1.4. Databáze mikroRNA a jejich cílů.....	36
2.2. Metody detekce mikroRNA	37
2.2.1. Northern blot (hybridizace RNA)	37
2.2.2. <i>In situ</i> hybridizace	38
2.2.3. Kvantitativní real-time PCR.....	38
2.2.4. Vysokokapacitní analýzy	40
Profilování mikroRNA.....	41
Microarray technologie.....	41
Technologie qRT-PCR arrays.....	42
Technologie bead based array.....	42
Technologie MiRAGE.....	43
3. MikroRNA v patogenezi nádorových onemocnění	47
<i>Ondřej Slabý, Martina Rádová, Marek Svoboda</i>	
3.1. MikroRNA a genetické polymorfizmy u nádorových onemocnění.....	47
3.1.1. Klasifikace polymorfizmů asociovaných s mikroRNA	48
3.1.2. Polymorfizmy v genech biogenetické dráhy mikroRNA.....	48
3.1.3. Polymorfizmy v pri-, pre- a mat-miRNA	50
3.1.4. Polymorfizmy ve vazebných oblastech mikroRNA.....	51
3.2. MikroRNA a hlavní znaky maligní transformace.....	53
3.2.1. Soběstačnost v produkci růstových signálů	53
3.2.2. Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus.....	55
3.2.3. Poškozená apoptóza	56
3.2.4. Neomezený replikační potenciál	59
3.2.5. Angiogeneze.....	60
3.2.6. Invazivita a metastazování	61
3.2.7. MikroRNA a další znaky maligního nádoru	64
3.3. MikroRNA a nádorové kmenové buňky	66
3.4. MikroRNA a autofagie.....	68
4. MikroRNA jako biomarkery v onkologii	79
<i>Ondřej Slabý, Marek Svoboda</i>	
4.1. Tkáňové mikroRNA.....	80
4.1.1. Obecná charakteristika a metodické aspekty.....	80

4.1.2.	MikroRNA jako diagnostické biomarkery	82
4.1.3.	MikroRNA jako prognostické biomarkery	85
4.1.4.	MikroRNA jako prediktivní biomarkery	85
4.1.5.	MikroRNA jako biomarkery v klinických studiích.....	86
4.2.	Cirkulující mikroRNA	87
4.2.1.	Cirkulující mikroRNA v krevním séru, plazmě a dalších tělních tekutinách	87
4.2.2.	Cirkulující mikroRNA jako diagnostické biomarkery	89
4.2.3.	Cirkulující mikroRNA jako biomarkery sloužící k molekulární klasifikaci nádorů a stanovení prognózy	89
4.2.4.	Původ cirkulujících mikroRNA.....	90
4.2.5.	Molekulární podstata vysoké stability cirkulujících mikroRNA.....	90
4.2.6.	Korelace tkáňových expresních profilů s profily cirkulujících mikroRNA..	91
4.2.7.	Potenciální biologické funkce cirkulujících mikroRNA	91
5.	MikroRNA jako terapeutické cíle	95
	<i>Ondřej Slabý, Jiří Šána, Marek Svoboda</i>	
5.1.	Strategie tlumení hladin mikroRNA (inhibiční strategie)	95
5.2.	Strategie vedoucí k navýšení hladin mikroRNA (substituční strategie).....	99
5.3.	Transportní systémy mikroRNA, problematika <i>in vivo</i> podání a vedlejší účinky.....	101

SPECIÁLNÍ ČÁST / MikroRNA u solidních nádorů

6.	MikroRNA u kolorektálního karcinomu.....	105
	<i>Petra Faltejsová, Marek Svoboda, Rostislav Vyzula, Ondřej Slabý</i>	
6.1.	Regulace klíčových signálních drah prostřednictvím miRNA.....	106
6.1.1.	Wnt/ β -kateninová signální dráha.....	106
6.1.2.	Signalizace prostřednictvím EGFR.....	107
6.1.3.	Signální dráha TGF- β	110
6.1.4.	Apoptóza.....	111
6.1.5.	Buněčný cyklus	112
6.1.6.	Epiteliálně-mezenchymální tranzice a metastazování.....	113
6.1.7.	Angiogeneze	114
6.2.	Expresní profily mikroRNA v nádorové tkáni.....	116
6.3.	Analýza mikroRNA v séru, plazmě a ve stolici.....	116
6.4.	Expres mikroRNA a prognóza	118
6.5.	Expres mikroRNA a predikce léčebné odpovědi.....	119
6.6.	Jednonukleotidové polymorfizmy a mikroRNA	120
6.7.	MikroRNA a nové možnosti terapie	121

7. MikroRNA u karcinomu prsu.....	127
<i>Jaroslav Juráček, Martina Rádová, Renata Héžová, Ondřej Slabý, Marek Svoboda</i>	
7.1. Polymorfizmy v sekvencích mikroRNA a ve vazebných oblastech pro mikroRNA.....	129
7.2. MikroRNA v krevním séru a plazmě.....	130
7.3. Expresní profily mikroRNA v tkáni karcinomu prsu	131
7.4. MikroRNA jako prognostické a prediktivní markery	134
7.5. MikroRNA v terapii karcinomu prsu.....	138
8. MikroRNA u karcinomu plic	143
<i>Jiří Šána, Ondřej Slabý, Marek Svoboda</i>	
8.1. Vliv polymorfizmů uvnitř mikroRNA sekvencí a vazebných míst pro mikroRNA na riziko vzniku karcinomu plic	144
8.2. MikroRNA v séru a plazmě: časná detekce vzniku a progresu karcinomu plic	146
8.3. Expresní profily mikroRNA v tkáni jednotlivých podtypů karcinomu plic	146
8.4. Prognostické a prediktivní mikroRNA u karcinomu plic	149
8.5. MikroRNA jako potenciální terapeutické cíle u karcinomu plic	151
9. MikroRNA u karcinomu jícnu.....	157
<i>Pavla Lužná, Jiří Ehrmann</i>	
9.1. Profily mikroRNA u karcinomu jícnu	158
9.1.1. Dlaždicobuněčný karcinom jícnu	160
9.1.2. Barrettův jícen a adenokarcinom jícnu.....	161
9.2. MikroRNA jako biomarkery karcinomu jícnu v krevním séru a plazmě	162
9.3. Cílové geny mikroRNA významných u nádorů jícnu	163
9.4. Metodické aspekty analýzy mikroRNA	163
10. MikroRNA u karcinomu prostaty.....	169
<i>Martin Pešta, Vlastimil Kulda</i>	
10.1. MikroRNA a apoptóza u karcinomu prostaty	171
10.2. MikroRNA a androgenní signalizace.....	174
10.3. Vybrané mikroRNA se vztahem ke karcinomu prostaty.....	175
10.3.1. MiR-21	175
10.3.2. MiR-15a/miR-16.....	175
10.3.3. MiR-20a	176
10.3.4. MiR-32	176
10.3.5. MiR-34	176
10.3.6. Rodina miR-200.....	177

10.3.7.	MiR-221/miR-222.....	177
10.3.8.	MiR-125b.....	177
10.4.	MikroRNA a léčba.....	177
10.5.	Využití molekul mikroRNA jako biomarkerů u karcinomu prostaty	178
11.	MikroRNA u renálního karcinomu	183
	<i>Martina Rádová, Alexandr Poprach, Radek Lakomý, Marek Svoboda, Ondřej Slabý</i>	
11.1.	MikroRNA v patogenezi renálního karcinomu.....	185
11.1.1.	MikroRNA za hypoxických podmínek.....	185
11.1.2.	Role mikroRNA v procesu epiteliálně-mezenchymální tranzice.....	186
11.1.3.	Zapojení mikroRNA do procesů buněčné proliferace, apoptózy, angiogeneze a metastazování	187
11.2.	Potenciál mikroRNA v diagnostice a v predikci prognózy a léčebné odpovědi	189
11.3.	Sérové a plazmové mikroRNA u renálního karcinomu	190
11.4.	MikroRNA jako potenciální terapeutické cíle	190
12.	MikroRNA u maligního melanomu	195
	<i>Jiří Šána, Radek Lakomý, Ondřej Slabý</i>	
12.1.	Polymorfizmy uvnitř mikroRNA sekvencí a riziko vzniku maligního melanomu.....	196
12.2.	Cirkulující mikroRNA	197
12.3.	Expresní profily mikroRNA v tkáni maligního melanomu	198
12.4.	Prognostické a prediktivní mikroRNA u maligního melanomu.....	200
12.5.	Zapojení mikroRNA do patogenních signálních drah: potenciální terapeutické cíle u maligního melanomu	201
13.	MikroRNA u multiformního glioblastomu.....	209
	<i>Jiří Šána, Radek Lakomý, Alexandr Poprach, Marek Svoboda, Ondřej Slabý</i>	
13.1.	Studium expresních profilů mikroRNA u gliomů.....	210
13.2.	MikroRNA ve vztahu k prognóze a predikci léčebné odpovědi u pacientů s glioblastomem.....	213
13.3.	MikroRNA a jejich možné využití v léčbě pacientů s glioblastomem	214
13.3.1.	MikroRNA ovlivňující rezistenci glioblastomu.....	215
13.3.2.	MikroRNA regulují důležité signální dráhy v patogenezi glioblastomu	215
	EGFR a PI3K/AKT signální dráha.....	215
	JAK-STAT signální dráha.....	217

SPECIÁLNÍ ČÁST / MikroRNA v hematonekologii

14. MikroRNA u akutních leukemií a myelodysplastického syndromu.....	221
<i>Michaela Dostálová Merkerová, Zdeněk Krejčík, Hana Hájková, Hana Votavová</i>	
14.1. Akutní myeloidní leukemie.....	221
14.2. Akutní lymfoidní leukemie	224
14.3. Myelodysplastický syndrom.....	226
15. MikroRNA u chronické lymfocytární leukemie.....	233
<i>Marek Mráz, Dáša Doležalová, Veronika Mayerová, Kateřina Černá, Kateřina Musilová, Jiří Mayer, Šárka Pospíšilová</i>	
15.1. MikroRNA a chromozomální abnormality	233
15.2. MikroRNA a signalizace B-buněčným receptorem	234
15.3. MikroRNA a p53 dráha: význam pro rezistenci na léčbu	236
15.4. MikroRNA jako prognostické markery?	237
16. MikroRNA u chronické myeloidní leukemie	243
<i>Kateřina Machová Poláková</i>	
16.1. Expresní profily mikroRNA v primárních buňkách CML pacientů.....	244
16.2. Expresní profil mikroRNA v CML buněčných liniích.....	246
16.3. Bioinformatická predikce cílových genů mikroRNA	247
16.4. Funkce mikroRNA řízených BCR-ABL a LYN kinázou	249
16.5. MikroRNA cílící BCR-ABL.....	251
16.6. Genetická a epigenetická regulace exprese mikroRNA.....	252
17. MikroRNA u B-buněčných lymfomů.....	255
<i>Marek Mráz, Kateřina Musilová, Jiří Mayer, Šárka Pospíšilová</i>	
17.1. Folikulární lymfom a difuzní velkobuněčný B-lymfom.....	255
17.2. Burkittův lymfom	260
17.3. Lymfom z pláštěvých buněk	262
17.4. Hodgkinův lymfom	265
18. MikroRNA u mnohočetného myelomu.....	271
<i>Lenka Kubiczková, Sabina Ševčíková, Roman Hájek</i>	
18.1. MikroRNA v patogenezi mnohočetného myelomu	271
18.2. Rezistence na léčbu a mikroRNA u mnohočetného myelomu.....	274
18.3. Mechanismus deregulace mikroRNA u mnohočetného myelomu	275
18.4. MikroRNA ovlivňující kritické geny u mnohočetného myelomu	276

SPECIÁLNÍ ČÁST / MikroRNA u nádorů dětského věku

19. MikroRNA u vybraných nádorových chorob dětského věku	281
<i>Julie Bienertová-Vašků, Ondřej Slabý, Jaroslav Štěrba</i>	
19.1. Exprese mikroRNA během organogeneze a v rámci růstu	281
19.2. MikroRNA a leukemie	282
19.2.1. Akutní lymfoidní leukemie	282
19.2.2. Akutní myeloidní leukemie	285
19.3. Solidní tumory u dětí	286
19.3.1. Neuroblastom	286
19.3.2. Rhabdomyosarkom	289
19.3.3. Ewingův sarkom	290
19.3.4. Nádory CNS v dětském věku	291
19.3.5. Další nádorová onemocnění	293
Abstract	299
Zkratky	301
Rejstřík	321