

VPLIV RESEKCIJE ADENOKARCINOMA TREBUŠNE SLINAVKE NA VELIKOST ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV IN RAVEN miR-10B, miR-21 IN miR-30C V PLAZMI BOLNIKOV

David Badovinac, Hana Zavrtanik Čarni, Metka Lenassi, Aleš Tomažič

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) kljub napredku diagnostičnih in terapevtskih postopkov še vedno sodi med malignome z najslabšo prognozo. Tekočinska biopsija z analizo zunajceličnih veziklov (ZV) in specifičnih mikro RNA (miRNA), ki izvirajo iz tumorja, bi lahko v prihodnosti služila kot pomembno orodje za zgodnje odkrivanje PDAC in sledenje odziva na zdravljenje. Na podlagi določenih plazemskih mikro RNA, miR-10b, miR-21 in miR-30c lahko ločimo PDAC od drugih bolezni oz. zdravih posameznikov. ZV sprošča večina celic in so prisotni v vseh telesnih tekočinah. Vključevanje proteinov in miRNA v ZV je reguliran proces, zato njihova sestava odraža tip in stanje celice izvora. S svojo raziskavo smo želeli ugotoviti, ali sta velikost ZV in povišana raven izražanja miR-10b, -21 in -30c v plazmi neposredno povezani s prisotnostjo PDAC in ali bi lahko služila kot biološki označevalec radikalnosti resekcije.

p1

V prospektivno kohortno raziskavo smo vključili 83 bolnikov s PDAC, ki so prestali operacijo z namenom zdravljenja. Zbrali smo njihove klinične podatke. Pred posegom in v več časovnih točkah tekom sledenja po operaciji smo jim odvzeli še vzorce krvi za izolacijo in kvantifikacijo ZV iz plazme z metodo sledenja nanodelcev ter za določitev izražanja miR-10b, -21 in -30c v plazmi in ZV s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo.

Pri 50 bolnikih je bila narejena resekcija PDAC, pri 33 pa resekcija ni bila možna. Ugotovljena je bila statistično značilna razlika v predoperativni koncentraciji ZV med tistimi, ki so kasneje imeli resekcijo, in tistimi, ki resekcije niso imeli ($p = 0,023$). 72,2 % bolnikov z resekcijo PDAC je en mesec po operaciji imelo večjo povprečno velikost ZV ($p = 0,014$), enako v podskupini bolnikov z R0 resekcijo (77,3 %; $p = 0,010$). Pri bolnikih z resekcijo smo pokazali značilno spremembo izražanja miR-10b-5p in miR-21-5p v ZV po operaciji, medtem ko sprememba izražanja miR-30c-5p ni bila statistično značilna. Značilna razlika v izražanju miR-21-5p pred operacijo in po enem mesecu ($p = 0,002$) se je ohranila tudi pri podskupini z radikalno resekcijo. Tudi pri bolnikih z resekcijo R0 v primerjavi z bolniki z resekcijo R1/R2 je bilo značilno povišano izražanje miR-21-5p en mesec po operaciji v primerjavi z ravno pred operacijo ($p = 0,031$). Direktno v plazmi je bila značilna le razlika v izražanju miR-10b-5p po resekciji.

Spremembe izražanja miRNA in velikosti ali koncentracije ZV v plazmi po resekciji PDAC bi lahko v prihodnosti uporabljali za natančnejšo opredelitev radikalnosti operacije. Na osnovi teh ugotovitev bi se lahko za adjuvantno kemoradioterapijo odločili tudi pri bolnikih, ki je sicer ne bi prejeli, in tako izboljšali uspešnost zdravljenja in preživetje bolnikov s PDAC. Poleg tega bi lahko tekočinska biopsija z ZV in miRNA pomagala pri sledenju bolnikov po resekciji, ocenjevanju odziva na zdravljenje in odkrivanju ponovitve bolezni.