

## Biomarkery microRNA v diagnostice onkologické kardiotoxicity

Kušnierová, P.<sup>1,2</sup>, Švagera, Z.<sup>1,2</sup>, Michnová O.<sup>1</sup>, Hložánková M.<sup>3</sup>, Kosztyu, P.<sup>3</sup>, Chalupová L.<sup>3</sup>, Dvořáková B.<sup>3</sup>, Seidlová V.<sup>3</sup>, Petr R.<sup>4</sup>, Knot J.<sup>4</sup>, Koževnikovová R.<sup>5</sup>, Cvek J.<sup>6</sup>, Stejskal D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústav laboratorní medicíny, Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

<sup>2</sup> Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>3</sup> BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Brno

<sup>4</sup> Kardiologie Praha s.r.o., Praha

<sup>5</sup> Medicon a.s., Praha

<sup>6</sup> Klinika onkologická, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava

### SOUHRN

MicroRNA jsou krátké (18-24 nukleotidů) nekódující, velmi stabilní molekuly RNA, jejichž funkce zahrnuje vše od regulace klíčových signálních drah na molekulární úrovni až po rychlou buněčnou odpověď organismu na patologické stavy. microRNA jsou stabilní v tělních tekutinách a představují velmi perspektivní diagnostický cíl pro včasnou identifikaci široké škály onemocnění. V tomto souhrnném článku je uveden přehled kandidátních diagnostických miRNA vhodných pro využití v diagnostice onkologické kardiotoxicity.

*Klíčová slova:* microRNA, onkologie, kardiotoxicita.

### SUMMARY

**Kušnierová, P., Švagera, Z., Hložánková M., Kosztyu, P., Chalupová L., Dvořáková B., Seidlová V., Petr R., Knot J., Koževnikovová R., Cvek J., Stejskal D.: MicroRNA biomarkers in the diagnosis of oncological cardiotoxicity**

MicroRNAs are very stable short (18-24) noncoding RNAs. The function of miRNA molecules includes everything from the regulation of key signalling pathways at the molecular level to the rapid cellular response to pathological conditions. miRNAs are stable in body fluids and represent a very promising diagnostic targets for the early identification of a wide range of diseases. This summary article provides an overview of candidate diagnostic miRNAs suitable for use in the diagnosis of oncological cardiotoxicity.

*Keywords:* microRNA, oncology, cardiotoxicity.

## Úvod

Nádorová a kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastějšími onemocněními v rozvinutém světě, jsou celosvětově příčinou nejméně 70 % nemocemi podmíněné úmrtnosti [1]. Tato onemocnění jsou vzájemně biologicky propojena nežádoucími účinky onkologické léčby – kardiotoxicitou. Kardiotoxicitu dokumentovala řada velkých prospektivních randomizovaných studií jak u léčby chemoterapeutiky a cílené biologické léčby, tak u aktinoterapie. Problém onemocnění kardiovaskulárního systému souvisejícího s onkologickou terapií narůstá v důsledku rostoucího počtu dlouhodobě přežívajících onkologických pacientů. Odhaduje se, že v USA a v Evropě je více než 14 milionů lidí s anamnézou nádorového onemocnění a předpokládá se, že do roku 2024 dosáhne tento počet 19 milionů [2].

## Projevy kardiotoxicity

Expozice srdce a cév onkologické léčbě může mít závažný dopad na cévní struktury, chlopně,

perikard, myokard, kondukční systém srdce a rovněž na autonomní nervový systém. Nežádoucími účinky onkologické léčby tak může být selhání srdce, život ohrožující arytmie, či hypertenze [3, 4].

Za nejzávažnější kardiotoxickou komplikaci je považován vývoj dysfunkce levé srdeční komory. U protinádorové terapie jsou příčinou rozvoje dysfunkce levé komory a srdečního selhání především tradiční léčiva jako antracykliny nebo cyklofosamid. Také nové přístupy léčby jako molekulárně cílená léčba proti lidskému epidermálnímu růstovému faktoru 2 (HER2) (trastuzumab nebo pertuzumab), inhibitory signální dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (sunitinib, sorafenib a bevacizumab) a některé inhibitory proteazomu (karfilzomib) však vykazují značné riziko kardiotoxicity [5]. Časná detekce a následná rychlá terapie kardiotoxicity je zásadní pro restituci funkce kardiovaskulárního systému. Z dostupných laboratorních markerů se v mnoha studiích sledoval přínos troponinů (cTnI, marker poškození kardiomyocytů) a natriuretických peptidů (NT-proBNP). Bohužel oba tyto biomarkery

mají své limity. Bylo zjištěno, že normální hladiny troponinu I před a po antracyklinové chemoterapii měly očekávaně vysokou negativní predikci srdečních příhod během dlouhodobého sledování [6]. Novější studie prokázala, že zásadní pro predikci kardiotoxicity je kvantifikace změn hladin vysoce citlivých (hs) troponinů [7]. Studie jsou ale vzhledem k limitacím metodologie považovány za evidenci, která pouze generuje hypotézu a vyžaduje ověření. Také přínos stanovení troponinů k predikci trastuzumabové kardiotoxicity je nejasný [8], protože pozitivní hodnoty troponinu byly prokázány i u nekardiálních onemocnění (poškození CNS, pneumonie, ale i fyzická zátěž) a navíc mohou být ovlivněny funkcí ledvin [9].

Také využitelnost natriuretických peptidů pro identifikaci osob ohrožených onkologickou léčbou indukovanou kardiovaskulární dysfunkcí zůstává otevřená [10]. Natriuretické peptidy jsou markery existující dysfunkce (kardiální příčina dušnosti), a proto je jejich přínos pro časný záchyt kardiotoxicity limitovaný. Navíc, kardiotoxický účinek onkologické léčby je moderně vnímán jako důsledek působení onkologické terapie na celý kardiovaskulární systém a je příčinou nejenom snížení ejekční frakce, ale i poddajnosti myokardu, restriktivního postižení perikardu, chlopenních vad, maligní arytmie a hypertenze. Z těchto důvodů vychází záměr o nalezení nových biomarkerů s vysokou senzitivitou a specificitou.

## MicroRNA

mikroRNA (miRNA) jsou malé jednovláčkové nekódující molekuly RNA, které se podílejí na regulaci genové exprese. Během posledního desetiletí si tyto molekuly získaly velkou pozornost pro svůj potenciál nových biomarkerů pro řadu onemocnění s vysokou stabilitou v tělesných tekutinách [3]. Nedávno byly některé cirkulující miRNA jako např. *miR-1*, *miR-146a*, *miR-133b*, *miR-208a*, *miR-208b* a *miR-423-5p* navrženy jako včasné biomarkery poškození myokardu, srdečního selhání a/nebo kardiotoxicity vyvolané léky [4, 5]. Přehled všech kandidátních miRNA je uveden v Tabulce 1.

Bylo prokázáno, že exprese cirkulující *miR-1* je spojena se změnami ejekční frakce levé komory (LVEF) u pacientů léčených doxorubicinem (DOX). ROC analýza navíc prokázala, že *miR-1* dosahuje lepších diferenciačních parametrů než marker cTnI u pacientů, u kterých se vyvinula kardiotoxicita ve srovnání s pacienty bez prokázaného poškození srdce. Molekula *miR-1* by se mohla stát významným potenciálním biomarkerem kardiotoxicity u pacientů podstupujících léčbu DOX. Současně bylo prokázáno, že hladiny cirkulujících *miR-133b*, *miR-146a* a *miR-423-5p* byly zvýšeny v reakci na léčbu DOX u pacientů s rakovinou prsu [11].

Další studie poukázala na prediktivní charakter 14 proangiogenních miRNA u pacientek s karcinomem prsu v souvislosti s kardiotoxicitou indukovanou epirubicinem/cyklofosfamidem a následně docetaxelem (EC-D) [12]. Mimo jiné byly u pacientů

s prokázanou kardiotoxicitou sníženy hladiny *let-7f*, *miR-17-5p*, *miR-20a*, *miR-126*, *miR-210* a *miR-378*. Multivariační logistická regrese odhalila, že *miR-17-5p* a *miR-20a* jsou nezávislé prediktivní faktory pro nižší výskyt kardiotoxicity. ROC křivka vykazovala uspokojivou prediktivní hodnotu pro nižší riziko kardiotoxicity s hodnotou AUC 0,842 při vzájemné kombinaci hladiny exprese *miR-17-5p* a *miR-20a*. Kromě toho hladiny *let-7f*, *miR-126*, *miR-210* a *miR-378* negativně korelovaly s expresí cTnI. Naopak *let-7f* a *miR-130a* korelovaly s hladinou NT-proBNP. Ze studie vyplývá, že *miR-17-5p* a *miR-20a* by mohly být vhodnými biomarkery indikujícími nižší riziko kardiotoxicity indukovanou EC-D neoadjuvantní chemoterapií u pacientů s karcinomem prsu.

Leger K. J. a kol. studovali, zda existují nějaké biomarkery pro včasnou detekci antracykliny (AC) indukované kardiotoxicity, které by mohly umožnit kardioprotektivní intervenci před nevratným poškozením srdce. Prokázali významně zvýšenou koncentraci *miR-29b* a *miR-499* v plazmě po podání antracyklinů, přičemž byl pozorován také vztah mezi dávkou antracyklinů a markery srdečního poškození [13].

Desai V. a kol. [14] provedli expresní profilování 1179 unikátních miRNA na myším modelu chronické kardiotoxicity. Samcům myši B6C3F1 byly intravenózně injikovány 3 mg/kg DOX nebo fyziologického roztoku jednou týdně po dobu 2, 3, 4, 6 a 8 týdnů, což vedlo ke kumulativním dávkám DOX 6, 9, 12, 18, respektive 24 mg/kg. Myši byly usmrceny týden po poslední dávce. Srdeční poškození bylo prokázáno u myši vystavených 18 mg/kg a vyšší kumulativní dávce DOX, zatímco vyšetření srdcí světelnou mikroskopií odhalilo srdeční léze při 24 mg/kg DOX. Dále byla na myších modelech zjištěna odlišná exprese u 24 miRNA v srdeční tkáni. Proapoptotická *miR-34a* byla jedinou miRNA, která byla up-regulována při všech kumulativních dávkách DOX a vykazovala významnou odpověď související s dávkou. Up-regulace *miR-34a* při dávce 6 mg/kg DOX naznačovala apoptózu jako časnou molekulární změnu v srdeční tkáni myši po aplikaci DOX. Při 12 mg/kg DOX byla up-regulace *miR-34a* asociována s down-regulací *miR-150* její exprese související s hypertrofií. Tato studie odhaluje nové biomarkery časných srdečních příhod u kardiotoxicity indukované DOX, jež jsou uvolňovány do oběhu dříve než srdeční troponiny.

Také Zhu J. N. a kol. [15] se zabývali molekulárními mechanismy kardiotoxického působení antracyklinů. Prokázali, že hladina *miR-34a-5p* v tkáni myokardu a plazmě potkanů léčených DOX je zvýšená, zatímco u potkanů léčených současně DOX a DEX je snížena. Zvýšení exprese *miR-34a-5p* bylo pozorováno také v plazmě pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem po devíti a šestnáctitýdenní léčbě epirubicinem. Po aplikaci DOX byla rovněž pozorována up-regulace *miR-34a-5p* v krysích kardiomyocytových H9c2 buňkách. Studie naznačuje, že exprese *miR-34a-5p* zvyšuje expresi Bax genů, avšak inhibuje expresi genu Bcl-2 s následnou aktivací kaspázy-3 a se zvýšením mitochondriálního membránového potenciálu v buňkách H9C2. Dále bylo zjištěno, že *miR-34a-5p*

post-transkripčně reguluje expresi *Sirt1*. Popsaná aktivace dráhy *miR-34a-5p/Sirt1/p66shc* přispívá k DOX-indukované kardiotoxicitě a blokáda této dráhy by mohla vykazovat potenciální kardioprotektivní účinek proti antracyklinům.

Další studie se zabývala korelací cirkulujících angiogenních miRNA s výskytem kardiotoxicity u pacientek s triple-negativním karcinomem prsu (TNBC), které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii epirubicin/cyklofosamid-docetaxel (EC-D) [16]. Do studie bylo postupně zařazeno 179 pacientek s TNBC, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii EC-D. Vzorky plazmy byly odebrány před neoadjuvantní léčbou a relativní exprese angiogenních miRNA byla měřena kvantitativní polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase (qRT-PCR). Kardiotoxicita byla definována splněním kteréhokoliv z následujících kritérií: srdeční selhání, akutní koronární syndrom, fatální arytmie a poklesem LVEF o 10 % oproti výchozí hodnotě na absolutní hodnotu nižší než 53 %. Hladina LVEF byla snížena, zatímco hladiny cTnI a NT-proBNP byly EC-D neoadjuvantní chemoterapií zvýšeny. Celkem bylo potvrzeno devět případů (5,0 %) kardiotoxicity. Expres *let-7f*, *miR-126* a *miR-210* negativně korelovala s hladinou cTnI, zatímco exprese *let-7f*, *miR-19a* a *miR-130a* korelovala negativně s hladinou NT-proBNP. Ve srovnání s pacienty bez prokázané kardiotoxicity byly hladiny exprese *let-7f*, *miR-19a*, *miR-20a*, *miR-126* a *miR-210* u pacientů s kardiotoxicitou sníženy. Multivariační logistická regresní analýza odhalila, že

markery *let-7f* a *miR-126* nezávisle na sobě predikovaly nízké riziko kardiotoxicity. ROC analýza ukázala, že *let-7f* (AUC 0,815; 95 % CI: 0,725-0,906) a *miR-126* (AUC 0,731; 95 % CI: 0,624-0,838), stejně jako kombinace těchto dvou miRNA (AUC 0,885; 95 % CI: 0,818-0,952) by mohly účinně odlišit pacienty s kardiotoxicitou od pacientů bez prokázaného kardiotoxického účinku protinádorové léčby. Angiogenní miRNA *let-7f* a *miR-126* by tedy mohly sloužit jako nové a přesvědčivé biomarkery nízkého rizika kardiotoxicity u pacientek s TNBC, které jsou léčeny pomocí neoadjuvantní chemoterapie EC-D.

V souvislosti s orgánovou specifitou biomarkerů analyzovali Nishimura Y. a kol. [17] soubor dat profilování miRNA 55 vzorků s použitím tkáňových mikrorežij u zdravých potkanů. Na základě této analýzy bylo identifikováno pět tkáňově specifických miRNA, *miR-208*, *miR-1*, *miR-133a*, *miR-133b* a *miR-206*, jejichž hladina byla sledována v závislosti na dávce isoproterenolu nebo doxorubicinu. Plazmatická koncentrace *miR-208* u potkanů byla konzistentně zvýšena během 24 hodin po podání dávky isoproterenolu, zatímco plazmatické koncentrace cTnI vykazovala pouze přechodné zvýšení. Kromě toho byla hladina *miR-208* v plazmě zvýšena i po opakovaném podávání (jednou denně po dobu sedmi dní) isoproterenolu, kdy patologický stav přešel do subchronické fáze, fibrózy. Získaná data tedy naznačují, že *miR-208* je slibný plazmatický biomarker kardiotoxicity u potkanů.

**Table 1.** List of candidate diagnostic microRNAs suitable for use in diagnostics of oncological cardiotoxicity.

Marker	Change of level	Organism / type of miRNA	Drug
miR-1	Increased	Human (breast cancer) / circulating	DOX
miR-17-5p	Reduced (reduced risk of cardiotoxicity)	Human (breast cancer) / circulating	EC-D
miR-20a	Reduced (reduced risk of cardiotoxicity)	Human (breast cancer) / circulating	EC-D
miR-29b	Increased (correlation with anthracycline level)	Human (children and adolescents) / circulating	ANTH
miR-34a	Increased (correlation with anthracycline level)	Mouse / cardiac tissue	DOX
	Increased (correlation with anthracycline level)	Rat / cardiac tissue	DOX
	Increased (correlation with anthracycline level)	Human and rat / cardiac tissue	DOX
miR-126	Reduced	Human (breast cancer) / circulating	EC-D
	Reduced (reduced risk of cardiotoxicity)	Human (TNBC) / circulating	EC-D
miR-142-3p	Reduced	Human (children and adolescents) / circulating	ANTH
miR-143-3p	Reduced	Human (children and adolescents) / circulating	ANTH
miR-150	Reduced (just before heart damage)	Mouse / cardiac tissue	DOX
miR-208a	Increased	Rat / circulating	DOX-IP
	Increased	Mouse / cardiac tissue	DOX
	Increased	Rat / circulating	IP-AA
	-	Human (breast cancer) / circulating	DOX
miR-210	Reduced	Human (children and adolescents) / circulating	EC-D
	Increased	Human (breast cancer) / circulating	ANTH
miR-378	Reduced	Human (breast cancer) / circulating	EC-D
miR-499	Increased (correlation with anthracycline level)	Human (children and adolescents) / circulating	ANTH

DOX, doxorubicin; ANTH, anthracyclines; EC-D, epirubicin/cyclophosphamide and docetaxel; DOX-IP, doxorubicin and isoproterenol; DOX-AA, doxorubicin and allylamine

Regulací exprese *miR-208a* na myších modelech Balb/C v souvislosti se zmírněním srdeční toxicity doxorubicinu se zabývala také studie Tony H. a kol., která vycházela z popsané funkce *miR-208a* regulovat expresi genu *GATA4* [18]. Studie byla provedena na třech skupinách myší - testovací skupina s podaným placebo roztokem fosfátového pufru, kontrolní skupina a skupina myší s podaným antagonistem *miR-208a* čtyři dny před podáním doxorubicinu. V den 0 dostaly kontrolní skupina a skupina s podaným antagonistem dávku 20mg/kg doxorubicinu, zatímco skupině testovací byl podán pouze roztok fosfátového pufru. Echokardiografie byla provedena sedmý den, poté byla zvířata usmrcena. Následně byly myším ve všech skupinách odebrány vzorky srdeční tkáně, které byly použity pro zhodnocení apoptózy a analýzu exprese *miR-208a*, *GATA4* a *BCL-2*. Výsledky studie ukázaly, že doxorubicin významně zvýšil expresi *miR-208a*, downreguloval expresi *GATA4*, a následně tak zvýšil apoptózu myocytů, což mělo za následek snížení srdeční funkce. Naproti tomu terapeutické umlčení exprese *miR-208a* zapříčinilo stabilní genovou expresi *GATA4* a *BCL-2* a snížilo apoptózu s následným zlepšením srdeční funkce. Doxorubicin tedy upreguluje expresi *miR-208a* a podporuje apoptózu kardiomyocytů, zatímco terapeutické umlčení exprese *miR-208a* zeslabuje doxorubicinem indukovanou apoptózu myocytů s následným zlepšením srdeční funkce. Tyto výsledky zdůrazňují terapeutický potenciál cílení na *miR-208a* k prevenci kardiotoxicity doxorubicinu.

Další práce [19] zabývající se studiem cirkulující *miR-208a* jako biomarkeru doxorubicinem indukované kardiotoxicity u pacientek s rakovinou prsu však tyto výsledky vyvrátila.

Rozsáhlou studií profilování *miRNA* u pediatrických pacientů s athracyklinovou chemoterapií (AC) ve srovnání se zdravými jedinci stejného věku provedli Oatmen KE. a kol. [20] Pacientům (10-22 let,  $n = 12$ ) s nově diagnostikovanou malignitou vyžadující AC bylo odebráno sérum během 24-48 hodin po zahájení terapie (30-60 mg/m<sup>2</sup>) a následně přibližně jeden rok po ukončení terapie. Pro kvantifikaci 84 *miRNA* asociovaných s kardiovaskulárním onemocněním byla použita microarray (qRT-PCR) a získané hodnoty byly následně porovnány s referenčními profily (13-17 let,  $n = 17$ ). LVEF byla vypočítána pomocí MRI srdce. LVEF klesla od zahájení AC po jednom roce po dokončení AC ( $64,28 \pm 1,78$  % vs.  $57,53 \pm 0,5$  %, v tomto pořadí,  $P=0,004$ ). Z 84 profilovaných *miRNA* došlo k významným expresním změnám u 17 molekul *miRNA* vzhledem k referenční hodnotě ( $P \leq 0,05$ ). U osmi *miRNA* došlo k významnému poklesu exprese po ukončení léčby AC u pacientů s největším poklesem LVEF ( $\geq 10$  %,  $P < 0,05$ ). Tato zjištění naznačují, že *miRNA* jsou vhodnými kandidáty pro včasnou identifikaci pacientů s AC náchylných k dysfunkci levé komory.

## Závěr

*miRNA* jsou malé molekuly RNA s obrovským významem. Jejich studium v oblasti kardiotoxicity

jak na animálních modelech, tak na člověku ukazuje jejich možný prognostický i terapeutický potenciál. K definitivním závěrům bude nutné otestování všech výše zmíněných *miRNA* na vzorcích od pacientů s různým nádorovým onemocněním.

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů. Článek neobsahuje produkty ani knowhow společnosti Bio-Vendor.

## Literatura

1. Jones, D. S., Podolsky, S. H., Greene, J. A. The burden of disease and the changing task of medicine. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, s. 2333-2338. [odkaz]
2. DeSantis, C., Lin, C., Mariotto, A., et al. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer. J. Clin.*, 2014, 64, s. 252-271. [odkaz]
3. Mehta, L. S., Watson, K. E., Barac, A., et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2018, 137, e30-e66.
4. Jaworski, C., Mariani, J. A., Wheeler, G., et al. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, 61, s. 2319-2328. [odkaz]
5. Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., et al. & ESMO, GCEAC. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology.*, 2020, 31, s. 171-190. [odkaz]
6. Cardinale, D., Sandri, M. T., Colombo, A., et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.*, 2004, 109(22), s. 2749-2754. [odkaz]
7. Ky, B., Putt, M., Sawaya, H., et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(11): 1385]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63(8), s. 809-816. [odkaz]
8. Cardinale, D., Colombo, A., Torrisi, R., et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(25), s. 3910-3916. [odkaz]
9. Fallah-Rad, N., Walker, J. R., Wassef, A., et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57(22), s. 2263-2270. [odkaz]
10. Zardavas, D., Suter, T. M., Van Veldhuisen, D. J., et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin. Oncol.*, 2017, 35(8), s. 878-884. [odkaz]
11. Rigaud, V., Ferreira, L. R. P., Ayub-Ferreira, S. M., Ávila, M. S., Brandão, S. M. G., Cruz, F. D., Santos, M. H. H., Cruz, C. B. B. V., Alves, M. S. L., Issa, V. S., Guimarães, G. V., Cunha-Neto, E., Bocchi, E. A. et al. Circulating *miR-1* as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget.*, 2017, 8, s. 6994-7002. [odkaz]
12. Qin, X., Chang, F., Wang, Z., Jiang, W. Correlation

- of circulating pro-angiogenic miRNAs with cardiotoxicity induced by epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with breast cancer. *Cancer Biomark.*, 2018, 23(4), s. 473-484. [\[odkaz\]](#)
13. **Leger, K. J., Leonard, D., Nielson, D., de Lemos, J. A., Mammen, P. P., & Winick, N. J.** Circulating microRNAs: Potential Markers of Cardiotoxicity in Children and Young Adults Treated With Anthracycline Chemotherapy. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2017, 4, 6(4): e004653. [\[odkaz\]](#)
  14. **Desai, V. G., C Kwekel, J., Vijay, V., Moland, C. L., Herman, E. H., Lee, T., Han, T., Lewis, S. M., Davis, K. J., Muskhelishvili, L., Kerr, S., & Fuscoe, J. C.** Early biomarkers of doxorubicin-induced heart injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 2014, 281(2), s. 221-9. 281(2), 221–229. [\[odkaz\]](#)
  15. **Zhu, J. N., Fu, Y. H., Hu, Z. et al.** Activation of miR-34a-5p/Sirt1/p66shc pathway contributes to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Sci. Rep.*, 2017, 19, 7: 11879. [\[odkaz\]](#)
  16. **Zhu, Z., Li, X., Dong, H., Ke, S., Zheng, W. H.** Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2018, 11(10), s. 4987-4995. [\[odkaz\]](#)
  17. **Nishimura, Y., Kondo, C., Morikawa, Y., Tonomura, Y., Torii, M., Yamate, J., Uehara, T.** Plasma miR-208 as a useful biomarker for drug-induced cardiotoxicity in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, 35(2), s. 173-180. [\[odkaz\]](#)
  18. **Tony, H., Yu, K., Qiutang, Z.** MicroRNA-208a Silencing Attenuates Doxorubicin Induced Myocyte Apoptosis and Cardiac Dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015, 2015: 597032. [\[odkaz\]](#)
  19. **Oliveira-Carvalho, V., Ferreira, L. R., Bocchi, E. A.** Circulating mir-208a fails as a biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, 35(9), s. 1071-1072. [\[odkaz\]](#)
  20. **Oatmen, K. E., Toro-Salazar, O. H., Hauser, K., Zellars, K. N., Mason, K. C., Hor, K., Gillan, E., Zeiss, C. J., Gatti, D. M., Spinale, F. G.** Identification of a novel microRNA profile in pediatric patients with cancer treated with anthracycline chemotherapy. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2018, 315(5), s. H1443-H1452 [\[odkaz\]](#)
- Studie byla podpořena projektem TA ČR – TREND, č. projektu FW03010174.
- Do redakce došlo 16. 9. 2022

Adresa pro korespondenci:  
doc. RNDr. Pavlína Kušnierová, Ph.D.  
Oddělení klinické biochemie, Ústav laboratorní medicíny  
Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba  
e-mail: pavlina.kusnierova@fno.cz