



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Joanna Janiszewska
Instytut Genetyki Człowieka
Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu

Stypendystka projektu pt. „Wsparcie stypendialne dla doktorantów na kierunkach uznanych za strategiczne z punktu widzenia rozwoju Wielkopolski”, Poddziałanie 8.2.2 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki

Identyfikacja potencjalnie onkogennych mikroRNA zaangażowanych w patogenezę raka krtani

Płaskonabłonkowy rak krtani (LSCC), należący do grupy nowotworów głowy i szyi (HNSCC) stanowi poważny problem medyczny zarówno w Wielkopolsce jak i w całej Polsce. Ze względu na swoje umiejscowienie i dużą heterogenność guza leczenie tego nowotworu jest bardzo trudne i inwazyjne, co powoduje spadek komfortu życia u chorych po operacji. Pomimo postępu w medycynie nie obserwuje się poprawy w efektywności leczenia, co przekłada się na niski wskaźnik 5 letniego przeżycia – około 50%.

Według Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w latach 1999-2011 w Polsce u 31938 osób zdiagnozowano ten nowotwór. W województwie Wielkopolskim zachorowało 2809, co spowodowało, że plasuje się on w niechlubnej czołówce, na 3 miejscu w rankingu liczby zachorowań w przeciągu tego okresu. W tym czasie, w samym mieście Poznaniu zachorowało 380 mężczyzn i 73 kobiet, co daje ok. 16 % wszystkich zachorowań w Wielkopolsce i umiejscawia na 4 miejscu wśród wszystkich miast w Polsce. W związku z tym, że województwo Wielkopolskie przoduje w liczbie chorych z płaskonabłonkowym rakiem krtani bardzo istotne dla naszego regionu jest kontynuowanie badań nad genetycznym podłożem tego nowotworu w celu poprawy diagnostyki, prognostyki i leczenia.

Pomimo tego, że do głównych czynników ryzyka wystąpienia płaskonabłonkowego raka krtani zalicza się wieloletnią ekspozycję na dym tytoniowy oraz nadużywanie wysokoprocentowych alkoholi to w ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby przypadków wśród osób niepalących, niepijących oraz w młodszym wieku. W związku z tym zaczęto zwracać większą uwagę na czynniki genetyczne oraz zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus* - HPV).

Odkrycie cząsteczek mikroRNA, ich zaangażowania w regulację ekspresji onkogenów oraz genów supresorowych pozwala na nowo rozpatrywać podstawy molekularne nowotworzenia, a co za tym idzie intensywne badanie w kierunku klinicznych i

patologicznych biomarkerów. Fakt, że miRNA zaangażowane jest we wszystkie fizjologiczne i patologiczne procesy komórkowe oraz przede wszystkim udowodnienie wysokiej tkankowej specyficzności a co najważniejsze stabilności w płynach ustrojowych, skłoniło do podjęcia badań nad miRNA w płaskonabłonkowym raku krtani.

Moja praca doktorska skupia się na poszukiwaniu potencjalnie onkogennych miRNA zaangażowanych w patogenezę płaskonabłonkowego raka krtani, a także identyfikacji genów przez nie regulowanych. Badania prowadzone są w ścisłej współpracy z Kliniką i Katedrą Otolaryngologii, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Dzięki temu dysponuję materiałem pierwotnym w postaci wycinków guzów i marginesów pochodzących od pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem krtani. Daje to możliwość weryfikacji wyników uzyskanych z linii komórkowych jak i korelacji otrzymanych danych z opisem histopatologicznym guza i charakterystyką pacjenta pochodzącego z Wielkopolski.

Materiał do badań stanowiło 20 linii komórkowych wyprowadzonych z guzów krtani oraz materiał pierwotny od 50 pacjentów po laryngektomii, a także grupa kontrolna składająca się z RNA wyizolowanego z prawidłowej krtani, komórek tchawicy oraz mieszaniny komórek z oskrzeli i tchawicy oraz prawidłowych marginesów operacyjnych. Pierwotne wyniki mojej pracy wykazały istotne różnice w profilach ekspresji mikroRNA pomiędzy grupą badaną (linie komórkowe i materiał pierwotny), a grupą kontrolną. Umożliwiły one wytypowanie dwóch, potencjalnie onkogennych miRNA miR-1290 i miR-1246. Następnie za pomocą analiz *in silico*, przy użyciu ogólnie dostępnych baz danych wskazano na geny prawdopodobnie regulowane przez te miRNA. Wybrane mikroRNA oraz regulowane przez nie geny, nie były wcześniej opisywane w kontekście nowotworów krtani, co z jednej strony podkreśla nowatorski charakter mojej pracy, a z drugiej daje nadzieję na identyfikację nowych, ważnych czynników zaangażowanych w patogenezę raka krtani. Kolejne etapy badań zweryfikują regulację wybranych genów na poziomie mRNA jak i białka, co będzie punktem wyjścia do badań na archiwalnym materiale pierwotnym. Dodatkowo analizy funkcjonalne wpływu wybranych mikroRNA na podstawowe procesy życiowe komórek odpowiedzą na pytanie jaką rolę mogą spełniać miR-1290 oraz miR-1246 w patogenezie LSCC. Ponadto współpraca z dużym, dobrze prosperującym ośrodkiem medycznym daje możliwość potwierdzenia uzyskanych wyników na większych grupach pacjentów, ale również na przełożenie badań podstawowych do codziennej praktyki lekarskiej.

Podsumowując, biorąc pod uwagę opisane wyżej właściwości miRNA oraz coraz częściej pojawiające się prace opisujące ich wykorzystanie w diagnostyce i leczeniu, a także współpracę z Katedrą i Kliniką Otolaryngologii, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu rezultaty mojej pracy doktorskiej mają szansę wpisać się jako istotne dla naszego regionu. Uzyskane wyniki wskażą na mikroRNA istotnie zaangażowane w proces nowotworzenia oraz

pomogą wytypować nowe potencjalne geny supresji nowotworowej. Dane te mogą stanowić podstawę do dalszych badań na modelach zwierzęcych, co następnie daje możliwość współpracy z firmami farmaceutycznymi umożliwiając rozwój gospodarki naszego regionu w zakresie poprawy ochrony zdrowia. Prowadzone przeze mnie badania pomimo charakteru badań podstawowych dają szansę zarówno na poszerzenie wiedzy, ale także realnego przełożenia na praktykę kliniczną w zakresie tak ważnego problemu wśród mieszkańców Wielkopolski, jakim jest płaskonabłonkowy rak krtani.