

W naszych badaniach zainteresowali my się wzrostem i progresją mięsaka prąkowanokomórkowego (RMS). Jest to jeden z częstszych typów nowotworów u dzieci. Wyróżnia się dwa podtypy tego nowotworu: zarodkowy (embrionalny, ERMS) i pcherzykowy (alweolarny ARMS), który najczęściej ma gorsze rokowania. Liczne przerzuty do odległych narządów i tkanek takich jak szpik kostny i płuca przyczyniają się do wysokiej śmiertelności wśród pacjentów z najbardziej zaawansowanym stadium choroby. Tradycyjne strategie leczenia RMS są w większości oparte na operacyjnym usunięciu guza, wspartym chemioterapią i radioterapią. Leczenie chirurgiczne pociąga za sobą bardzo często okaleczenie i deformacje dziecka. Najnowsze trendy w badaniach podstawowych i klinicznych zwracają szczególną uwagę na rozwój celowanych strategii terapeutycznych ukierunkowanych na blokowanie zmutowanych białek lub białek o zwiększonej ekspresji, w celu zmniejszenia efektów ubocznych. Jednakże w celu opracowania nowych terapii w przyszłości w pierwszej kolejności niezbędna jest bardziej szczegółowa wiedza na temat mechanizmów molekularnych leżących u podstawy tej choroby, co może na osiągnięcie, prowadzących badania podstawowe.

W zależności od pochodzenia guza wyodrębnia się nowotwory pochodzenia nabłonkowego (epitelialnego) oraz nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, nienabłonkowego. Mięsak prąkowanokomórkowy należy do tej drugiej grupy nowotworów. Przerzutowanie nowotworów nabłonkowych jest regulowane poprzez tzw. przejście epitelialno-mezenchymalne (EMT), na które składa się szereg kompleksowych zmian w komórce prowadzących do jej dozwolonej ruchliwości i inwazyjności i tym samym możliwości przerzutowania. Kilka czynników zostało poznanych jako kluczowe regulatory przejścia epitelialno-mezenchymalnego, w tym rodzina czynników transkrypcyjnych SNAIL. Czynniki transkrypcyjne wiążą się do regionów regulatorowych wielu genów, wpływając w ten sposób na poziom różnych białek w komórce. W naszych badaniach postulujemy, że czynniki regulujące przejście epitelialno-mezenchymalne w nowotworach nabłonkowych mogą również wpływać na przerzutowanie guzów nienabłonkowych. Jednakże inne mechanizmy molekularne mogą być odpowiedzialne za ten proces. Nasza grupa badawcza niedawno wykazała, że poziom SNAIL jest wyższy w ARMS, który zazwyczaj ma gorsze rokowania niż ERMS i może pełnić kluczową rolę w przerzutowaniu tego typu nowotworu.

Najnowsze publikacje sugerują również ważną rolę mikroRNA w rozwoju przerzutowanych guzów. MikroRNA to małe RNA regulujące ekspresję wielu różnych genów w komórce, dzięki czemu wpływają na wiele procesów komórkowych, takich jak wzrost nowotworu i jego przerzutowanie. W przyszłości mikroRNA mogą być na najlepszej drodze do wykorzystania klinicznego, bowiem jedno mikroRNA może znacząco regulować poziom kilku białek odpowiedzialnych za nowotworzenie. Niektóre badania wykazały już znaczącą rolę kilku mikroRNA w RMS. Niemniej jednak w literaturze brakuje kompleksowego badania opisującego znaczenie całej puli mikroRNA w komórce w rozwoju zmian przerzutowych w guzach o pochodzeniu nienabłonkowym. Co ważne, wiele przypadków RMS to guzy łagodne, a tylko te guzy, które stają się przerzutowe znacząco zmniejszają przeżywalność pacjentów. Dlatego te badania nad molekularnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za przerzutowanie są tymi najwłaściwymi.

Ponieważ w nowotworach pochodzenia nabłonkowego wykazano ważną rolę wpływu czynnika sygnałowego SNAIL-mikroRNA w przerzutowaniu, wysunęliśmy hipotezę, że podobne mechanizmy mogą być również kluczowe dla przerzutowania nowotworów nienabłonkowych, takich jak RMS. Dlatego w realizowanym projekcie chcemy w pierwszej kolejności zbadać wpływ czynnika transkrypcyjnego SNAIL na całą globalną pulę mikroRNA, dzięki czemu odkryjemy nowe mikroRNA regulowane przez SNAIL w nowotworach pochodzenia nienabłonkowego, które dotychczas nie zostały jeszcze opisane. Realizacja tego zadania pozwoli również wybrać do dalszych badań takie mikroRNA, które są w największym stopniu regulowane przez SNAIL. Zbadamy wpływ mikroRNA na ekspresję genów, podziały komórki, ich ruchliwość, przeżywalność i właściwości wspomagające unaczynienie guza. Są to parametry mające znaczenie w przerzutowaniu nowotworów. Określimy również rolę mikroRNA najbardziej regulowanych przez SNAIL we wzroście, unaczynieniu i przerzutowaniu mięsaka prąkowanokomórkowego w modelu mysim.

Według naszej wiedzy, taka kompleksowa analiza roli czynnika sygnałowego SNAIL-mikroRNA w przerzutowaniu RMS stanowi nowatorskie i innowacyjne podejście, które do tej pory nie zostało wcześniej zbadane przez innych naukowców na świecie. Wierzymy, że szczegółowe poznanie tej czynnika pozwoli lepiej zrozumieć przebieg tego typu nowotworu. Co jest tak ważne, wyniki otrzymane w proponowanym projekcie zostaną zaprezentowane na wielu lokalnych i międzynarodowych konferencjach naukowych na temat wzrostu nowotworów i opracowywania nowych leków, a następnie będą opublikowane w uznanych międzynarodowych czasopiśmie i w ten sposób wskażą kierunek dla przyszłych badań. Wierzymy, że mogą one być również istotne dla zrozumienia przerzutowania pozostałych typów nowotworów pochodzenia nienabłonkowego wykazujących ekspresję białka SNAIL.