

Celem proponowanych badań jest identyfikacja miRNA charakterystycznych dla hipoksji cyklicznej i określenie ich funkcji biologicznych w komórkach ludzkiego różbłónka naczy krwiono nych.

Pomimo stale udoskonalanych metod wykrywania i leczenia nowotworów, pozostają one jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Co roku wykrywa się około 14 milionów zachorowań, a 8 milionów ludzi umiera z ich powodu.

Hipoksja to stan, podczas którego do tkanek dostarczana jest niewystarczająca ilość tlenu. Jest ona cechą charakterystyczną niemal wszystkich guzów litych. Wskutek niedotlenienia nowotwory stają się odporne na terapię, a zarazem są bardziej agresywne i łatwiej tworzą przerzuty.

Ograniczona dostawa tlenu dotyka nie tylko komórek nowotworu, ale również naczyń doprowadzających do niego krwi. To, czy komórki naczyń krwionośnych (różbłónek), przystosują się do stanu niedotlenienia, decyduje o przeżyciu i dalszym wzroście guza.

Dotychczasowe badania koncentrowały się jednak głównie na wpływie hipoksji na komórki nowotworowe, pomijając rolę różbłónka.

Na nowotwory i ich otoczenie działają dwa rodzaje hipoksji: chroniczna i cykliczna.

Hipoksja chroniczna związana jest z niekontrolowanym intensywnym wzrostem guza i w sposób długotrwały dotyka tych komórek, które są daleko od naczyń krwionośnych dostarczających im tlen.

Hipoksja cykliczna natomiast wynika z zaburzonego krążenia krwi w naczyniach i polega na następowaniu po sobie naprzemiennych stanów niedotlenienia i prawidłowego dostępu tlenu.

Badania naukowe wskazują, że ten drugi rodzaj hipoksji silniej wpływa na zdolność tworzenia przerzutów przez nowotwory oraz ich odporność na radio- i chemioterapię.

Hipoksja cykliczna wciąż jednak jest poznana znacznie gorzej niż hipoksja chroniczna. Szczególnie mało wiadomo na temat jej regulacji na poziomie RNA, odbywającej się za pośrednictwem mikroRNA (miRNA), czyli krótkich RNA regulujących poziom białek.

miRNA, które regulują adaptację różbłónka do hipoksji cyklicznej, mogłyby zostać wykorzystane jako nowoczesne leki w terapii antynowotworowej.

Ich funkcja w komórkowej odpowiedzi na niedotlenienie cykliczne nie została jednak jak dotąd poznana, choć kontrolowanie miRNA podczas hipoksji cyklicznej dotykających różbłónek mogłoby umożliwić na przykład zahamowanie tworzenia nowych naczyń i „uduszenie” komórek guza poprzez odcięcie ich od źródła tlenu.

Aby zidentyfikować mikroRNA biorące udział w odpowiedzi na niedotlenienie cykliczne w komórkach ludzkiego różbłónka naczyń krwionośnych:

1. Określić, jak zmienia się poziom miRNA podczas przebiegu hipoksji cyklicznej i porównamy je do zmian zaobserwowanych przez nas w komórkach o prawidłowym stanie tlenu oraz podczas przebiegu hipoksji chronicznej.

2. Wykonujemy do wiadczenia z użyciem sztucznych mikroRNA oraz przeprowadzamy test tworzenia naczyń *in vitro* określamy, czy miRNA, zidentyfikowane w punkcie 1, bezpośrednio regulują adaptację do warunków hipoksji cyklicznej.

Badania proponowane w tym projekcie umożliwią identyfikację i poznanie roli miRNA dla adaptacji komórek naczyń do hipoksji cyklicznej.

W przyszłości nasza praca może przyczynić się do opracowania nowych antynowotworowych strategii terapeutycznych, opartych na mikroRNA.