

## **Poszukiwanie genetycznych determinantów złośliwości zmian pęcherzykowych tarczycy metodą screeningu genomowego**

Zmiany ogniskowe tarczycy są coraz częściej wykrywane w badaniach ultrasonograficznych (USG). Postęp diagnostyki USG – stale rosnąca jakość sprzętu, a przede wszystkim duże doświadczenie wykonujących badania - sprawia, że charakter wykrytej zmiany można wstępnie ocenić już na etapie badania USG. Często jednak, żeby stwierdzić czy zmiana może mieć charakter nowotworu złośliwego konieczne jest pobranie części guza metodą BAC – cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej. Wśród konkretnych typów zmian ogniskowych są jednak takie, których złośliwości nie da się rozróżnić tymi metodami. Konieczna staje się operacja, po niej okazuje się zaś, że aż 80% pacjentów poddanych zabiegowi usunięcia guzków miało zmiany łagodne – leczenie interwencyjne było więc niepotrzebne.

Żyjemy w czasach ogromnego postępu technik badań genetycznych. Przez wysokowydajne techniki screeningu genomowego możemy precyzyjnie analizować wiele genów jednocześnie Chcemy te osiągnięcia zastosować, korzystając z metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i sekwencjonowania przez genotypowanie (MIP). Chcemy lepiej poznać patogenezę choroby – poszukać takich nowych zmian genetycznych, które są charakterystyczne dla raków pęcherzykowych tarczycy, a nie występują w gruczolakach. I odwrotnie - takich, które są charakterystyczne dla gruczolaków, a nie występują w rakach pęcherzykowych tarczycy. Takie zmiany w przyszłości mogłyby różnicować zmiany łagodne od złośliwych jeszcze na etapie przedoperacyjnym, pomagając w podejmowaniu decyzji klinicznych.

Badania chcemy przeprowadzić na materiale z blozków parafinowych zgromadzonych po operacjach usunięcia raka lub gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Rozpoznanie histopatologiczne będzie najpierw niezależnie zweryfikowane przez dwóch współpracujących z nami histopatologów. Następnie, korzystając z najnowszych technik mikrodyssekcji, pobierzemy z tkanek guza materiał genetyczny do badań. Skorzystamy z takich narzędzi, które sprawiają, że ten materiał, który może pod wpływem zatapiania w parafinie zostać częściowo uszkodzony, będzie mógł być wykorzystany do dalszych badań. Równoległe do tego będziemy zbierać dane kliniczne pacjentów, których wycięte tkanki będziemy badać – dane kliniczne, laboratoryjne i obrazowe (takie jak wyniki ich przedoperacyjnych badań USG tarczycy czy nowego badania metodą sonoelastografii). Następnie wykonamy właściwy eksperyment – zbadamy setki tysięcy genów metodą sekwencjonowania nowej generacji. Wśród genów poszukamy takich, które występują w rakach, a nie występują w gruczolakach i nie były opisywane wcześniej, i takich, które występują w rakach tarczycy, jak również w rakach innych narządów. Sekwencjonowanie nowej generacji, choć jest genialną metodą w swoim założeniu, nie pozwala badać występowania innych zmian w genach. Do uzupełnienia tego „krajobrazu genetycznego” użyjemy metody sekwencjonowania przez genotypowanie (po raz pierwszy w tym kontekście), dzięki której będziemy mogli poszukać miejsc, w których określone geny ulegają powtórzeniom lub przekształceniom. Całość danych (a będzie ich bardzo dużo) poddamy wnikliwej obróbce i analizie. Dane z badań genetycznych porównamy ostatecznie z zebranymi przez nas danymi klinicznymi.

Dzięki projektowi będziemy potrafili odpowiedzieć na pytania czy:

- raki i gruczolaki pęcherzykowe tarczycy różnią się zmianami genetycznymi,
- są wśród tych zmian takie nowe czynniki, które mogą potencjalnie różnicować zmiany łagodne od złośliwych jeszcze przed operacją,
- raki tarczycy mają wspólne podłoże genetyczne z innymi nowotworami (może w przyszłości nie będziemy mówili o klasyfikacji nowotworów według określonych narządów, ale według określonych mutacji genetycznych).

Badanie zwiększy naszą wiedzę o sposobie powstawania zmian nowotworowych – jeżeli w wyniku badań znajdziemy różne zmiany genetyczne w przypadku raków i inne dla gruczolaków – będzie to znaczyło, że te nowotwory są różnymi chorobami, wykluczając jednocześnie możliwość bycia swoim continuum – powstawania raków na bazie istniejących gruczolaków. Swoimi eksperymentami z wykorzystaniem blozków parafinowych umożliwimy kolejne prace oparte na tej metody pozyskiwania materiału genetycznego. W naszym projekcie skorelujemy również wyniki studiów genetycznych prowadzonych na dużą skalę, dzięki jednoczesnej analizie wielu zmian, z danymi klinicznymi (po raz pierwszy ktoś dokona tak szerokiej analizy w tym kontekście). Wyniki naszego badania mogą się przyczynić w przyszłości do odnalezienia takiego zestawu zmian genetycznych i cech klinicznych, których obecność umożliwi trafne określanie rodzaju guzka tarczycy – jego łagodnego lub złośliwego charakteru bez konieczności poddawania się operacji. Wyniki naszego badania będą mogły być również wykorzystane do jak najlepszego planowania leczenia operacyjnego lub strategii kontrolnej (częstość wizyt w poradni endokrynologicznej, zakres wykonywanych przy tej okazji badań). Informacje uzyskane dzięki naszemu projektowi przyczynią się do poznania mechanizmów występowania nowotworów w ogóle i genów biorących udział w tym procesie, a także – w przyszłości – mogą umożliwić poszukiwanie nowych leków celowanych.