

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Świnia domowa jest kluczowym gatunkiem wykorzystywanym do produkcji mięsa. Stanowi również bardzo cenny gatunek modelowy w badaniach biomedycznych, o czym świadczy m.in. wyprowadzenie miniaturowych ras świń doświadczalnych. Odnotowany w ostatnich latach postęp w zakresie precyzyjnego wprowadzania zmian w sekwencji określonych genów stworzył nowe warunki do uzyskiwania świń modelowych dla określonych chorób o podłożu genetycznym, w tym dziedzicznych nowotworów. Mimo, że sekwencja genomowa tego gatunku jest od kilku lat dostępna, jej opis oraz mechanizmy zaangażowane w regulację ekspresji poszczególnych genów wciąż są niewystarczająco poznane.

Rak jelita grubego jest poważną i dość często występującym nowotworem człowieka. W opracowywaniu skutecznych metod zapobiegania, diagnostyki lub terapii tego typu schorzeń szczególnie przydatne są modele zwierzęce, odzwierciedlające przebieg choroby u ludzi. W niniejszych badaniach wykorzystane zostaną genetycznie zmodyfikowane świnię  $APC^{1311}$ , u których metodami inżynierii genetycznej wprowadzono mutację w genie  $APC$  (ang. adenomatous polyposis coli), będącą odpowiednikiem wariantu często występującego u pacjentów z rodzinną polipowatością jelita grubego. Świnię  $APC^{1311}$  cechują się genetycznie uwarunkowaną predyspozycją do rozwoju raka jelita grubego. Analizy histologiczne i molekularne polipów jelita grubego rozwijających się u świń  $APC^{1311}$  potwierdziły, że występują w nich wszystkie cechy charakterystyczne dla wczesnego stadium tego nowotworu u człowieka. Podobnie jak u ludzi, u świń  $APC^{1311}$  badania endoskopowe wykazały wewnątrzsobnicze zróżnicowanie tempa powstawania i rozwoju polipów. Obserwowane polipy miały wielkość od 5 mm dla najbardziej zróżnicowanej postaci gruczolaka do 2-4 cm zmian nowotworowych naciekających okoliczne tkanki. Biorąc pod uwagę fakt, że rozwój wszystkich polipów został zainicjowany przez tę samą mutację ( $APC^{1311}$ ), można przypuszczać, że zróżnicowanie tempa ich rozwoju wynika z działania dodatkowych, spontanicznych zmian genetycznych pojawiających się indywidualnie w każdym polipie.

W celu identyfikacji kluczowych zjawisk molekularnych (zmian transkryptomicznych, epigenomicznych), dla każdego z badanych stadiów rozwoju gruczolaka wykonana zostanie mikrodysekcja scharakteryzowanych pod względem histologicznym fragmentów polipa, a następnie próby zostaną poddane sekwencjonowaniu nowej generacji. Porównanie między badanymi stadiami pozwoli wytypować geny, epimutacje i szlaki sygnałowe, które są zaangażowane w progresję nowotworu. Z kolei porównanie polipów w tym samym stadium umożliwi identyfikację i rozróżnienie mutacji przypadkowych, nie wpływających na rozwój nowotworu od mutacji sprawczych, które z większym prawdopodobieństwem będą wspólne dla różnych polipów w tym samym stadium. Możliwe będzie również monitorowanie pojawiania się poszczególnych mutacji w trakcie rozwoju tego samego polipa. Należy podkreślić, że takie badania z wykorzystaniem modelu zwierzęcego dla raka jelita grubego człowieka są niezwykle cenne, ponieważ podobne analizy byłyby niezmiernie trudne do przeprowadzenia na grupie osób chorych. Uzyskane w niniejszej pracy wyniki pozwolą wzbogacić wiedzę o zjawiskach molekularnych towarzyszących rozwojowi nowotworu jelita grubego, a w przyszłości być może przyczynią się do opracowania nowych metod leczenia i zapobiegania progresji nowotworu we wczesnym stadium.