Badania naukowe prowadzone w ramach realizacji mojej rozprawy doktorskiej mają na celu wyjaśnienie czy zaburzona ekspresja cząsteczki miR-25-3p wpływa na procesy warunkujące progresję raka nerki: zdolność do oderwania się od komórek sąsiadujących – deadhezję, intensywne „namnażanie" komórek - proliferację, zwiększoną migrację, inwazję i zdolność do wydajnego dzielenia w celu inicjowania nowych ognisk choroby. Poprzez realizację projektu poszukam odpowiedzi na pytanie czy badana przeze mnie cząsteczka jest regulatorem procesu przerzutowania i warunkuje progresję choroby. Wyjaśnienie roli miR-25-3p w raku nerki byłoby nowym krokiem w kierunku poznania zaburzeń na poziomie molekularnym w przebiegu tego typu nowotworu, a może nawet w przyszłości byłoby podstawą do opracowania nowych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych.

W moich badaniach skupiam się na najczęściej występującym typie raka nerki, mianowicie raku nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego, w skrócie ccRCC (z ang. *clear cell Renal Cell Carcinoma*). ccRCC stanowi około 2-3% diagnozowanych nowotworów u człowieka. Wykryty we wczesnym stadium jako choroba miejscowa jest wyleczalny. Jednak bezobjawowy przebieg choroby warunkuje późne jej rozpoznanie i sprawia, że leczenie jest ograniczone i bardzo trudne. Jak wynika ze statystyk 5-letni wskaźnik przeżycia w przypadku pacjentów z miejscowym rakiem nerki w momencie diagnozy, wynosi 72,4%. 5-letni wskaźnik przeżycia dla pacjentów z rozsianym nowotworem wynosi tylko 12,1%.

Wysoka oporność na stosowane formy terapii i praktycznie brak skutecznych metod leczenia w zaawansowanej postaci nowotworu skłania do opracowania metod wczesnego wykrywania choroby oraz dokładnego poznania zaburzeń na poziomie molekularnym. Istnieje potrzeba wyznaczenia markerów, które mogłyby posłużyć za źródło informacji o stanie zaawansowania choroby, jej progresji, jak również stałyby się celem nowych terapii dostosowanych do indywidulanych potrzeb poszczególnych pacjentów – tzw. terapii ukierunkowanych molekularnie.

W ostatnim czasie dużą nadzieję w dziedzinie diagnostyki wiąże się z mikroRNA – małymi cząsteczkami RNA, które regulują działanie genów w komórkach poprzez ich „włączanie" lub „wyłączanie". Nieprawidłowa ilość tych cząsteczek prowadzi do zachwiania równowagi pracy genów poprzez ich błędną regulację. miR-25-3p może zarówno promować, jak i hamować rozwój nowotworów u człowieka poprzez regulację genów adhezyjnych, których zaburzenia obserwuje się na kolejnych etapach przerzutowania. Rola tej cząsteczki w raku nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego jest jednak nieznana.

U pacjentów z ccRCC poziom ekspresji zarówno miR-25-3p, jak i genów adhezyjnych jest zaburzony. Jak wykazały moje badania miR-25-3p jest jednym z regulatorów genów, które kodują białka adhezji komórkowej: *ITGA5* oraz elementy macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM): *COL5A1*, *COL11A1*. Poprzez indukowaną, celową zmianę poziomu miR-25-3p w komórkach nowotworowych wyprowadzonych z ccRCC wykazałam, że cząsteczka ta reguluje właściwości komórek nowotworowych: adhezję czyli przyleganie do komórek sąsiadujących, zdolność do migracji oraz intensywne namnażanie komórek nowotworowych. W dalszych badaniach zbadam wpływ miR-25-3p zdolność komórek raka nerki do wydajnego namnażania w celu tworzenia kolonii w miejscu wtórnej zmiany nowotworowej.

Prowadzone przeze mnie badania podstawowe łączą zarówno nadzieję na wykorzystanie wspomnianej cząsteczki mikroRNA jako marker do wczesnego wykrywania choroby gdy terapie przynoszą zadowalające efekty, jak może nawet wykorzystanie jej do celów terapeutycznych.

Realizacja badań przyczyniła się do poszerzenia aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów regulujących wzrost komórek nowotworowych i ich szerzenie w organizmie w przebiegu ccRCC, co daje realną szansę na opracowanie nowych i efektywnych narzędzi diagnostyki oraz terapii onkologicznej.