

Oponiaki należą do najczęstszych nowotworów śródczaszkowych. Większość z nich to łagodne nowotwory o dość dobrym rokowaniu dla pacjentów, ale ok. 20% to nowotwory bardziej agresywne, które stanowią poważny problem kliniczny. Łagodne oponiaki mają tendencję do progresji w kierunku podtypów bardziej agresywnych. Pomimo częstego występowania tych nowotworów, ich podłoże biologiczne jest wciąż słabo opisane. Mało poznane jest m.in. znaczenie zaburzeń epigenetycznych w patogenezie oponiaków, w tym znaczenie zaburzeń ekspresji mikro RNA (miRNA). MikroRNA to małe cząsteczki RNA, kodowane w genomie, które uczestniczą w regulacji syntezy białek i tym samym biorą udział w regulacji różnych procesów komórkowych. Nieprawidłowa ilość danego miRNA (nieprawidłowy poziom jego ekspresji) powoduje zmieniony poziom regulowanego przez nie białka. W sytuacji, gdy chodzi o białko istotne dla zachowania wewnętrznej równowagi w komórce, zaburzenie poziomu miRNA może pośrednio sprzyjać nabyciu przez komórkę cech nowotworowych. W przypadku większości miRNA związanych z nowotworami nie jest poznana przyczyna ich nieprawidłowej ekspresji. Może ona wynikać z zaburzonej regulacji epigenetycznej, której zasadniczym elementem jest modyfikacja chemiczna DNA i strukturalnych białek z nim związanych tj. histonów. We wcześniejszym badaniu nad jedną z lepiej poznanych modyfikacji epigenetycznych – metylacji DNA w oponiakach stwierdziliśmy nieprawidłowy poziom tej modyfikacji w obrębie 20 regionów genomowych kodujących miRNA.

Celem projektu jest określenie roli, jaką mogą te miRNA odgrywać w rozwoju oponiaków. Zamierzamy określić czy odmienny wzór modyfikacji epigenetycznych powoduje zmianę ich ekspresji oraz zbadać mechanizmy ich działania w komórce.

Proponowane badania obejmują badanie laboratoryjne wycinków oponiaków i fragmentów kontrolnych opon mózgowych bez cech nacieku nowotworowego a także eksperymenty na modelu oponiaka, jakim są linie komórkowe wyprowadzone z wycinków guzów pobranych od chorych. W wycinkach tkankowych oceniany będzie poziom metylacji DNA w regionach kodujących miRNA oraz poziom ekspresji tych mikroRNA, by zweryfikować czy ulegają one nieprawidłowej ekspresji w nowotworze.

W następnej kolejności przeprowadzone zostaną eksperymenty na liniach komórkowych. Ponieważ metylacja DNA jest tylko jednym z elementów regulacji epigenetycznej, na liniach komórkowych zostanie zbadana zależność pomiędzy występowaniem różnych modyfikacji epigenetycznych w regionach genomowych kodujących wybrane miRNA i poziomem ekspresji tych miRNA. Dodatkowo komórki poddane zostaną działaniu związku modulującego regulację epigenetyczną, aby zweryfikować czy ekspresja wybranych miRNA rzeczywiście podlega tego typu regulacji. W komórkach eksperymentalnie modyfikowany będzie poziom wybranych miRNA. Tak zmienione komórki poddane zostaną obserwacji i pomiarowi wybranych parametrów pozwalających określić ich potencjał nowotworowy. W komórkach tych będziemy analizować również ekspresję genów kodujących białka, co w połączeniu z analizami bioinformatycznymi pozwoli na identyfikację genów i kodowanych przez nie białek, które regulowane są poprzez badane w projekcie miRNA.

Temat badań został podjęty z kilku powodów. Ze względu na wysoką częstotliwość występowania i ograniczone możliwości terapeutyczne, oponiaki stanowią istotny problem kliniczny. Mechanizmy patogenezy tych guzów i progresji łagodnych oponiaków do bardziej agresywnych podtypów są słabo poznane. Wiadomo, że upośledzenie poziomu miRNA jest jedną z cech charakterystycznych komórek nowotworowych. Jednak w przypadku oponiaków rola regulacji epigenetycznej, jako przyczyny nieprawidłowej ekspresji miRNA nie była jak dotąd przedmiotem badań. Manipulowanie poziomem ekspresji mikroRNA u pacjentów stanowi eksperymentalną strategię terapeutyczną w onkologii i rozpoczęto co najmniej trzy badania kliniczne nad skutecznością takich terapii. Można zatem traktować miRNA jako potencjalny punkt uchwytu dla nowych metod leczenia chorych z oponiakami.