Jednym z najważniejszych odkryć naukowych ostatnich 30 lat jest ustalenie związku przyczynowego między infekcją wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) i rakiem szyjki macicy (CC). Za to odkrycie, Harald zur Hausen otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 2008 r. Od tego czasu zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego zostało dobrze udokumentowane jako czynnik sprawczy raka szyjki macicy. Dzięki rozwojowi metod biologii molekularnej, do dziś zidentyfikowano i opisano około 200 genotypów wirusa HPV. Wśród nich, około 60 jest związanych jest z błonami śluzowymi człowieka, a 15 zostało zdefiniowanych jako wirusy o wysokim potencjale onkogennym. Dwa z nich – typy HPV16 i HPV18 wykrywane są w około 70% przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy. Z tego względu stały się jednym z najważniejszych zidentyfikowanych czynników ryzyka rozprzestrzeniania się ludzkich nowotworów.

Rak szyjki macicy (CC) stanowi poważny problem epidemiologiczny i społeczny, szczególnie w krajach rozwijających się. W Polsce, spośród nowotworów złośliwych u kobiet, CC plasuje się na czwartym miejscu pod względem częstości zachorowań. Rocznie notuje się ponad 3000 nowych zachorowań, przy czym liczba ta nieco zmniejszyła się po wprowadzeniu programu profilaktycznego w 2006 roku. Nie zmieniły się jednak wskaźniki przeżyć, co oznacza, że około połowa kobiet, u których zdiagnozowano raka szyjki macicy nie przeżywa pięciu lat, a umieralność wśród tych kobiet jest o 70% wyższa niż w innych krajach Unii Europejskiej.

W przypadku raka szyjki macicy, duże znaczenie prognostyczne przypisuje się formie, w jakiej wirus występuje w komórkach gospodarza. W sytuacji gdy dochodzi do integracji genomu wirusa z genomem gospodarza, następuje utrata funkcjonalności wirusowego genu E2, którego rolą jest kontrola ekspresji onkogenów (E6 i E7). Wzrost poziomu produktów tych genów i ich interakcje z regulatorami cyklu komórkowego zapoczątkowuje proces onkogenezy.

Ciekawym, nowym markerem diagnostycznym raka szyjki macicy oraz, co ważne, zmian przednowotworowych, wydaje się być określenie profilu wybranych microRNA (miRNA), czyli krótkich, niekodujących cząstek RNA. Biorą one udział w wyciszaniu genów na poziomie transkrypcyjnym. miRNA odgrywają kluczową rolę w powstawaniu guzów, angiogenezie, inwazji i apoptozie w różnych typach nowotworów.

Materiałem do realizacji zaprojektowanego badania są próbki cytologiczne z szyjki macicy, pobrane podczas rutynowego badania ginekologicznego na płynne podłoże prezerwujące. Z tak zabezpieczonego materiału, możliwe jest wykonanie preparatu mikroskopowego i jego ocena zgodnie z systemem Bethesda, ale również izolacja DNA i RNA.

Pierwszy etap realizacji projektu to charakterystyka próbek pod względem infekcji HPV, czyli uzyskanie obrazu cytologicznego zmian śródnabłonkowych, wykrycie obecności DNA wirusa w komórkach oraz zidentyfikowanie jego typu celem określenia przynależności do grupy wirusów o niskim, bądź wysokim potencjale onkogennym.

Charakterystyka molekularna próbek wykonana w etapie drugim, dostarczy informacji o stopniu integracji wirusowego DNA z genomem gospodarza oraz o zmianach w ekspresji wybranych dziesięciu miRNA. Tak dobrany zestaw, pozwoli na określenie profilu zmian zachodzących na etapie molekularnym w różnych stanach – przedinwazyjnych oraz w raku szyjki macicy. Uzyskane wartości zostaną porównane z wynikami w grupie kontrolnej, którą stanowić będzie 50 pacjentek bez stwierdzonych zmian cytologicznych i bez infekcji HPV.

Procesy zachodzące na poziomie molekularnym, przyczyniające się do występowania zmian przednowotworowych i nowotworowych nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione, dlatego celem projektu jest kliniczna i molekularna charakterystyka próbek cytologicznych szyjki macicy oraz określenie profilu ekspresji miRNA związanego z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego.

Wczesne wykrywanie powstałych zmian nowotworowych, odgrywa kluczową rolę w procesie terapeutycznym chorób onkologicznych. Określenie profilu miRNA w korelacji z integracją wirusowego DNA do genomu pacjentek, zwiększy wiedzę o molekularnych procesach zachodzących w zakażonych komórkach. Może przyczynić się również do opracowania nowego, nieinwazyjnego narzędzia diagnostycznego i terapeutycznego, co w efekcie może umożliwić prawidłową interpretację stanu pacjenta oraz wdrożenie skutecznych programów profilaktycznych.