

*Identyfikacja nowych mutacji u pacjentów z przyzwojakami głowy i szyi (HNPGL) w celu nowatorskiego prognozowania przebiegu klinicznego choroby.*

**Cele projektu badawczego:** Guzy chromochłonne (PCC) i przyzwojaki (PGL) to rzadkie nowotwory neuroendokrynne pochodzące z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy (PCC), zwojów współczulnych lub zwojów przywspółczulnych głowy i szyi (HNPGL). Razem określa się je jako PPGL. Guzy te wykazują najwyższy stopień dziedziczenia spośród wszystkich nowotworów, szacunkowo 40-45%. Głównym problemem klinicznym związanym z HNPGL jest podjęcie decyzji o wdrożeniu postawy wyczekującej/obserwacji lub o podjęciu operacji. HNPGL są bogato unaczynione, co sprawia, że operacje są niezwykle trudne. Czynniki pozwalające przewidzieć zachowanie guza nie zostały jeszcze dobrze zdefiniowane. Istnieje już pewna wiedza na temat genetycznych podstaw powstawania tych nowotworów, ale dotyczy to głównie guzów chromochłonnych. Prognozowanie przebiegu choroby i rokowania HNPGL będzie możliwe dzięki odkryciu nowych mutacji, które zostaną zdefiniowane w proponowanym projekcie, a następnie skorelowane z cechami klinicznymi. Korelacja danych genetycznych i przebiegu klinicznego choroby będzie stanowić źródło nowej wiedzy i pozwoli na podział chorych z HNPGL na pacjentów wysokiego i niskiego ryzyka.

*Cele naukowe projektu:*

1. Identyfikacja mutacji germinalnych w panelu genowym związanym z chorobą.
2. Wykrywanie mutacji genów somatycznych i szybkie wykrywanie mnogich nowotworów w przypadkach dziedzicznych.
3. Określenie korelacji pomiędzy czynnikami genetycznymi a przebiegiem choroby (np. tempem wzrostu guza, średnicy w momencie rozpoznania) lub jej nawrotami.

Stawiamy hipotezę, że czynniki genetyczne są silnie odpowiedzialne za cechy HNPGL, takie jak: aktywność hormonalna, rodzaj unaczynienia, agresywny wzrost w ścianę naczyń i progresja guza.

**Opis badania:** Do badania zakwalifikowano 80 pacjentów w wieku od 18 do 90 lat, leczonych od 2008 roku w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu z rozpoznaniem paraganglioma głowy i szyi. Pacjentów skategoryzowano według poniższych kryteriów: lokalizacji (paraganglioma kłębka szyjnego, paraganglioma szyjno-bębenkowy, inne) agresywność guza (np. tempo wzrostu), trudności chirurgiczne, powikłania po leczeniu i nawroty. Umożliwiło to identyfikację pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Próbkę krwi i guza pobrano od wszystkich pacjentów do badań genetycznych i patologicznych. W celu identyfikacji tych mutacji zostanie zastosowana metoda sekwencjonowania następnej generacji (NGS) Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel.

**Uzasadnienie dla podjęcia konkretnych problemów naukowych:** Zgodnie z powszechną wiedzą, badanie DNA germinalnego powinno być traktowane priorytetowo w paragangliomach głowy i szyi oraz paragangliomach klatki piersiowej. Istnieje również zalecenie dotyczące badań genetycznych, zarówno somatycznych, jak i germinalnych, niezależnie od wieku rozpoznania. Szczególnie, że badania genetyczne są bardzo skuteczne w przewidywaniu występowania przerzutów, czego idealnym przykładem jest mutacja genu SDHB, która prowadzi do powstania przerzutów w 40% lub więcej przypadków. Sekwencjonowanie następnej generacji, w przeciwieństwie do sekwencjonowania metodą Sangera, umożliwia głębsze sekwencjonowanie, co zapewnia dokładniejsze wykrywanie mutacji nawet pojedynczych nukleotydów. Może to zapewnić lepsze zrozumienie mutacji leżących u podstaw kancerogenezy HNPGL, np. poprzez wykrywanie mutacji mozaikowych.

**Najważniejsze spodziewane efekty:** Badanie to pozwoli lepiej zrozumieć genetyczne zróżnicowanie przyzwojaków głowy i szyi. Elementem nowości w pracy jest znalezienie nowych mutacji i skorelowanie ich z przebiegiem klinicznym choroby. Kolejną wartością dodaną będzie śledzenie dziedziczenia mutacji w rodzinnych triach. Pozwoli to na zaliczenie nowej mutacji do kategorii markerów. Wyniki naszych badań mogą w przyszłości przyczynić się do określenia cech klinicznych i zmian genetycznych, które wspólnie odpowiedzą na główne pytania kliniczne, umożliwią szybkie wykrycie współistniejących nowotworów w zespołach dziedzicznych i badania przesiewowe członków rodziny. Nowy algorytm genetyczny/kliniczny może mieć znaczący wpływ na kwalifikację pacjentów, metody leczenia i wreszcie na jakość życia pacjentów i wydatki medyczne. Dzięki zdobytej nowej wiedzy na temat genetyki, uzyskanej w ramach tych badań, będzie możliwe przewidywanie przebiegu choroby, współwystępowania innych nowotworów, przerzutów czy nawrotów. Będzie też można zaplanować odpowiednie leczenie - przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub wdrożenie postawy wyczekującej, oraz badań kontrolnych. Identyfikacja mutacji genetycznych i szlaków molekularnych w HNPGL może dostarczyć nowej wiedzy dla całej grupy guzów współczulnych i przywspółczulnych wywodzących się z grzebienia nerwowego. Szeroki kontekst badań ma na celu dostarczenie ważnych informacji na temat naturalnej historii PPGL.