

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi **jest szóstym pod względem częstości występowania nowotworem na świecie**, będącym powodem około **500 tysięcy zachorowań w skali roku**. Badania epidemiologiczne wykazały, że ekspozycja na kancerogeny, takie jak dym tytoniowy czy wysokoprocentowy alkohol, związana jest ze zwiększonym prawdopodobieństwem zachorowania na HNSCC. Do czynników ryzyka należą również zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. *Human Papilloma Virus*), ze szczególnym uwzględnieniem typów HPV16 i HPV18. Leczenie HNSCC polega na stosowaniu metod chirurgicznych uzupełnionych pooperacyjną chemio- i/lub radioterapią. Mimo znaczącego rozwoju tych metod terapeutycznych, **5-letnie przeżycie wśród chorych na HNSCC nie uległo poprawie**. Konieczne stało się zatem opracowanie alternatywnych sposobów leczenia. Wśród nich rosnące zainteresowanie zyskują metody molekularne, takie jak **terapia genowa, której obiecującym narzędziem stają się cząsteczki mikro RNA**.

Mikro RNA (miRNA) są krótkimi, niekodującymi cząsteczkami RNA (kwas rybonukleinowy, ang. *Ribonucleic Acid*), które biorą udział w regulacji ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym. Wykazano, że miRNA nie funkcjonują wyłącznie w obrębie komórki, w której doszło do ich biogenezy. Cząsteczki te obecne są w licznych płynach ustrojowych, takich jak łzy, ślina, mocz, mleko czy surowica krwi. Biorą udział w komunikacji międzykomórkowej, wpływając na ekspresję genów zarówno w sąsiadujących, jak i odległych tkankach.

Udowodniono, że **nieprawidłowości w ekspresji miRNA mogą przyczyniać się do postępowania procesu nowotworzenia**. W wyniku badań wstępnych autorzy projektu zidentyfikowali 48 cząsteczek mikro RNA (23 podlegające nadekspresji i 25 podlegających obniżonej ekspresji), których **poziom ekspresji podlega znacznemu obniżeniu w tkance nowotworowej** pochodzącej od chorych z HNSCC. Ponadto w wyniku badań z wykorzystaniem ustalonych linii komórkowych HNSCC (FaDu, H103) autorzy projektu wykazali, że miR-6510 obniża zdolność proliferacji i migracji komórek nowotworowych.

Celem projektu jest **identyfikacja miR-6510-3p jako potencjalnego supresora nowotworowego HNSCC**. Zakłada się, że **wywołanie stabilnej, podwyższonej ekspresji miR-6510 w komórkach modelu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi prowadzi do spadku ich proliferacji, zatrzymania cyklu komórkowego oraz indukcji procesu śmierci komórkowej**. Uważa się również, że **nadekspresja miR-6510 przyczyni się do uwrażliwienia komórek HNSCC na działanie leków cytostatycznych i promieniowania jonizującego**.

W celu weryfikacji wyżej postawionych hipotez planuje się realizację następujących celów szczegółowych:

1. Opracowanie modelu badawczego linii komórkowych HNSCC wykazujących nadekspresję/obniżoną ekspresję miRNA miR-6510 z wykorzystaniem odpowiednio: wektora lentiwirusowego lub chemicznie zmodyfikowanych antysensownych miRNA blokujących aktywność miR-6510.
2. Ocena wpływu nadekspresji/obniżonej ekspresji miR-6510 na proliferację, migrację i indukcję procesu śmierci komórkowej w komórkach HNSCC.
3. Ocena odpowiedzi komórek HNSCC na działanie cytostatyków i promieniowanie jonizujące po wywołaniu nadekspresji/obniżonej ekspresji miR-6510.

Badania zostaną przeprowadzone z użyciem ustalonych linii komórkowych raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi (FaDu i H103) oraz dwóch pierwotnych linii komórkowych wyprowadzonych z guzów chorych z HNSCC.

Wyniki uzyskane podczas realizacji projektu wpłyną na poszerzenie ogólnoswiatowej wiedzy na temat roli mikroRNA miR-6510 w patogenezie raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi oraz możliwości jego zastosowania w terapii genowej tego nowotworu zarówno jako samodzielnego środka terapeutycznego, jak i elementu uzupełniającego konwencjonalne metody leczenia.