

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) jest najczęstszą postacią raka nerki i stanowi 90% wszystkich guzów, przy czym najczęstszym typem histologicznym jest jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) (75%). Obserwuje się 5-letnie przeżycie u nawet 90% pacjentów z wczesną, zlokalizowaną chorobą, ale spada do 12% u pacjentów z odległymi przerzutami. Jasnokomórkowy rak nerki jest guzem silnie unaczynionym i to czyni go tak trudnym do skutecznego leczenia. Dlatego, obecnie prowadzone terapie skupiają się na zahamowaniu głównie procesu ukrwienia guza działając na różne szlaki sygnalizacyjne, a stosowane środki antyangiogenne takie jak sunitynib, pazopanib, kabozantynib czy ewerolimus hamują postęp choroby nowotworowej. Innym typem leczenia jest immunoterapia np. blokerami szlaku programowanej śmierci komórek 1 (PD-1) jednak ona również nie daje spektakularnych efektów w leczeniu pacjentów. Łączenie stosowanych terapii zwiększa szanse na przeżycie. Badania pokazują, że wśród pacjentów z jasnokomórkowym rakiem zaklasyfikowanych do grup wysokiego i niskiego ryzyka odkryto, że geny o różnej ekspresji w tych dwóch grupach były odmienne, a podstawowe szlaki sygnałowe również były unikalne. Oznacza to, że terapia musi być dostosowana do indywidualnych zmian w obrębie guza chorego i oceniać szanse wyleczenia konkretnego pacjenta.

Najnowsze wyniki badań sugerują również ważną rolę mikroRNA (miRNA) w rozwoju przerzutujących guzów. MiRNA to małe RNA regulujące ekspresję wielu różnych genów w komórce, dzięki czemu wpływają na wiele procesów komórkowych, takich jak wzrost nowotworu i jego przerzutowanie. W przyszłości miRNA mogą być wykorzystane klinicznie, bowiem jedno miRNA może znacząco regulować poziom kilku białek odpowiedzialnych za proces nowotworzenia. Rola miRNA w patogenezie jasnokomórkowego raka nerki jest nadal mało poznanym obszarem. Wiele potencjalnych biomarkerów obejmuje miRNA o różnej ekspresji jednak tylko kilka z nich zostało zweryfikowanych doświadczalnie. Nasze badania wstępne pokazują, że wzrost wybranych miRNA w komórkach jasnokomórkowego raka nerki powoduje wzrost ekspresji genów odpowiadających za progresję nowotworu. Do tych zmian dochodzi przez zahamowanie degradacji niektórych miRNA przez białko MCPIP1, które jest uważane za potencjalny supresor nowotworzenia. MiRNA jest zaangażowane w aktywację różnych ścieżek sygnałowych między innymi Wnt/ β -katenina, która jest ważna dla biologii jasnokomórkowego raka nerki. β -katenina to białko, które wzmacnia ekspresję genów zaangażowanych m.in. w procesy indukujące wzrost komórek. W komórkach nowotworowych nadmierna aktywność β -kateniny może powodować utratę kontroli nad cyklem komórkowym, wzmożoną proliferację oraz wzrost właściwości migracyjnych i inwazyjnych komórek nowotworowych wpływając tym samym na proces przerzutowania. W naszych badaniach, zaobserwowaliśmy, że komórki jasnokomórkowego raka nerki charakteryzuje podwyższony poziom kilku miRNA oraz β -kateniny, i towarzyszy temu zwiększona aktywność migracyjna. Dlatego uważamy, że dokładniejsze badania nad molekularnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za przerzutowanie i uwzględniające aktywację ścieżki sygnałowej miRNA- β -katenina są niezbędne.

Proponowany projekt zakłada sprawdzenie mechanizmu odpowiedzialnego za zwiększoną aktywność migracyjną i inwazyjność komórek jasnokomórkowego raka nerki oraz zbadanie jak modyfikacje β -kateniny sprzyjają progresji tego nowotworu. Chcemy również ocenić, czy zmieniające się miRNA i aktywacja β -kateniny mogą być czynnikami prognostycznymi w jasnokomórkowym raku nerki. Ostatnim punktem będzie analiza, czy w komórkach epitelialnych nerek, w mysim modelu, w których nie ma ekspresji genu *Zc3h12a*, kodującego białko *Mcpip1* aktywowana jest oś miRNA- β -katenina. W naszych badaniach wykorzystamy hodowle komórkowe jasnokomórkowego raka nerki, mysie modele z upośledzonym układem odporności oraz tkankowo specyficzne modele zwierzęce pozbawione ekspresji genu *Zc3h12a*. Będziemy wykorzystywać szereg technik i metod z zakresu biologii molekularnej, komórkowej i biochemii. Badania przeprowadzone w tym projekcie badawczym mogą pomóc zrozumieć mechanizmy odpowiedzialne za udział MCPIP1 w regulacji poziomu miRNA, β -kateniny oraz w aktywności i inwazyjności komórek jasnokomórkowego raka nerki.

Według naszej wiedzy, taka analiza roli osi sygnalizacyjnej miRNA- β -katenina w progresji i inwazyjności jasnokomórkowego raka nerki stanowi nowatorskie i innowacyjne podejście, które do tej pory nie zostało wcześniej zbadane przez innych naukowców na świecie. Wierzmy, że szczegółowe poznanie tej ścieżki pozwoli lepiej zrozumieć przebieg tego typu nowotworu. Co jest także ważne, wyniki otrzymane w proponowanym projekcie zostaną zaprezentowane na lokalnych i międzynarodowych konferencjach naukowych na temat biologii nowotworów i mogą pomóc w opracowywaniu nowych terapii, a następnie będą opublikowane w uznanych międzynarodowych czasopismach i w ten sposób wskażą kierunek dla przyszłych badań.