

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie, który w tylko samym 2018 roku został zdiagnozowany około 890 000 razy. Co więcej, zapadalność nadal niepokojąco wzrasta, zwłaszcza w grupie młodych, niepalących mężczyzn z krajów rozwiniętych, którzy przeszli zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Głównymi czynnikami ryzyka rozwoju tego nowotworu są nadmierne, długotrwałe spożywanie alkoholu i/lub tytoniu, środowiskowe czynniki rakotwórcze i wcześniejsze przebycie HPV. Co ciekawe, osoby nienarażone na HPV w porównaniu z pacjentami po infekcji mają gorszą odpowiedź na leczenie, a tym samym i rokowania. Jednakże nadal istnieje pilna potrzeba edukacji i organizacji programów szczepień w tej grupie młodych ludzi.

Nowotwory głowy i szyi rozwijają się głównie w krtani, jamie ustnej i gardle. Charakteryzują się one brakiem jednorodności, która sprawia, że standardowe metody leczenia, takie jak chemio- i radioterapia, resekcja chirurgiczna czy leczenie systemowe m.in. karboplatiną, cetuksymabem, czy cisplatiną przynoszą niezadowalające efekty. Udowodniono, że nawet agresywne łączone leczenie prowadzi do nawrotu choroby u prawie 50% pacjentów. Wysoka śmiertelność jest główną motywacją do poszukiwania cząsteczek, które mogłyby służyć jako przyszłe cele terapeutyczne lub leki same w sobie. Jednak spersonalizowane leczenie nie zawsze jest odpowiedzią na powszechny problem późnego wykrywania zaawansowanego już stadium choroby. Dlatego niezwykle ważne jest znalezienie biomarkerów wczesnego stadium nowotworu, które mogłyby posłużyć jako panel diagnostycznych badań przesiewowych.

W ostatnich latach niekodujące RNA zyskały duże zainteresowanie jako obiecujące źródło wiedzy o biologii człowieka i nowotworów, mechanizmach progresji choroby, a także odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo udowodniono, że wiele z nich może w przyszłości służyć jako biomarkery diagnostyczne specyficzne dla określonego typu, a nawet stadium guza. MikroRNA (miRNA) to cząsteczki, które mają zdolność regulowania ekspresji genów. Przez lata wielu badaczy udowodniło udział miRNA w licznych procesach komórkowych kluczowych dla rozwoju raka. Ponadto dużą część z nich scharakteryzowano jako hamujące nowotwory (supresory) lub powodujące wzrost guza (onkogeny) w różnych nowotworach złośliwych, w tym w rakach głowy i szyi. Wybrana do tego badania cząsteczka miRNA - miR-27b-5p - ulega nieprawidłowej ekspresji w licznych chorobach onkologicznych. Jest ona znana ze swojego powiązania ze wzrostem guza, przerzutami, a także z wpływem na leczenie i rokowanie pacjentów. MiR-27b-5p został przez nas wyselekcjonowany na podstawie poprzednich badań dotyczących jego oddziaływania z długim niekodującym RNA (lncRNA) LINC00052, które wykazały pozytywny wpływ jednoczesnej wysokiej ekspresji tego miRNA i niskiej ekspresji lincRNA na ogólne i pozbawione nawrotu choroby przeżycie pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Nasze zainteresowanie niekodującymi RNA wynika z ich znanego szerokiego zaangażowania w złożoną sieć interakcji i szlaków sygnałowych zachodzących zarówno w zdrowych, jak i nowotworowych komórkach. W poprzednich latach naszemu zespołowi udało się udowodnić istotną rolę niekodujących cząsteczek RNA, np. let-7d, miR-18a, miR-205, ZFAS1 i EGOT lncRNA, a także LINC00052 w biologii tej grupy nowotworów. Wielokrotnie podkreślaliśmy również potencjał powyższych krążących cząsteczek jako diagnostycznych biomarkerów, których oznaczenie techniką płynnej biopsji może zrewolucjonizować diagnostykę tej grupy nowotworów.

Celem naszego projektu jest zbadanie potencjału miR-27b-5p jako biomarkera w nowotworach głowy i szyi. Powyższy projekt zbada zmiany poziomu ekspresji tego miRNA w zależności od rodzaju tkanki (zdrowa, guz), lokalizacji guza (krtani, jama ustna, gardło) i statusu HPV (dodatni, ujemny), ale także wyjaśni jak standardowe leczenie raka wpływa na ilość wspomnianego miRNA i cząsteczek, z którymi oddziałuje miR-27b-5p (targety), natomiast ich funkcja będzie analizowana w modelach linii komórkowych przez system reporterowy. Nasza praca będzie opierać się na próbkach nowotworów z dopasowanymi fragmentami okalającej tkanki zdrowej pobranych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu przez nasz zespół, do których przypisane są dane kliniczno-patologiczne, oraz na odpowiednich liniach komórkowych (używanych przez nas wcześniej i dostępnych w naszym laboratorium). Projekt będzie obejmował nie tylko ocenę poziomu ekspresji miR-27b-5p, ale także analizę funkcjonalną jego targetów, które zostały wcześniej wyselekcjonowane poprzez bioinformatyczną analizę bazy danych TCGA oraz GEO. Wpływ napromieniania i chemioterapii na poziomy tego miRNA i jego targetów w liniach komórkowych zostanie zbadany po ekspozycji na wybrane czynniki za pomocą testów sprawdzających ich żywotność, ruchliwość, zdolność do dzielenia się i wzrostu. Uzyskane dane zostaną przeanalizowane i porównane z bazą danych TCGA i GEO, tworząc pełny obraz potencjału cząsteczek jako przyszłego biomarkera.

Wierzimy, że właściwie przeprowadzona analiza funkcjonalna targetów miR-27b-5p może przyczynić się do specyfikacji panelu biomarkerów dedykowanego nowotworom głowy i szyi. Jesteśmy przekonani, że określenie roli powyższego miRNA pozwoli nam lepiej zrozumieć i scharakteryzować grupę raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, oraz odpowiedzieć na pytanie, czy miR-27b-5p zostanie biomarkerem wykrywania, odpowiedzi na leczenie lub stadium choroby w przyszłości. Nasza praca może przyczynić się do szybszej diagnozy i spersonalizowanego leczenia pacjentów onkologicznych.