

Small non-coding RNA jako wczesne wskaźniki nowotworzenia w dziedzicznych zaburzeniach naprawy DNA

Choroby nowotworowe w Polsce jak i na świecie zazwyczaj dotyczą osób dorosłych. Mimo to w Polsce w 2022 zdiagnozowano 900 nowych przypadków raka wśród dzieci i niestety w grupie tej obserwuje się wzrost zachorowalności. Do najczęstszych nowotworów wśród dzieci należą białaczki (28%) oraz chłoniaki (15%), a aż 10% wszystkich zachorowań u dzieci stanowią nowotwory pochodzenia dziedzicznego związane m.in. z zaburzeniami naprawy DNA charakterystycznych dla zespołu Ataksji-Teleangiektazja (AT) i zespołu Nijmegen (NBS).

AT i NBS to rzadkie choroby genetyczne związane odpowiednio z mutacją genów *ATM* i *NBN*. Białka kodowane przez te geny pełnią ważne funkcje w mechanizmach naprawy DNA związanych z pęknięciami podwójnej nici DNA, które powstają wskutek narażenia na czynniki takie jak promieniowanie jonizujące. U osób z AT lub NBS obserwuje się utratę zdolności naprawy uszkodzeń DNA, co skutkuje zaburzeniami odporności, problemami z układem nerwowym oraz wysokim ryzykiem nowotworów, w szczególności chłoniaków i białaczek, które są główną przyczyną zgonów w tych zespołach. Dodatkowo ze względu na wysoką radiowrażliwość związaną z uszkodzeniem naprawy DNA istnieje konieczność niwelowania ekspozycji na promieniowanie jonizujące poprzez m.in. ograniczenie wykonywania tomografii komputerowej, co utrudnia prowadzenie badań przesiewowych w kierunku rozwoju raka. Znalezienie skutecznych biomarkerów w grupie wysokiego ryzyka jaką stanowią pacjenci z AT i NBS umożliwi stworzenie w przyszłości nieinwazyjnego testu, który byłby w stanie kontrolować przebieg choroby, a w przypadku wystąpienia nowotworu również oceniać przebieg leczenia, który u pacjentów z AT i NBS jest często wysoce toksyczne i może przyczyniać się do ponownego zachorowania.

Badania dotyczące nowotworów u osób dorosłych, takich jak np. rak piersi, jajnika, również związanych z uszkodzeniami naprawy pęknięć DNA (mutacje *BRC1/2*) wskazały na duży potencjał testów diagnostycznych opartych o krążące we krwi, krótkie niekodujące RNA (sncRNA). Dodatkowa badania na temat cząsteczek miRNA w AT, należących do grupy sncRNA, wskazują na możliwe wykorzystanie sncRNA w diagnostyce i przewidywaniu raka w AT jak i NBS. Brakuje jednak obecnie badań potwierdzających dokładność testu opartego o wolnokrążące sncRNA związane z uszkodzeniami naprawy DNA, a także badań przewidujących nowotwory hematologiczne na podłożu tych zaburzeń.

Aby wypełnić te luki w wiedzy, zaprojektowano dwuetapowe badanie, w którym planowana jest analiza specyficznych cząsteczek sncRNA u pacjentów z AT i NBS. W pierwszym etapie planowana jest rekrutacja pacjentów z AT i NBS, u których nie wykryto jeszcze choroby nowotworowej i ocena ilości poszczególnych sncRNA w surowicy związanych z zaburzoną naprawą uszkodzeń DNA. W drugim kroku planowana jest obserwacja pacjentów AT i NBS do rozpoznania choroby nowotworowej i pobieranie próbek w 3 punktach czasowych w celu rozpoznania specyficznej sygnatury nowotworzenia i przebiegu leczenia. Uzyskana sygnatura zostanie porównana z zidentyfikowaną sygnaturą niedoborów DNA, a także charakterystyką sncRNA uzyskaną z komórek guza, w celu sprawdzenia możliwości testu do przewidywania reakcji na leczenie.