

Magdalena Ducher-Hanaka
Zakład Farmacji Stosowanej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 07.04.2021 r.

tytuł rozprawy doktorskiej:

Ocena ekspresji genów warunkujących aktywność transdukcyjną wektorów rAAV

Streszczenie

Terapia genowa ukierunkowana jest przede wszystkim na korektę przyczyn choroby i zakłada stosowanie kwasów nukleinowych w leczeniu pacjentów. Nośnikami transgenów są głównie wektory wirusowe.

Wektory rAAV zyskują coraz większe zainteresowanie w dziedzinie terapii genowej. Charakteryzują się wieloma cechami (m.in. biobezpieczeństwo, brak patogenności, niska immunogenność, szeroki zakres serotypów), które umożliwiają wykorzystanie ich w praktyce klinicznej. Z dużym powodzeniem są wykorzystywane w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Obecnie preparaty rAAV dostępne są również w postaci leków (Glybera, Luxturna i Zolgensma).

W celu poprawy jakości opieki klinicznej pacjenta onkologicznego zwraca się uwagę na indywidualne podejście do jego leczenia. W tym aspekcie pomocne jest między innymi profilowanie molekularne, które pomaga zidentyfikować cele i wybrać najbardziej optymalną metodę leczenia.

Niniejsza praca jest kontynuacją badań prowadzonych w Zakładzie Farmacji Stosowanej WUM, dotyczących terapii genowej nowotworów i wektorologii rekombinowanych wirusów związanych z adenowirusami (rAAV). Badania wykonano w oparciu o materiał biologiczny pochodzący od pacjentów onkologicznych (nowotwory głowy i szyi, krtani, ślinianki, jamy brzusznej, jelita grubego, wątroby, sutka, jajnika, trzonu macicy), jak również wyselekcjonowany panel ATCC linii komórkowych (8 linii komórkowych raka jelita grubego, 4 linie komórkowe czerniaka ludzkiego, 2 linie komórkowe raka jajnika).

W pracy oceniono ekspresję trzech genów (*HSPG1*, *HSPG2*, *AAVR*), kodujących kluczowe białka receptorowe w dokomórkowej transmisji rAAV. Badania wykonano w oparciu o metodę qPCR, wykorzystując sondy molekularne TaqMan. Dokonano również analizy porównawczej ekspresji genów w materiale badanym.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazano ekspresję wszystkich genów badanych w materiale biologicznym. Zaobserwowano różnice we wzorcu ekspresji genów pomiędzy badanymi nowotworami i liniami komórkowymi. Najwyższą ekspresję genu *HSPG1* odnotowano w nowotworach wątroby, jelita grubego i trzonu macicy, a najniższą w nowotworach głowy i szyi. Ponadto najwyższą ekspresję genu *HSPG2* zaobserwowano w nowotworach jamy brzusznej, a najniższą w przypadku nowotworów głowy i szyi. Najwyższa ekspresja receptora *AAVR* była widoczna w nowotworach wątroby. Zaobserwowano również korelację pomiędzy poziomem genów *HSPG1* i *HSPG2* w nowotworach krtani ($p < 0,001$), a także między poziomem genów *HSPG1* i *AAVR* w liniach komórkowych raka jelita grubego ($p < 0,001$). Sygnatura ekspresji genów *HSPG1*, *HSPG2* i *AAVR* w nowotworach wątroby może warunkować ich podatność na genoterapię.

Poznanie wzorców ekspresji genów w nowotworach może być pomocne w opracowywaniu protokołów terapii genowej w kierunku personalizacji leczenia. Sygnatury genowe mogą wspomóc diagnostykę molekularną nowotworów w kierunku selekcji chorych do terapii genowej czy wczesnego wykrywania nowotworów.