

Lekarz Anna Malczewska

Rola mikroRNA w nowotworach neuroendokrynych jelita cienkiego

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

**Klinika Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynych
Katedra Patofizjologii i Endokrynologii**

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

**Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**

Zabrze rok 2018

AKceptuję
K I E R O W N I K
Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
BKudła
prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła

31.07.18

10. Streszczenie w języku polskim

Wstęp: MikroRNA (miRNA) stanowią krótkie cząsteczki niekodującego RNA, zaangażowane w regulację podstawowych funkcji komórkowych, a zaburzenie ich ekspresji może przyczyniać się do nowotworzenia.

Cel: Zidentyfikowanie miRNA o zaburzonej ekspresji w nowotworach neuroendokrynych jelita cienkiego (SBNEN), określenie ich roli w kancerogenezie i progresji choroby oraz ocena możliwości wykorzystania miRNA jako klinicznie użytecznych biomarkerów SBNEN.

Materiał i metody: Przeprowadzony został przegląd systematyczny publikacji zidentyfikowanych za pomocą wyszukiwarki PubMed i dotyczących ekspresji miRNA oraz ich roli w kancerogenezie SBNEN. Walidację roli obniżonej ekspresji miR-1 oraz miR-143 w przerzutach SBNET do węzłów chłonnych i wątroby w regulacji ekspresji onkogenów *NUAK2* oraz *FOSB* przeprowadzono w linii komórkowej KRJ-I oraz HEK293T.

Wyniki: SBNEN charakteryzują się zaburzoną ekspresją tkankowych oraz krążących miRNA. Dostępne doniesienia literaturowe dotyczące ekspresji miRNA w SBNEN w przeważającej większości nie są zbieżne, co najpewniej wynika z ograniczeń metodologicznych prowadzonych dotąd badań nad miRNA. Potencjalni kandydaci na biomarkery wysoko-zróżnicowanych SBNEN (SBNET) stanowią miR-21 oraz miR-7-5p (wymagają dalszej walidacji).

Obniżona ekspresja miR-1 oraz miR-143 w przerzutach SBNET do węzłów chłonnych i wątroby może stanowić potencjalny mechanizm progresji choroby poprzez zmniejszoną represję onkogenów *NUAK2* oraz *FOSB*, jednak te zależności wymagają potwierdzenia w odpowiednim modelu SBNET.

Brak powtarzalności wyników, korelacji pomiędzy tkankową a krążącą ekspresją miRNA (zgodnie z koncepcją „płynnej biopsji”), oraz zrozumienia biologicznej roli miRNA, uniemożliwiają na chwilę obecną ich wykorzystanie jako użytecznych klinicznie biomarkerów SBNEN.

Wnioski: Poznanie biologicznej roli miRNA oraz rozwiązanie ograniczeń metodologicznych prowadzonych badań nad miRNA stanowi niezbędny etap w kierunku wykorzystania miRNA jako przydatnych w praktyce klinicznej biomarkerów SBNEN.

Słowa kluczowe: mikroRNA, nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego, biomarkery

11. Streszczenie w języku angielskim

Background: MicroRNAs are short non-coding RNA molecules involved in regulation of quintessential cellular processes, and their dysregulation may contribute to cancer-genesis.

Aim: Identification of dysregulated miRNAs in small bowel neuroendocrine neoplasms (SBNEN), assessment of their role in SBNEN cancer-genesis, progression, and probability of their clinical utilization as SBNEN biomarkers.

Material and methods: Systematic review of all available published data (identified through PubMed) on miRNA profiles and their potential role in SBNEN cancer-genesis was undertaken. Validation experiments of the regulatory role of miR-1 and miR-143 under-expressed in SBNET lymph node and liver metastases compared to a primary tumor over *NUAK2* and *FOSB* oncogene expression was performed in a cell line model (HEK293T and KRJ-I).

Results: A critical appraisal of all published data on tissue and circulating miRNA profiles in SBNEN concluded the results vary significantly across the authors, most likely due to methodological limitations of the undertaken studies. Potential candidate biomarkers (requiring further validation) for well-differentiated SBNEN (SBNET) include miR-21 and miR-7-5p.

Validation experiments confirmed regulation of *NUAK2* and *FOSB* oncogenes by miR-1 and miR-143 in HEK293T cell line model, suggesting a potential mechanism of SBNET progression; this regulation needs further investigation in an appropriate SBNET model.

Irreproducibility of the miRNA dysregulation results across the authors, lack of correlation between circulatory and tissue miRNA profiles, and incomplete understanding of biological role of dysregulated miRNA, hinder clinical utilization of miRNA as SBNEN biomarkers at present.

Conclusions: Unravelling biological functions of dysregulated miRNAs and overcoming methodological limitations remain cardinal prerequisites before clinical utilization of miRNAs in SBNEN.

Keywords: microRNA, small bowel neuroendocrine neoplasms, biomarkers