

Ocena roli zaburzeń ekspresji mikroRNA oraz profilu metylacji DNA w patogenezie gonadotropowych gruczolaków przysadki mózgowej.

Neuroendokryne guzy przysadki mózgowej są często występującymi nowotworami śródczaszkowymi. Około 24 % z guzów przysadki stanowią klinicznie nieczynne hormonalnie guzy gonadotropowe. Podłoże molekularne tych guzów jest słabo poznane. Jak dotąd nie określono jednoznacznie molekularnych czynników determinujących inwazyjny rozrost tych guzów, który jest ważną cechą kliniczną.

Celem badań przedstawionych w niniejszym cyklu prac była ocena udziału czynników epigenetycznych: metylacji DNA oraz ekspresja mikroRNA w powstawaniu i inwazyjnym rozroście klinicznie nieczynnych hormonalnie gonadotropowych guzów przysadki mózgowej.

W badaniach wykorzystano wycinki tkankowe guzów gonadotropowych oraz prawidłowej przysadki. Z materiału tkankowego izolowano DNA oraz całkowite RNA. W części próbek analizowano wzór metylacji DNA oraz profil ekspresji genów i mikroRNA przy wykorzystaniu metod wielkoskalowych. Wyniki tych oznaczeń wykorzystano do porównania cało-genomowych profili metylacji DNA w wycinkach guzów i prawidłowej tkanki, a także do określenia związku metylacji DNA z ekspresją genów oraz ekspresją miRNA w guzach. Wybrane wyniki analizy wielkoskalowej weryfikowano na niezależnej grupie chorych.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono znaczące różnice wzoru metylacji DNA pomiędzy nieczynnymi hormonalnie guzami gonadotropowymi a wycinkami prawidłowej tkanki. Wykazano związek pomiędzy zaburzeniami w poziomie metylacji DNA w badanych guzach przysadki i profilem ekspresji ok. 1500 genów oraz 12 mikroRNA w tych nowotworach. Na niezależnej grupie chorych potwierdzono zależność pomiędzy nieprawidłową metylacją DNA i ekspresją genów *HIF3A*, *FAM163A* i *PRSS8*, a także metylacją i ekspresją genów kodujących mikroRNA *MIR184*, *MIR145*, *MIR21*.

Porównanie profili ekspresji miRNA w guzach inwazyjnych i nieinwazyjnych wskazały na nieznaczne różnice. Badanie na grupie walidacyjnej potwierdziło różny poziom ekspresji tylko jednego miRNA (hsa-miR-185-5p). Stwierdzono brak przydatności oznaczeń ekspresji miRNA jako klasyfikatorów statusu inwazyjnego rozrostu guza.

Nieczynne gonadotropowe guzy inwazyjne i nieinwazyjne porównano pod względem poziomu metylacji DNA sekwencji powtórzonych LINE-1. Stwierdzono niższy poziom metylacji LINE-1 w guzach inwazyjnych niż nieinwazyjnych. W eksperymencie na modelowych komórkach gonadotropowych wykazano, że obniżenie metylacji DNA sprzyja ekspresji genów warunkujących aktywność retrotranspozonomów elementów LINE-1.

Słowa kluczowe: guz przysadki, neuroendokrynnny guz przysadki, gruczolak, gonadotropowy guz przysadki, klinicznie nieczynny gonadotropowy guz przysadki, RNA, mikroRNA, ekspresja genów, metylacja DNA, profil ekspresja, inwazyjność, epigenetyka, sekwencje powtórzone LINE-1