

IDENTIFIKÁCIA ZÁPALOM-INDUKOVANÝCH EPIGENETICKÝCH ZMIEN V PROGRESII DUKTÁLNEHO ADENOKARCINÓMU PANKREASU

Mária Urbanová¹, Sabína Strapcová², Jozef Bizík³, Eliška Švastová², Božena Smolková³

¹ Katedra genetiky Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského, Mlynská dolina, Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava

² Virologický ústav, BMC SAV, Dúbravská cesta 9, 945 05 Bratislava

³ Ústav experimentálnej onkológie, BMC SAV, Dúbravská cesta 9, 945 05 Bratislava

V súčasnosti sa základný onkologický výskum indukcie adenokarcinómu karcinómu pankreasu (PDAC), ako aj jeho následnej progresie, výraznejšie zameriava na identifikáciu epigenetických faktorov. Experimentálne epigenetické prístupy disponujú širokou škálou techník od populačných štúdií až po detailné molekulárne charakterizácie interakcií vonkajších faktorov prostredia s ľudským genómom. Publikované vedecké štúdie jednoznačne dokázali, že epigenetické zmeny sú zodpovedné za zmeny génovej expisie, čo následne výrazne ovplyvňuje manifestáciu nádorového ochorenia. Zápalový proces je považovaný za jeden z hlavných induktorov epiteliálno-mezenchymálneho prechodu (EMT), ktorý úzko súvisí s akceleráciou progresie nádorového ochorenia a metastázovaním. Je evidentné, že zápalové faktory prítomné v nádorovom mikroprostredí ovplyvňujú expresiu génov v nádorových bunkách práve prostredníctvom epigenetických mechanizmov. Preto sa domnievame, že zápalový proces môže výrazne prispieť k epigeneticky-podmieneným zmenám expisie génov asociovaných s progresiou a metastázovaním PDAC.

V predkladanom projekte sme sa zamerali na identifikáciu zápalom indukovaných zmien metylácie DNA a expisie mRNA u EMT-asociovaných génov. Analýzu sme uskutočnili v bunkovej línii BxPC-3 odvodenej z primárneho nádoru a v bunkových líniiach PaTu-8988S a Su-86.86 získaných z pečenej metastáz. Zistili sme, že jednotlivé bunkové línie sa líšili v odpovedi na pôsobenie zápalových faktorov, čo môže súvisieť s biologickou povahou danej nádorovej populácie ako aj jej heterogenity. Identifikácia aberantne aktivovaných epigenetických dráh, predovšetkým podieľajúcich sa na indukcii EMT prostredníctvom zápalu, by pomohla priniesť nové terapeutické ciele pre použitie epigenetických inhibítorov.

Projekt bol podporený grantami VEGA 2/0052/18, projektom Transcan „NExT“ a projektom H2020 VISION 857381.