

Rola genu *DIRC3* w rozwoju raka tarczycy.

Rak tarczycy, jeden z najczęstszych guzów złośliwych układu hormonalnego, jest rocznie diagnozowany u około 3 tysięcy Polaków, w większości kobiet. W krajach rozwiniętych częstość występowania zróżnicowanego raka tarczycy gwałtownie wzrasta, osiągając w Stanach Zjednoczonych jedną z najwyższych dynamik wzrostu spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Choć rokowanie w przypadku zdecydowanej większości chorych jest pomyślne, u kilku procent pacjentów wysoko agresywny przebieg choroby może prowadzić do tworzenia przerzutów odległych i zgonu. Zjawiska, które przyczyniają się do niekorzystanego przebiegu choroby są nadal słabo poznane, jednakże badania ostatnich lat wykazały, iż pewne dziedziczne warianty genetyczne (polimorfizmy) mogą w istotnym stopniu przyczyniać się do zachorowania na raka tarczycy oraz agresywności choroby. Jednym z najbardziej interesujących czynników ryzyka zidentyfikowanych na podstawie tych badań jest gen o nazwie *DIRC3*. Mimo, iż funkcja tego genu pozostaje nadal nieustalona, istnieje wiele przesłanek na jego zaangażowania w zjawisko nowotworzenia. Zaobserwowano, iż dziedziczne warianty genetyczne w *DIRC3* zwiększają o ok. 40% ryzyko zachorowania na raka tarczycy oraz podwyższają o ok. 60% ryzyko zgonu w przebiegu tej choroby. Mutacje i polimorfizmy w *DIRC3* opisywane są również w związku z ich rolą w rozwoju rodzinnego raka nerki oraz w raku piersi. *DIRC3* jest klasyfikowany jako gen produkujący „długie niekodujące RNA” (ang. long noncoding RNA; lncRNA), co oznacza niezdolność jego produktu do tworzenia białka. W ostatnich latach geny lncRNA stanowią przedmiot dużego zainteresowania naukowców, stwierdzono bowiem, iż niektóre lncRNA wpływają na wzrost komórek rakowych, tworzenie przerzutów i inne procesy nowotworowe.

Celem tego projektu jest określenie roli *DIRC3* w rozwoju zróżnicowanego raka tarczycy. W tym celu materiał wyizolowany z guzów tarczycy został przebadany pod kątem ilości (ekspresji) *DIRC3* ujawniając obniżenie poziomu *DIRC3* lncRNA w raku. Planujemy dokonać charakteryzacji funkcji *DIRC3* w eksperymentach *in vitro*, w których wykorzystamy techniki biologii molekularnej umożliwiające zwiększenie, bądź zmniejszenie aktywności lncRNA. Komórki raka tarczycy zmodyfikowane przy pomocy tych metod będą przedmiotem analiz oceniających wpływ perturbacji w *DIRC3* na wzrost i zachowanie komórek oraz na aktywność ich genów. Należy przypuszczać, że poznanie funkcji genu *DIRC3* pozwoli nie tylko na wyjaśnienie sposobu w jaki dziedziczne warianty wpływają na ryzyko zachorowania na zróżnicowanego raka tarczycy, ale także wskaże nieprawidłowości które przyczyniają się do agresywności niektórych przypadków tego nowotworu. Odkrycia te mogą być zatem istotne dla zidentyfikowania tych pacjentów, którzy wymagają najbardziej intensywnej opieki i leczenia.