

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου γονιδιώματος (Genome Wide Association Studies, GWAS) έχουν αναδείξει πλειάδα γενετικών παραλλαγών (genetic variations) που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Τα μακρά μη κωδικά RNA μετάγραφα (Long non-coding RNA transcripts, LncRNAs) κατέχουν σημαντικούς ρυθμιστικούς ρόλους στην παθογένεση ποικίλων νοσημάτων καθώς εμπλέκονται στην ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε επιγενετικό, μεταγραφικό και μετα-μεταγραφικό επίπεδο. Η διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος (ΧΚ) αποτελεί συχνά πρόκληση εξαιτίας της έλλειψης ειδικών συμπτωμάτων (ειδικά σε πρώιμα στάδια) και της έλλειψης αξιόπιστων διαγνωστικών βιοδεικτών με ικανοποιητική ειδικότητα και ευαισθησία. Συνεπώς, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για διαγνωστικά εργαλεία που μπορούν να επιτρέψουν την έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου. Το πρότυπο έκφρασης των LncRNAs στις κυτταρικές σειρές ΧΚ και στους ανθρώπινους ιστούς διαφέρει σημαντικά από αυτό σε μη κακοήγη ομολόγους, υποδηλώνοντας ότι τα προφίλ έκφρασης που είναι ειδικά για το ΧΚ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων. Επομένως, στόχος της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ LncRNA πολυμορφισμών και τον κίνδυνο εκδήλωσης ΧΚ και να συμβάλει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην εκδήλωση της νόσου. Για το σκοπό αυτό θα πραγματοποιηθεί μελέτη πληθυσμού ασθενών-μαρτύρων και γονοτύπηση των πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms, SNPs), και πιο συγκεκριμένα των rs920778, rs4759314 και rs7958904 HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic) σε δείγμα ορού αίματος από ασθενείς με ΧΚ και υγιείς μάρτυρες.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Γεώργιος Θεοδωρόπουλος, Καθηγητής

Γεώργιος Ζωγράφος, Καθηγητής

Μαρία Γαζούλη, Καθηγήτρια

SUMMARY

Recently, Genome Wide Association Studies (GWAS) have identified a variety of genetic variations implicated with increased risk for disease development, including cancer. Long non-coding RNA transcripts (LncRNAs) play major roles in various human diseases, by regulating gene expression at several levels (epigenetic, transcriptional and posttranscriptional). The diagnosis of CCA can be very challenging especially at an early stage due to a) the lack of credible tumor markers with acceptable sensitivity and specificity and b) the presence of non-specific symptoms. Therefore, there is an urgent need to identify novel diagnostic tools in order to detect CCA in an early, potentially curable stage. The expression pattern of LncRNAs in CCA cell lines and in human tissues differs significantly from that in non-malignant homologues, suggesting that CCA-specific expression profiles could be used to develop diagnostic tools. Therefore, the aim of the present study is to investigate the association between lncRNA polymorphisms and CCA risk and further contribute to the understanding of the pathophysiological mechanisms involved in the manifestation of the disease. In light of the above, we aim to conduct a case-control study by comparing genotype frequencies of HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic) single nucleotide polymorphisms (SNPs) between CCA patients and healthy controls in peripheral blood samples. More specifically, we will investigate the following SNPs: rs920778, rs4759314 and rs7958904 HOTAIR.

Doctoral Advisory Committee:

George Theodoropoulos (Supervisor), Professor

Georgios C Zografos, Professor

Maria Gazouli, Professor