



**Τίτλος της έρευνας:** Ανάλυση και μελέτη μη κωδικών μορίων RNA σε όγκους του γαστρεντερικού συστήματος

**Τριμελής επιτροπή:** Δρ. Ιωάννης Γκρινιάτσος, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ (επιβλέπων), Δρ. Ανδρέας Σκορίλας, Καθηγητής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ, Δαμάσκος Σπυρίδων, Επίκουρος Καθηγητής, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

### Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η συχνότερη κακοήθεια του γαστρεντερικού συστήματος και υπεύθυνος για πάνω από 60.000 θανάτους στην Ευρώπη ετησίως, ενώ υπολογίζεται ότι εμφανίζονται 150.000 νέες περιπτώσεις ανά έτος. Το ποσοστό εμφάνισης της νόσου έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες σε όλες τις χώρες. Όσον αφορά τον καρκίνο του στομάχου (ή γαστρικό καρκίνο), αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνά εμφανιζόμενο καρκίνο παγκοσμίως. Στην άπω Ανατολή, όπως Ιαπωνία και Ταϊβάν, ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί την πιο επικρατούσα μορφή νεοπλασίας με μεγάλη θνησιμότητα. Τόσο ο καρκίνος του παγκρέατος όσο και ο καρκίνος του ήπατος αποτελούν τις μορφές εκείνες με την μεγαλύτερη θνησιμότητα.

Αν και ήδη χρησιμοποιούνται στους συγκεκριμένους τύπους καρκίνου ορισμένοι προγνωστικοί μοριακοί δείκτες, εντούτοις κανείς δεν έχει χαρακτηριστεί ως επαρκής. Επιπλέον, δεν υπάρχουν ευαίσθητοι μοριακοί δείκτες για την πρόβλεψη ανταπόκρισης στα διάφορα είδη χημειοθεραπείας. Καθίσταται αναγκαία η εξεύρεση νέων πάνελ μοριακών δεικτών που δε θα περιορίζονται μόνο στη διάγνωση, αλλά ο ρόλος τους θα επεκτείνεται στην πρόγνωση της νόσου και την πρόβλεψη της εξέλιξής της. Τα πάνελ αυτά θα πρέπει να παρέχουν συνδυασμένη πληροφορία από πολλαπλά επίπεδα μοριακής ανάλυσης ούτως ώστε να ενσωματώνουν την ετερογένεια που παρατηρείται στους συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Οι πρωτεάσες είναι μια ομάδα μορίων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και τη εξέλιξη του καρκίνου μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως: α) η ρύθμιση της βιοδιαθεσιμότητας αυξητικών παραγόντων, β) η ρύθμιση της ενεργότητας υποδοχέων που συμμετέχουν στην κυτταρική σηματοδότηση, γ) η ρύθμιση της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας και δ) η ενεργοποίηση μονοπατιών κυτταρικής επιβίωσης και η αναστολή μονοπατιών κυτταρικού θανάτου. Συγκεκριμένα σε πολλούς καρκίνους έχει βρεθεί να εμπλέκεται το μοριακό δίκτυο που περιλαμβάνει τις πρωτεάσες: uPAR-uPA-PAI-1-MMPs-PARs-KLKs.

Επομένως, μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική είναι ο συνδυασμός της μοριακής πληροφορίας από τα επίπεδα έκφρασης του βιολογικού άξονα ογκοσχετιζόμενων γονιδίων (πρωτεΐνη, mRNA) και των ρυθμιστικών τους μορίων (μη κωδικά μόρια RNA, ncRNAs) με αποτέλεσμα την κατασκευή μοριακών προφίλ που θα αντανakλούν την επιθετικότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου και άλλων καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος και θα μπορούν εύκολα να μεταφραστούν σε δείκτες πρόγνωσης της νόσου. Σκοπός της παρούσας ερευνάς είναι η μετάφραση της βιολογικής πληροφορίας που θα προκύψει από την ανάλυση της έκφρασης του ανωτέρω μοριακού δικτύου σε ένα νέο πάνελ με προγνωστική αξία για τους μελετώμενους καρκίνους, το οποίο θα ενισχύει τους ήδη χρησιμοποιούμενους δείκτες πρόγνωσης. Τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής πρότασης αναμένεται να οδηγήσουν στη μετατροπή του προφίλ έκφρασης συγκεκριμένων μορίων που σχετίζονται ισχυρά με την εξέλιξη καρκίνων γαστρεντερικού συστήματος σε ένα μοριακό εργαλείο το οποίο θα προσφέρει με ευκολία και χαμηλό κόστος χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση των ασθενών ενώ θα βοηθήσει στη διαδικασία λήψης αποφάσεων κατά τη θεραπευτική διαχείριση της νόσου.



**Research title:** Analysis and study of non-coding RNA molecules in gastrointestinal tumors

**Three-Member Committee:** Dr. Ioannis Griniatsos, Professor of Surgery, Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, 1st Surgical Clinic General Hospital of Athens "Laiko" (supervisor), Dr. Andreas Skorilas, Professor, Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, and Dr. Spyridon Damaskos, Associate Professor, Department of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens.

**Doctoral candidate:** Korovesis Georgios

### Abstract

Colorectal cancer is the most common malignancy of the gastrointestinal system and responsible for over 60,000 deaths in Europe annually, with an estimated 150,000 new cases per year. The incidence of the disease has increased in recent decades in all countries. Regarding gastric cancer, it is the second most frequently occurring cancer worldwide. In the Far East, such as Japan and Taiwan, gastric cancer is the predominant form of neoplasia with high mortality. Both pancreatic cancer and liver cancer are the forms with the highest mortality rates.

Although certain prognostic molecular markers are already used for these types of cancer, none have been deemed sufficient. Additionally, there are no sensitive molecular markers for predicting response to various types of chemotherapy. Therefore, it becomes necessary to find new panels of molecular markers that are not only limited to diagnosis but also expand their role to predict disease prognosis and progression. These panels should provide combined information from multiple levels of molecular analysis to incorporate the heterogeneity observed in these types of cancer. Proteases are a group of molecules involved in the development and progression of cancer through multiple mechanisms such as: a) regulation of the bioavailability of growth factors, b) regulation of receptor activity involved in cellular signaling, c) regulation of extracellular matrix composition, and d) activation of cell survival pathways and inhibition of cell death pathways. Specifically, in many cancers, the molecular network involving the proteases uPAR-uPA-PAI-1-MMPs-PARs-KLKs has been found to be implicated.

Therefore, a highly promising strategy is to combine molecular information from the expression levels of oncogene-related biological axis (protein, mRNA) and their regulatory molecules (non-coding RNA, ncRNAs) resulting in the construction of molecular profiles that will reflect the aggressiveness of colorectal cancer and other gastrointestinal cancers and can be easily translated into disease prognosis indicators. The aim of this research is to translate the biological information derived from the analysis of the expression of the above molecular network into a new panel with prognostic value for the studied cancers, which will enhance the already used prognosis indicators. The results of this research proposal are expected to lead to the conversion of the expression profile of specific molecules strongly associated with the progression of gastrointestinal cancers into a molecular tool that will easily and inexpensively provide useful information regarding early diagnosis and prognosis of patients while assisting in the decision-making process for therapeutic management of the disease.