

Katarzyna Wolańska. **Ekspresja genów klasyfikatora radiowrażliwości (RbAp48, RGS19, RPIA) *in vitro* i *in vivo* w komórkach raka stercza.** Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Radioterapia jest obok chirurgii jedną z głównych metod leczenia nowotworów. Poznanie molekularnych czynników warunkujących radiooporność i radiowrażliwość komórek nowotworowych i otaczającej zdrowej tkanki jest jednym z głównych celów radiobiologii, bowiem uzyskanie możliwości kontroli wrażliwości komórek na promieniowanie może w znacznym stopniu zindywidualizować schemat radioterapii.

Radiowrażliwość/radiooporność zależy zarówno od właściwości samych komórek, w tym tła genetycznego, a także od warunków mikrośrodowiska komórek. Spośród czynników warunkujących radiooporność do najważniejszych należą: stan niedotlenienia (hipoksja), wydajny aparat naprawczy uszkodzeń DNA, a także aktywacja ścieżek prożyciowych. Poszukiwanie wspólnych cech komórek radiowrażliwych na działanie promieniowania jonizującego metodą mikromacierzy cDNA doprowadziło do wyselekcjonowania grupy genów (klasyfikatora radiowrażliwości, w skrócie KR; Torres-Roca i wsp., 2005), których poziom ekspresji był najsilniej skorelowany z radiowrażliwością. Głównymi genami klasyfikatora są geny *RbAp48*, *RGS19*, *RPIA*.

Celem projektu jest określenie wzoru ekspresji białek RbAp48 i RGS19 w bioptatach gruczołu krokowego pobranych od pacjentów z podejrzeniem raka stercza oraz zbadanie jak znane czynniki zmieniające wrażliwość komórek na działanie promieniowania jonizującego (szok termiczny, inhibitory deacetylaz histonowych i proteasomu, niedotlenienie i inne), modulują poziom ekspresji genów omawianego klasyfikatora.

Poziom ekspresji genów klasyfikatora badano metodą Q-PCR w czasie rzeczywistym; RNA stanowiące matrycę do syntezy cDNA izolowano z całych bioptatów. Wykazano, że mediana ekspresji genu RGS19 jest istotnie niższa ( $p < 0.05$ ) w raku prostaty (PCa) w porównaniu z łagodnym rozrostem stercza (BPH). W przypadku RbAp48 i RPIA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomie ekspresji. Wzór ekspresji białka RbAp48 w bioptatach gruczołu krokowego zbadano metodą immunohistochemii. Zarówno w cewkach nowotworowych jak i w prawidłowych zaobserwowano specyficzny odczyn w jądrach komórek gruczołowych. W jądrach komórek podstawnych, jak i w jądrach komórek podścieliska nie stwierdzono odczynu. Wstępne badania z zastosowaniem przeciwciała anti-RGS19 wykazały, że wzór ekspresji jest odmienny niż RbAp48.

W badaniach prowadzonych *in vitro* na komórkach raka prostaty (linie LNCaP, PC3 oraz DU145) wykazano, że hipertermia nie zmienia poziomu ekspresji genów KR. Natomiast w komórkach poddanych hipoksji zmniejsza się poziom transkryptu wszystkich badanych genów KR, przy czym efekt ten najwyraźniej zaznacza się w przypadku genu RGS19. Dotychczasowe wyniki badań uzasadniają celowość kontynuowania projektu, oraz wskazują, że pełne scharakteryzowanie właściwości ekspresji genów klasyfikatora radiowrażliwości może mieć zastosowania praktyczne.