

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΗ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ RNAs (ncRNAs) ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ: ΑΝΑΖΗΤΩΝΤΑΣ ΝΕΟΥΣ ΜΟΡΙΑΚΟΥΣ ΦΑΡΟΥΣ

Γεωργίου Α¹., Ελ Μλάγγι Κοτοπούλης Α¹., Τζιάκου Π²., Αγρογιάννης Γ.¹

¹ Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

² Γενικό Νοσοκομείο "Θριάσιο", Αθήνα, Ελλάδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Νέα περιστατικά

48,549



Νέα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα, 2016-2018, HB

Θάνατοι

34,771



Θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα, 2017-2019, HB

Επιβίωση

10%



Ποσοστό επιβίωσης >=10 χρόνια, 2013-2017, Αγγλία

Εικόνα 1: Επιδημιολογικά στοιχεία του Καρκίνου του Πνεύμονα (Derived from: Cancer Research UK)

Non-coding RNAs

RNA μόρια τα οποία δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες

Ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης
Δράση σε:

- μεταγραφικό
- μέτα - μεταγραφικό
- επιγενετικό επίπεδο

Πολυεπίπεδη συμμετοχή στην παθοβιολογία του καρκίνου του πνεύμονα:

- Ογκογένεση
- Τοπική επέκταση
- Μετάσταση
- Χημειοανθεκτικότητα

Μεταφραστική έρευνα

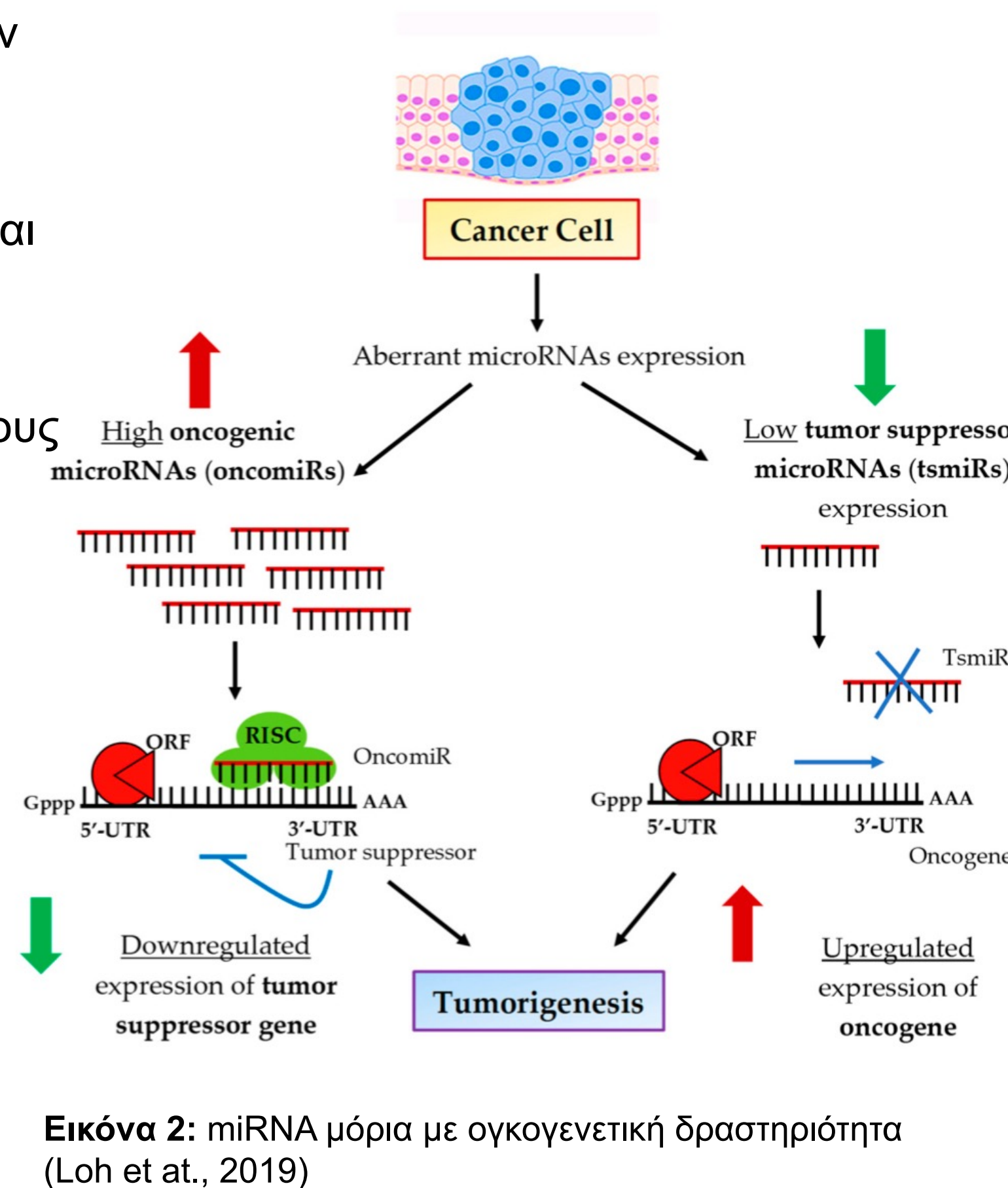
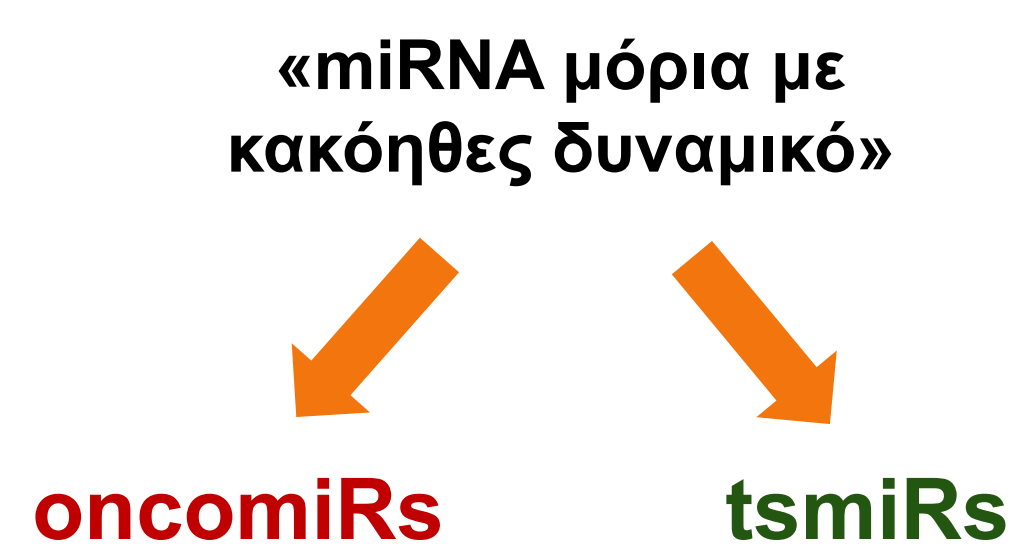
Αποσαφήνιση του ρόλου των ncRNAs στο καρκίνο του πνεύμονα και διερεύνηση της πιθανής τους χρήσης ως κλινικοί βιοδείκτες ή θεραπευτικοί στόχοι.

Small ncRNAs

- RNA μόρια μεγέθους <200 νουκλεοτιδίων
- Διάφορες μοριακές υποκατηγορίες - π.χ. miRNAs, snRNAs, snoRNAs, piRNAs → διαφορετικός μηχανισμός βιοσύνθεσης και μηχανισμός δράσης

π.χ. **miRNA** μόρια:

- Μικρά ncRNA μόρια μονής έλικας μεγέθους περίπου 22 νουκλεοτιδίων.
- Ισχυροί ρυθμιστές της γονιδιακής έκφρασης μέσω της ικανότητας τους για εκλεκτική αναγνώριση mRNA μορίων



Εικόνα 2: miRNA μόρια με ογκογενετική δραστηριότητα (Loh et al., 2019)

sncRNAs	Μοριακή συσχέτιση με καρκίνο του πνεύμονα	Κλινική Συσχέτιση
Let-7	Επίδραση στο KRAS και HMGA2 → αποτρέπει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό	↓ Έκφραση → ↓ Μετεγχειρητική επιβίωση σε ασθενείς με NSCLC
miR-21	Αρνητικός ρυθμιστής του PTEN - επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού	- ↑ Έκφραση σε NSCLC - Επίπεδα στον ορό συσχετίζονται με την πρόγνωση
NOP10 and associated snoRNAs	Επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον διηθητικό χαρακτήρα των καρκινικών κυττάρων.	↑ Έκφραση σε ασθενείς με NSCLC → φτωχότερη πρόγνωση Αναστολή της έκφρασης τους → ↓ πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (μελέτη σε κυτταρικές σειρές).
PiR-651	Επίδραση στο μοριακό μονοπάτι της κυκλίνης D1 και του CDK4	↑ Επίπεδα → εξέλιξη της νόσου, αύξηση της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, επαγωγή του μεταστατικού δυναμικού

Πίνακας 1: Παραδείγματα small ncRNAs που σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα

Long ncRNAs

- RNA μόρια μεγέθους >200 νουκλεοτιδίων
- > Ειδικότητα για ιστό (ή όγκο) προέλευσης συγκριτικά με γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες.

Εκτεταμένη μελέτη για τη βιολογική του δράση στον καρκίνο του πνεύμονα.

HOTAIR

↑↑ Έκφραση στον καρκίνο του πνεύμονα vs παρακείμενο φυσιολογικό ιστό

↑ Έκφραση σχετίζεται με λεμφογενείς μεταστάσεις και χειρότερη πρόγνωση

↑ Έκφραση στο αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα.

RMPR

Δράση ως **ογκογονίδιο** → επάγει την έκφραση των **KRAS, FMNL2** and **SOX9**.

Μηχανισμός Δράσης → ↓ έκφρασης ενός άλλου ncRNA μορίου, του **miR-206** (φυσιολογικά επιδρά στους πιο πάνω γονιδιακούς στόχους).

- ↑ Βιοχημική σταθερότητα & Μετρήσιμο στον ορό → μη επεμβατικής λήψης **Βιοδείκτης**
- Μελέτες σε προ-κλινικά μοντέλα → Αναστολή του HOTAIR: Αντικαρκινική δραστηριότητα & ↑ χημειοαισθησία του όγκου → **Θεραπευτικός Στόχος**

Συμμετοχή στα σύνθετα μοριακά μονοπάτια του καρκίνου → πιθανός **Θεραπευτικός Στόχος** για αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενσωμάτωση της σύγχρονης γνώσης, που συγκεντρώνεται από το τομέα της **μοριακής παθολογικής ανατομικής**, στην κλινική πράξη μπορεί να αποτελέσει εφελκυστικό για τη βελτίωση της ποιότητας υγείας των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, υπό το πρίσμα της **εξατομικευμένης ιατρικής**. Τα **μη κωδικοποιούμενα RNAs** αποτελούν μια νέα, πολλά υποσχόμενη ομάδα μορίων ο ρόλος των οποίων αποσαφηνίζεται χάρη στη χρήση σύγχρονων μεθόδων της μοριακής βιολογίας και μπορούν να αποτελέσουν νέα, αποτελεσματικά εργαλεία στην διαχείριση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cancer Research UK. 2022. Cancer Research UK [online] Available at: <https://www.cancerresearchuk.org> [Accessed 7 June 2022].
- Cui, C., Liu, Y., Gerloff, D., Rohde, C., Pauli, C., Köhn, M., Misak, D., Oellerich, T., Schwartz, S., Schmidt, L., Wiewrodt, R., Marra, A., Hillejan, L., Bartel, F., Wickenhauser, C., Hüttelmaier, S., Gollner, S., Zhou, F., Edemir, B. and Müller-Tidow, C., 2020. NOP10 predicts lung cancer prognosis and its associated small nucleolar RNAs drive proliferation and migration. *Oncogene*, 40(5), pp.909-921.
- Enfield, K., Pikor, L., Martinez, V. and Lam, W., 2012. Mechanistic Roles of Noncoding RNAs in Lung Cancer Biology and Their Clinical Implications. *Genetics Research International*, 2012, pp.1-16.
- Jiang, J., Lu, Y., Zhang, F., Huang, J., Ren, X. and Zhang, R., 2021. The Emerging Roles of Long Noncoding RNAs as Hallmarks of Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, 11.
- Li, D., Luo, Y., Gao, Y., Yang, Y., Wang, Y., Xu, Y., Tan, S., Zhang, Y., Duan, J. and Yang, Y., 2016. piR-651 promotes tumor formation in non-small cell lung carcinoma through the upregulation of cyclin D1 and CDK4. *International Journal of Molecular Medicine*, 38(3), pp.927-936.
- Loewen, G., Jayawickramarajah, J., Zhuo, Y. and Shan, B., 2014. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 7(1).
- Loh, H., Norman, B., Lai, K., Rahman, N., Alitheen, N. and Osman, M., 2019. The Regulatory Role of MicroRNAs in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), p.4940.
- Meng, Q., Ren, M., Li, Y. and Song, X., 2016. LncRNA-RMPR Acts as an Oncogene in Lung Cancer. *PLOS ONE*, 11(12), p.e0164845.