

Streszczenie

Nowotwory nazywane są chorobami genomu. Komórki nowotworowe zawierają liczne mutacje genetyczne i epigenetyczne. Dotknięte nimi geny regulują procesy komórkowe takie jak proliferacja i apoptoza. Postęp w dziedzinie genomiki i transkryptomiki pozwolił na odkrycie istotnych biomarkerów oraz celów terapeutycznych w chorobach nowotworowych. Tym samym metody te stały się kluczowe dla badań nad nowotworami. Analiza multi-omiczna pozwala na pełniejsze opisanie krajobrazu poszczególnych nowotworów, jednak dla większości z nich tak zintegrowane dane nie są jeszcze dostępne. Genomika – do niedawna podstawowa metoda – nie jest w stanie zbadać i opisać wszystkich mechanizmów zachodzących w komórkach nowotworowych. Integracja różnych metod profilowania molekularnego (multi-omika) jest narzędziem pozwalającym na wyczerpujący opis fenotypów molekularnych choroby oraz tematem przewodnim tej pracy.

Pierwsze spośród prezentowanych badań łączy spektrometrię mas z genomiką i transkryptomiką, bazując na zestawie danych z ponad czterystu próbek gruczolaka przełyku. Analiza zmian ekspresji molekuł RNA oraz białek pozwoliła na ustalenie genów specyficznie aktywnych w nowotworze i ujawniła mechanizmy de-regulacji ekspresji, wspierając rozwój nowych metod leczenia.

Druga część pracy koncentruje się na analizie nieodróżnionego mięsaka pleomorficznego. Dwadzieścia próbek pobranych od pacjentów zostało scharakteryzowanych w zakresie mutacji i ich heterogeniczności. Zaobserwowano zmiany współdzielone przez większość pacjentów, co pozwoliło na zaproponowanie odpowiedniej metody leczenia. Jednak wysoki poziom zmienności pomiędzy próbkami sugeruje, że terapia spersonalizowana może być najlepszym podejściem w tej chorobie. Stworzono model komputerowy pozwalający na przewidywanie immunologicznej prezentacji neoantygenów pochodzących ze zmutowanych genów. Model bazuje na integracji danych proteogenomicznych i wspomaga rozwój terapii spersonalizowanych.

Ostatnia składowa opisywanych badań to opis przypadku choroby Gorhama-Stouta. Jest to rzadki syndrom polegający na niekontrolowanym rozroście naczyń krwionośnych w kościach, prowadzącym do zaniku tkanki kostnej. Integracja badań genetycznych i transkryptomicznych pozwoliła na wykrycie potencjalnych markerów chorobowych i usprawnień leczenia.