

Περίληψη Διδακτορικής Διατριβής

Μελέτη του Σηματοδοτικού Μονοπατιού Wnt στην Καρκινογένεση

Υποψήφιος: Ζούγρος Αλέξανδρος, Βιολόγος

Οι αιτιολογικοί και παθολογικοί μηχανισμοί που διέπουν την καρκινογένεση του παχέος εντέρου είναι πολύπλοκοι και ετερογενείς. Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί πρόοδος στον καθορισμό των μοριακών και γενετικών μηχανισμών που συμμετέχουν στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου (Fearon, 2011).

Βασικό χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων αποτελεί ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, τον οποίο αποκτούν μέσω απορρύθμισης των αντίστοιχων σηματοδοτικών μονοπατιών που ρυθμίζουν αυτήν την κυτταρική διεργασία (Hanahan & Weinberg, 2011). Σε αυτά συγκαταλέγεται και το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt. Το μονοπάτι Wnt παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του οργανισμού και στην φυσιολογία πολλών ενηλίκων ιστών όπως του εντέρου, όπου συμβάλλει στην φυσιολογική ανανέωση των κυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης μιας σειράς κυτταρικών διεργασιών, όπως του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης και της εγκαθίδρυσης πολικότητας. Απορρύθμιση του μονοπατιού Wnt έχει συσχετιστεί με την καρκινογένεση του γαστρεντερικού συστήματος, όπου έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις καθώς και μεταβολές στα επίπεδα έκφρασης μορίων του μονοπατιού σε σημαντικό ποσοστό των δειγμάτων (White, Chien, & Dawson, 2012).

Στην παρούσα Διδακτορική Διατριβή θα γίνει μελέτη των σχετικών επιπέδων έκφρασης γονιδίων του μονοπατιού Wnt στην καρκινογένεση του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και η διερεύνηση της πιθανής προγνωστικής αλλά και προβλεπτικής τους σημασίας για την χορήγηση νέων φαρμάκων που στοχεύουν το μονοπάτι Wnt και βρίσκονται σε κλινικές μελέτες. Επίσης θα γίνει συσχέτιση με την παρουσία μεταλλαγών σε γονίδια του μονοπατιού MAPK. Θα ακολουθήσει στατιστική ανάλυση, με το λογισμικό SPSS, για την εύρεση πιθανών συσχετίσεων των επιπέδων έκφρασης των υπό μελέτη γονιδίων με κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά καθώς και με την παρουσία μεταλλαγών στα γονίδια του μονοπατιού MAPK.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fearon, E. R. (2011). Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 479–507.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- MacDonald, B. T., White, B. D., Chien, A. J., & Dawson, D. W. (2012).

Dysregulation of Wnt/ β -catenin signaling in gastrointestinal cancers.
Gastroenterology, 142(2), 219–32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.001>

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Σαέττα Αγγελική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια (Επιβλέπουσα)

Νόννη Αφροδίτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Γακιοπούλου Χαρίκλεια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Abstract

Wnt signaling pathway expression analysis in carcinogenesis

PhD Candidate: Alexandros Zougros, Biologist

The etiological factors and pathogenetic mechanisms underlying colorectal cancer (CRC) development appear to be complex and heterogeneous. However, in the last decades there has been progress in identifying several molecular and genetic mechanisms in colorectal carcinogenesis (Fearon, 2011).

Aberrant proliferation -acquired through deregulation of proliferative signaling pathways, such as the Wnt signaling pathway- is a hallmark of cancer cells (Hanahan & Weinberg, 2011). Wnt pathway plays an important role in embryonic development and adult tissue homeostasis, especially in the intestine contributing to the physiological self-renewal of the cells. Wnt pathway regulates different cellular processes including proliferation, differentiation, migration and polarity establishment. Deregulation of Wnt signaling pathway has been implicated in gastrointestinal carcinogenesis, with mutations and expression level alterations observed in a significant percentage of patients (White, Chien, & Dawson, 2012).

In the present study, the relative expression levels of specific Wnt pathway genes will be analyzed in a cohort of patients with colorectal cancer. Statistical analysis in order to identify correlations with clinicopathological features and mutations in MAPK genes will be performed using SPSS software. The patterns of concurrent expression of Wnt pathway genes will be examined and their potential predictive significance for the administration of therapeutic agents targeting the Wnt pathway, which are currently in clinical trials, will be also investigated.

BIBLIOGRAPHY

- Fearon, E. R. (2011). Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 479–507.
<https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- MacDonald, B. T., White, B. D., Chien, A. J., & Dawson, D. W. (2012). Dysregulation of Wnt/ β -catenin signaling in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology*, 142(2), 219–32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.001>

PhD Advisory Committee:

Saetta Angeliki, Associate Professor (Supervisor)

Nonni Afroditi, Associate Professor

Gakiopoulou Charikleia, Associate Professor