

## **Czynniki związane z metabolizmem energetycznym jako potencjalne biomarkery w nowotworach hematologicznych**

Metabolizm energetyczny oznacza ogół procesów mających na celu wytwarzanie oraz przechowywanie energii niezbędnej komórkom do ich prawidłowego funkcjonowania. W komórkach nowotworowych zachodzi nietypowa zmiana metabolizmu energii, zwana efektem Warburga. Efekt ten związany jest ze zwiększonym wykorzystaniem przez komórki nowotworowe procesu glikolizy do produkcji energii, zamiast bardziej wydajnej fosforylacji oksydacyjnej. Glikoliza jest związana z powstawaniem jonów mleczanowych, a ich nadmiar może prowadzić do kwasicy (acydemii) poprzez obniżenie pH. Przeciwdziałają temu transportery monokarboksyłowe (ang. *monocarboxylate transporters*, MCT), białka wyspecjalizowane w transporcie mleczanu przez błonę komórkową. Do prawidłowego funkcjonowania muszą one jednak oddziaływać z basiginą. Basigina (BSG, CD147) jest transbłonową immunoglobuliną i charakteryzuje się podwyższonym poziomem ekspresji w wielu nowotworach. Badania wskazują, że działanie pro-nowotworowe BSG jest głównie wynikiem jej udziału w transporcie mleczanu, chociaż ma ona również udział w innych procesach pro-nowotworowych, np. indukcji angiogenezy. BSG jest opisywana jako marker wielu chorób nowotworowych, natomiast jej rozpuszczalna forma (ang. *soluble BSG*, sBSG) jest niezależnie uznawana za nowy potencjalny biomarker. Niestety niewiele wiadomo na temat BSG w nowotworach hematologicznych. Dotychczasowe badania wykazały jej podwyższoną ekspresję w szpiczaku plazmocytowym (ang. *multiple myeloma*, MM), uważa się również, że może mieć znaczenie w ostrej białaczce szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML).

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było: 1) sprawdzenie czy wybrane warianty genetyczne BSG i MCT1 mają związek z przebiegiem MM; 2) potwierdzenie nadekspresji BSG i MCT1 w AML i sprawdzenie czy warianty genetyczne BSG/MCT1 oraz ekspresja formy rozpuszczalnej BSG (sBSG) mogą być potencjalnymi biomarkerami w AML; 3) wskazanie, czy sBSG może być potencjalnym biomarkerem w MM. Wyniki badań zostały przedstawione w trzech kolejnych publikacjach naukowych.

W pierwszej publikacji opisane zostały polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) w genach kodujących BSG i MCT1 u pacjentów z MM. W oparciu o analizę *in silico* wybrano po cztery SNP w obu genach. Polimorfizmy te zostały przeanalizowane w grupie 135 pacjentów z MM oraz 135 osób zdrowych. Allele rs4919859 C oraz rs8637 G w BSG były związane z lepszym przeżyciem wolnym od wznowy u pacjentów z MM, natomiast allele rs1049434 A, rs7556664 A i rs7169 T w genie kodującym MCT1 były

związane z lepszym przeżyciem ogólnym. Ponadto allele rs4919859 C, rs8637 G i rs8259 A były częstsze u pacjentów z wyższym stadium choroby w momencie diagnozy. Badanie to było pierwszym opisującym polimorfizm BSG rs4919859 i potwierdzającym jego przewidywany efekt na chorobę.

W drugiej publikacji podjęte zostało zagadnienie znaczenia BSG i MCT1 w AML. Badanie przeprowadzone na sześciu liniach komórkowych AML oraz zdrowych komórkach pełniących funkcję kontroli potwierdziło, iż oba te geny ulegają nadekspresji w większości linii AML na poziomie mRNA. W pracy tej przeanalizowanych zostało również 37 pacjentów z AML i 25 osób zdrowych pod kątem ekspresji rozpuszczalnej formy BSG (sBSG). Badanie wykazało zwiększoną ekspresję tej formy w surowicy pacjentów. Zauważono ponadto, że wysoki poziom sBSG był związany z gorszym przeżyciem ogólnym, wyższym odsetkiem blastów i wyższym poziomem leukocytów we krwi pacjentów z AML. Zaobserwowano korelację ekspresji czynnika pro-angiogenego VEGF z ekspresją BSG na poziomie białka, co może potwierdzać pro-angiogenną rolę BSG w AML. Natomiast nie stwierdzono korelacji poziomu sBSG ani z ekspresją BSG na poziomie mRNA, ani z jego poziomem w komórce, co może wynikać ze skomplikowanej natury procesów wydzielania tego białka. W ramach kontynuacji badań nad wariantami genetycznymi BSG i MCT1 uprzednio wybrane SNP przeanalizowano w grupie 92 pacjentów z AML oraz 135 osób zdrowych. Allele BSG 4919859 C oraz rs4682 C, a także genotyp MCT1 rs1049434 AA korelowały z gorszym przeżyciem całkowitym u pacjentów z AML. Wyniki te potwierdzają negatywne działanie allelu BSG rs4919859 C.

Trzecia publikacja obejmuje badania nad ekspresją sBSG w MM. W badaniu wykorzystane zostały próbki krwi 62 pacjentów z MM oraz 25 osób zdrowych. Poziom sBSG był wyższy u pacjentów z MM, a także wyższy u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Wykazano również, że poziom ten spada wraz z remisją choroby. Wysoki poziom sBSG związany był z gorszym przeżyciem wolnym od wznowy. Zbadana została również ekspresja na poziomie mRNA w podgrupie pacjentów z MM. Podobnie jak w przypadku pacjentów z AML, badanie to wykazało brak korelacji między poziomem sBSG i ekspresją mRNA BSG. Potwierdziło ono jednak korelację między ekspresją mRNA BSG z MCT1 i VEGF.

Wyniki badań opisanych w powyższych publikacjach potwierdziły znaczenie BSG i MCT1 w patogenezie ostrej białaczki szpikowej i szpiczaka plazmocytozy. Sugerują one również, że polimorfizmy w genach kodujących te białka, a także poziom rozpuszczalnej formy BSG w surowicy, mogą być potencjalnymi biomarkerami w nowotworach hematologicznych.