

# Ερευνητική πρόταση Διδακτορικής Διατριβής

**Υποψήφιος Διδάκτωρ:** Παπακώστα Αλεξάνδρα

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:** Φραγκίσκη Ανθούλη

**Αναγνωστοπούλου**

**Προτεινόμενος τίτλος:** Διερεύνηση χαρακτηριστικών γενετικών ανωμαλιών-δεικτών σε όγκους μαλακών μορίων

**Θεματική περιοχή:** Ιατρική Επιστήμη, Γενετική, Ογκολογία, Μοριακή Γενετική

**Λέξεις κλειδιά:** Σαρκώματα, ογκογονίδια, FISH

**Προτεινόμενη γλώσσα εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής:** Ελληνική

## Συνοπτική περιγραφή του θέματος:

Οι μεσεγχυματογενείς όγκοι παρουσιάζουν δυσκολίες ιστολογικής ταξινόμησης με προβλήματα διαφοροδιάγνωσης (πχ διάκριση μεταξύ μικροστρογγυλοκυτταρικών όγκων, διάκριση λιπোসαρκώματος από λίπωμα) και ποικιλία βιολογικής συμπεριφοράς. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά και το γεγονός ότι τα σαρκώματα εμφανίζονται, συχνότερα από άλλες κακοήθειες, σε νεαρές ηλικίες, επιβάλλουν την ανάγκη ορθής διάγνωσης για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπισή τους. Η γενετική ανάλυση των όγκων αυτών κρίνεται αναγκαία καθώς και η ανάδειξη, μέσω αυτής, αξιόπιστων διαγνωστικών δεικτών για την κατηγοριοποίησή τους.

Η ιστολογική διάγνωση των όγκων μεσεγχυματογενούς προέλευσης (όγκοι μαλακών μορίων και οστών - σαρκώματα) απαιτεί το συνδυασμό της μορφολογικής, ανοσοϊστοχημικής, κυτταρογενετικής και μοριακής ανάλυσης(1). Σε ένα μεγάλο αριθμό αυτών των όγκων εντοπίζονται συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίες - κυρίως χρωμοσωμικές μεταθέσεις- οι οποίες αποτελούν σε πολλές περιπτώσεις βασικό διαγνωστικό στοιχείο(2). Η πλειονότητα αυτών των γενετικών ανωμαλιών μπορεί να διερευνηθεί με τη χρήση μοριακών και μοριακών κυτταρογενετικών μεθοδολογιών τεχνικών-μεθόδων όπως PCR, FISH και πιο πρόσφατα NGS(3). Από αυτές, η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η ανάλυση με FISH. Ο μέχρι σήμερα μεγάλος αριθμός δεδομένων που έχουν προκύψει με τη χρήση αυτής της τεχνικής σε όγκους μαλακών μορίων, καθιστά τη μέθοδο FISH ιδιαίτερα αξιόπιστη για τη μελέτη τους. Όμως παράλληλα την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, προκύπτουν συχνά ερωτηματικά από τη χρήση του FISH, που χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση,

όπως παρουσία άτυπων σημάτων, ασυμφωνία των ευρημάτων με άλλες τεχνικές ή και με την ιστολογική ανάλυση(4,5). Ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον έχει επίσης η εύρεση νέων γενετικών δεικτών σε ορισμένους όγκους μαλακών μορίων, στους οποίους δεν έχουν ανιχνευτεί οι, μέχρι στιγμής, ευρεθέντες. Αυτή η κατηγορία των όγκων, οι οποίοι παραμένουν στην ουσία ανεξερεύνητοι, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με την κατάλληλη μεθοδολογική προσέγγιση(6) .

### **Συνεισφορά προτεινόμενης Διατριβής:**

Οι μεσεγγυματογενείς όγκοι αποτελούν μία ομάδα νεοπλασίων με τεράστια ετερογένεια και όχι επαρκώς χαρακτηρισμένη. Η γενετική τους ανάλυση θα οδηγήσει στην ανάδειξη, νέων αξιόπιστων διαγνωστικών δεικτών που θα βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωσή τους.

### **Βασικός σκοπός Διδακτορικής Διατριβής:**

α) Η ερμηνεία του εύρους και της σημασίας (βιολογικής-κλινικής) των άτυπων σημάτων της τεχνικής FISH σε έναν αριθμό δειγμάτων αρχείου που αφορούν όγκους μαλακών μορίων

β) Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της FISH ανάλυσης με τα ευρήματα άλλων μεθόδων (PCR, NGS) και η συσχέτισή τους με την αρχική ιστολογική διάγνωση, καθώς και η διερεύνηση της αιτίας των αποκλίσεων που μπορεί να εμφανιστούν

γ) Η πιθανή ανίχνευση άλλων-νέων μοριακών γενετικών δεικτών σε όγκους μαλακών μορίων, οι οποίοι δεν εμφανίζουν τους μέχρι σήμερα γνωστούς γενετικούς δείκτες.

### **Μεθοδολογία Έρευνας και ερευνητικό κέντρο όπου θα εκπονηθεί η μελέτη:**

- 1) Ανάλυση με την τεχνική FISH όγκων, κυρίως σαρκωμάτων, που έχουν στο παρελθόν διερευνηθεί στο Τμήμα Γενετικής του ΓΑΟΝΑ «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» με PCR.
- 2) Έλεγχος δειγμάτων από υλικό αρχείου του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου του ΓΝΠΑ «ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ» που δεν έχουν διερευνηθεί καθόλου με μοριακές τεχνικές.
- 3) Διερεύνηση και ερμηνεία των άτυπων σημάτων που προκύπτουν από τη μέθοδο FISH με χρήση διαφορετικού τύπου τεχνικών, δηλαδή: ανάλυση με RT-PCR, Sanger sequencing και NGS ανάλυση  
Το ερευνητικό κέντρο στο οποίο θα γίνει η έρευνα - μελέτη είναι το Τμήμα Γενετικής του ΓΑΟΝΑ «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».

## **Βιβλιογραφία:**

1. De Alava E. Molecular pathology in sarcomas. *Clin Transl Oncol*. 2007 Mar; 9(3):130-44. Review. PubMed PMID: 17403624.
2. Cobaleda C, Pérez-Losada J, Sánchez-García I. Chromosomal abnormalities and tumor development: from genes to therapeutic mechanisms. *Bioessays*. 1998 Nov; 20(11):922-30. Review. PubMed PMID: 9872058.
3. Xin Xiao , Cassandra C. Garbutt , Francis Hornicek , Zheng Guo , Zhenfeng Duan Advances in chromosomal translocations and fusion genes in sarcomas and potential therapeutic applications *Treatment Reviews* 63 (2018) 61–70
4. Papp G, Mihály D, Sági Z Unusual Signal Patterns of Break-apart FISH Probes Used in the Diagnosis of Soft Tissue Sarcomas. *Pathol. Oncol Res*. 2017 Oct;23(4):863-871. doi: 10.1007/s12253.
5. Chen S, Deniz K, Sung YS, Zhang L, Dry S, Antonescu CR, Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016 Apr; 55(4):340-9. doi: 10.1002/gcc.22336.
6. Antonescu C. Round cell sarcomas beyond Ewing: emerging entities. *Histopathology*. 2014 Jan;64(1):26-37. doi: 10.1111/his.1228.