

Cel projektu

Gen *WWOX* położony jest w powszechnym miejscu łamliwym chromosomów FRA16D. Jest jednym z największych znanych genów – ma długość ponad miliona nukleotydów. Białko, które koduje ma jednak stosunkowo niewielkie rozmiary. W jego budowie wyróżnia się dwie domeny odpowiadające za zdolność do interakcji z innymi białkami – tzw. domeny WW oraz domenę oksydoredukcyjną SDR. Wkrótce po odkryciu genu *WWOX* uznano go za gen supresorowy nowotworów – gen, którego funkcją jest hamowanie transformacji nowotworowej komórki. W miarę stopniowego badania roli *WWOX* w komórce coraz wyraźniej jednak okazywało się, iż nie jest on klasycznym genem supresorowym. Typowymi funkcjami pełnionymi w komórce przez geny supresorowe są kontrolowanie przebiegu cyklu komórkowego oraz utrzymywanie stabilności materiału genetycznego. Jak dotychczas nie udało się znaleźć żadnych mechanizmów, poprzez które białko *WWOX* mogłoby brać udział w tych procesach. Nie mniej jednak, zarówno badania na modelu komórkowym, zwierzętach, jak i prowadzone na wycinkach guzów nowotworowych od ludzi potwierdzają, że w najczęstszych typach nowotworów dochodzi do zaburzeń funkcjonowania genu *WWOX*, natomiast przywrócenie jego ekspresji zmniejsza liczbę komórek rakowych. Badania transkryptomu komórek, oceniające aktywność wielu tysięcy genów wykazały, że *WWOX* moduluje wiele ważnych komórkowych szlaków przekazywania sygnału. Wydaje się, że gen *WWOX* może być jednym z kluczowych regulatorów takich procesów jak programowana śmierć komórki, różnicowanie, metabolizm. W ramach niniejszego projektu proponujemy zbadanie wpływu genu *WWOX* na różnicowanie neuronalnych komórek macierzystych oraz wrażliwość na apoptozę powstałych z nich neuronów.

Jakie badania podstawowe będą realizowane

W linii ludzkich neuronalnych komórek macierzystych wyciszymy ekspresję genu *WWOX*, następnie za pomocą analizy transkryptomu określimy, jak wpłynie to na ekspresję wszystkich genów w komórce. Dane z eksperymentu zostaną poddane zaawansowanej analizie bioinformatycznej mającej na celu identyfikację czynników transkrypcyjnych regulowanych przez *WWOX* w komórkach tkanki nerwowej. Następnie zbadamy, jak obniżenie ekspresji *WWOX* wpływa na proces różnicowania w kierunku neuronów. W badanych komórkach zostanie zaindukowane różnicowanie, po czym analogicznie, jak w poprzednim eksperymencie zanalizowany zostanie transkryptom komórek w celu określenia, które szlaki komórkowe i które geny zmieniają swoją aktywność w związku z ilością białka *WWOX*. Kolejnym etapem badań będzie określenie, czy wyciszenie genu *WWOX* wpływa na podatność neuronów na indukcyjną programowaną śmierć komórkową.

Powody podjęcia danej tematyki

Znakomita większość dotychczas przeprowadzonych badań nad funkcją genu *WWOX* prowadzona była na modelach nowotworowych, co uzasadnione było domniemaniami roli tego genu jako supresora nowotworzenia. Bardzo mało wiadomo na temat fizjologicznej jego funkcji pełnionej w komórkach prawidłowych. Zarówno nasze badania wstępne, przeprowadzone na nowotworach mózgu i prawidłowych neuronalnych komórkach macierzystych, jak i inne doniesienia literaturowe wskazują, że *WWOX* może być zaangażowany w różnicowanie i prawidłowe funkcjonowanie centralnego układu nerwowego. Wykazano, że wrodzone mutacje tego genu skutkują ciężkim upośledzeniem neuronalnym. Ponadto istnieją mocne przesłanki, aby przypuszczać, że nieprawidłowa ekspresja genu *WWOX* może być u podstaw chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona.

Zaproponowane badania pozwolą na określenie molekularnej funkcji genu *WWOX* w procesach różnicowania i funkcjonowania neuronów, a także dostarczą nowych informacji na temat molekularnych podstaw rozwoju i patologii układu nerwowego.