

MiRNA to małe (~22nt) jednoniciowe cząsteczki RNA, z których nie jest tworzone białko (są niekodujące). Obecnie znanych jest ponad 2,5 tysiąca ludzkich miRNA. MiRNA wiążą się do matrycowych RNA (mRNA) i hamują powstawanie białek z cząsteczek mRNA. Te małe regulatory zaangażowane są w prawie wszystkie biologiczne procesy, włączając programowaną śmierć komórki, namnażanie komórek, różnicowanie i odpowiedź na stres komórkowy. Ponadto, miRNA są powiązane z wieloma stanami patologicznymi takimi jak: cukrzyca, choroby układu krążenia, schorzenia autoimmunologiczne i, najdokładniej badane, procesy nowotworzenia.

Poddanie komórki działaniu czynników stresujących takich jak promieniowanie jonizujące powoduje gwałtowne zmiany w funkcjonowaniu komórki. Promieniowanie jonizujące, do którego zalicza się m.in. promieniowanie X, gamma czy alfa, powoduje uszkodzenie DNA, zahamowanie namnażania czy nawet śmierć komórek. Efekty komórkowe promieniowania jonizującego nie ograniczają się do komórek bezpośrednio napromienionych, ale mogą również wystąpić w nienapromienionych komórkach sąsiadujących (popromienny efekt sąsiedztwa). Promieniowania jonizującego ma szerokie zastosowanie w medycynie, m.in. do radioterapii, która jest najczęstszą terapią stosowaną w leczeniu nowotworów. W radioterapii wykorzystano fakt, iż promieniowanie jonizujące dużo szybciej uszkadza i niszczy szybko dzielące się komórki nowotworowe niż komórki prawidłowe. Niestety, niektóre rodzaje nowotworu są odporne na promieniowanie, dlatego prowadzone są badania, które mają na celu zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące. Jednym z potencjalnych czynników, które mogłyby zostać wykorzystane w poprawieniu efektywności radioterapii są miRNA, gdyż niektóre miRNA mogą uwrażliwiać komórki na promieniowanie jonizujące, podczas gdy inne zwiększają ich oporność. Zatem zwiększenie ilości miRNA uwrażliwiających komórki na nowotworowe na promieniowanie lub/i zmniejszenie ilości miRNA powodujących radiooporność komórek może poprawić wyniki radioterapii. Jednakże, zanim taka ingerencja w funkcjonowanie komórek zostanie zastosowana należy dokładnie rolę danego miRNA w komórce, jak również poznać mechanizmy komórkowe, które regulują powstawanie miRNA w komórce.

Przedłożony projekt podejmuje tematykę molekularnych podstaw zmian poziomu miRNA w odpowiedzi komórek na promieniowanie jonizujące. Poziom dojrzałego, funkcjonalnego miRNA zależy od ilości pierwotnego transkryptu miRNA (pri-miRNA), wydajności obróbki pri-miRNA to miRNA oraz stabilności miRNA. Każdy z tych procesów może podlegać regulacji. W prezentowanych projekcie koncentrujemy się na regulacji obróbki pri-miRNA. Oznaką regulacji dojrzewania miRNA jest niezgodność poziomów pierwotnego i dojrzałego miRNA. W naszej hipotezie badawczej zakładamy, iż ekspozycja komórek na promieniowanie jonizujące prowadzi do zmiany regulacji, czy modulacji dojrzewania pri-miRNA. Ta modulacja będzie manifestowana w komórkach napromienionych poprzez zmianę stosunku poziomu miRNA do pri-miRNA w porównaniu komórek kontrolnych. **Celem projektu jest zbadanie zakresu modulacji dojrzewania miRNA w odpowiedzi na promieniowanie jonizujące oraz poznanie podstaw tej modulacji.** By osiągnąć ten cel, w ramach projektu zamierzamy oznaczyć poziom miRNA w warunkach normalnych i stresu komórkowego oraz poziom pri-miRNA, by następnie porównać zidentyfikować identyfikacja miRNA, których biogeneza jest modulowana przez stres komórkowy. Dla tych miRNA zbadamy mechanizm lub mechanizmy tych modulacji. Zbadamy czy obróbka pri-miRNA może być modulowana przez białka związane z odpowiedzią na promieniowanie jonizujące, modyfikacje struktury pri-miRNA powstałe w wyniku działania reaktywnych form tlenu. Sprawdzimy również czy miRNA mogą być eksportowane z komórki do medium pod wpływem promieniowania jonizującego.

Otrzymane wyniki poszerzą naszą wiedzę na temat skali regulowanego dojrzewania pri-miRNA oraz wpływu stresu komórkowego na ten proces. Badania te umożliwią nam nie tylko poznanie miRNA, których poziom zmienia się pod wpływem stresu komórkowego, ale także zrozumienie powodów tych zmian. Ponadto, wyniki badań uzyskane w projekcie mogą w przyszłości przyczynić się do użycia miRNA w manipulacji odpowiedzi komórkowej na radioterapię. Manipulacja ta jest obiecującą strategią mającą na celu przezwyciężenie radiooporności komórek nowotworowych i zwiększenie efektu radioterapeutycznego. Możliwość ściśle kontrolowanej indukcji lub inhibicji poziomu niektórych miRNA oraz możliwy do przewidzenia efekt modulacji poziomu miRNA umożliwią w przyszłości zastosowanie miRNA w terapii antynowotworowej, w tym radioterapii.