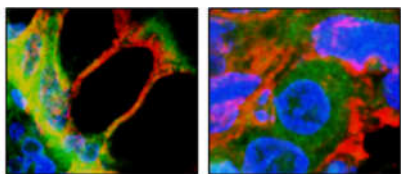


Układ odpornościowy jest zbiorem mechanizmów mających na celu ochronę organizmu przed patogenami. Mechanizmy te możemy podzielić na dwie grupy: odporność wrodzoną, która zapewnia natychmiastową lecz nieswoistą odpowiedź i odporność nabytą (adaptacyjną), która charakteryzuje się swoistą odpowiedzią na antygeny oraz prowadzi do powstania pamięci immunologicznej. Właściwe funkcjonowanie układu odpornościowego warunkowane jest prawidłowym współdziałaniem i kontrolą jego elementów. Rodzina receptorów TLR/IL-1R (ang. Toll-like receptors and IL-1 receptor) jest częścią wrodzonego układu odporności i pełni ważną rolę w rozpoznawaniu patogenów oraz wywoływaniu reakcji zapalnej. Dotychczasowe doniesienia pokazały, iż receptor SIGIRR (ang. single immunoglobulin IL-1 receptor related molecule) działa jako negatywny regulator przekazu sygnału od receptorów TLR/IL-1R. Nadmierna bądź niekontrolowana aktywacja tych receptorów może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych, przewlekłych chorób zapalnych oraz mieć wpływ na rozwój różnych typów nowotworów.

Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych i znajduje się na drugim miejscu w Europie pod względem śmiertelności. Rozwój tego nowotworu jest przykładem wieloetapowej transformacji nowotworowej, a wśród przyczyn powstawania znajdują się zarówno zaburzenia genetyczne (mutacje dziedziczne i spontaniczne) jak i epigenetyczne. Do zaburzeń epigenetycznych, nie determinowanych przez sekwencję jądrowego DNA, zaliczyć możemy metylację DNA oraz inaktywację genów supresorowych. W ostatnich latach wykazano, iż zmiany epigenetyczne wpływają nie tylko na transkrypcję genów, ale również przyczyniają się do regulacji alternatywnego składania genów.

Nasze poprzednie badania dowodzą, że receptor SIGIRR działa jak supresor nowotworów w mysim modelu raka jelita grubego. Nasze najnowsze odkrycia dodatkowo pokazały, że białko SIGIRR ulega inaktywacji w przebiegu raka jelita grubego, poprzez zwiększoną ekspresję nowej izoformy białka SIGIRR (SIGIRR^{ΔE8}). Transkrypt SIGIRR^{ΔE8} powstaje podczas alternatywnego składania genów, w czasie którego dochodzi do



Zdjęcie mikroskopowe przedstawiające lokalizację białka SIGIRR w komórce zdrowej i rakowej (SIGIRR, DAPI, Na⁺K⁺-ATPaza)

pominięcia ósmego eksonu. Białko SIGIRR^{ΔE8} działa jak dominujący negatywny mutant (blokuje działanie receptora SIGIRR), który powoduje zatrzymanie receptora SIGIRR w retikulum endoplazmatycznym (ER). Zatrzymanie w ER skutkuje brakiem kompleksowych modyfikacji cukrowych i brakiem ekspresji na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonego przekazu sygnału od receptorów TLR/IL-1R.

Kompleksowa analiza sekwencji eksonu ósmego i wyników sekwencjonowania RNA obejmującego 68 par ludzkiego raka jelita grubego i zdrowej tkanki wskazują, że alternatywny splicing jest zdarzeniem niezależnym od wykrytych mutacji genetycznych i sugeruje, iż jego podłożem mogą być zmiany epigenetyczne. Opierając się na powyższych wynikach naszej dotychczasowej pracy wysuwam **hipotezę, iż podczas rozwoju raka jelita grubego, białko SIGIRR ulega inaktywacji poprzez zmiany o podłożu epigenetycznym prowadzące do ekspresji formy SIGIRR^{ΔE8}, która dodatkowo może mieć charakter onkogenny, promujący rozwój nowotworu. Celem mojej aplikacji jest zbadanie mechanizmu odpowiedzialnego za zmiany epigenetyczne prowadzące do alternatywnego splicingu i inaktywacji supresora nowotworów – białka SIGIRR.** W moich badaniach planuję wykorzystać nowoczesne techniki badawcze (m.in. globalną analizę metylacji, profilowanie metaboliczne, technikę inżynierii genetycznej CRISPR, zwierzęta transgeniczne, myszy model raka jelita grubego, model xenograft), które pozwolą na dokładne zbadanie mojej hipotezy.

Rak jelita grubego należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. W Europie rocznie diagnozuje się 450,000 nowych zachorowań, w tym 12,000 w Polsce. Rozwój raka jelita grubego jest złożonym wieloetapowym procesem, dlatego ważne jest szczegółowe poznanie mechanizmu jego powstawania, przebiegu i przerzutowania. Inaktywacja genów supresorowych jest kluczową zmianą, która zachodzi na drodze do powstania nowotworu jelita grubego. Wyniki uzyskane w proponowanej aplikacji mogą mieć zatem ważne znaczenie w poznaniu jednego z mechanizmów nowotworzenia. Dodatkowo, moje dotychczasowe wyniki wskazują również na korelację pomiędzy ekspresją białka SIGIRR^{ΔE8} a zaawansowaniem i zwiększonym nasileniem choroby nowotworowej. Uzyskane rezultaty mogą mieć zatem ważne kliniczne implikacje związane z wykorzystaniem receptora SIGIRR jako biomarkera w diagnostyce, prognozowaniu i przewidywaniu skuteczności terapii przeciwnowotworowej.