

Tytuł: Poszukiwanie alternatywnych dróg sygnałowych zaangażowanych w patogenezę stwardnienia guzowatego

Celem projektu będzie znalezienie alternatywnych dróg sygnałowych zaangażowanych w patogenezę stwardnienia guzowatego (TSC – *ang. tuberous sclerosis complex*) poprzez określenie specyficznych mikroRNA (miRNA), jak również odpowiadającym im metabolitów.

TSC jest chorobą genetycznie uwarunkowaną, której istotą jest stała aktywacja szlaku sygnałowego mTOR (*ang. mammalian target of rapamycin*), zależna od nieprawidłowości w obrębie genów kodujących jedno z dwóch białek tego szlaku, hamartyny lub tuberyny. Konsekwencją tych nieprawidłowości jest zaburzenie wielu procesów w organizmie, między innymi syntezy białek, lipidów i nukleotydów. U pacjentów z TSC dochodzi do rozwoju łagodnych guzów w różnych narządach. Inhibitory szlaku mTOR, rapamycyna i jej pochodna ewerolimus są skutecznymi lekami w tej chorobie. Badania ostatnich lat wskazują, że hamartyna i tuberyna mogą też działać niezależnie od szlaku mTOR. Jednocześnie istnieją dowody na znaczenie miRNA w regulacji szlaku mTOR w różnych chorobach, przede wszystkim nowotworowych. Wstępne wyniki badań pozwoliły nam wytypować pulę miRNA (miR-199a, miR-130a, miR-192 and miR-215), których stężenia nie normalizują się w trakcie leczenia inhibitorem mTOR. Pozwoliło to na wysunięcie hipotezy, że te niezależne od mTOR miRNA są zaangażowane w alternatywną do mTOR drogę sygnałową pełniącą dodatkową rolę w rozwoju objawów TSC. Będzie to przedmiotem **pierwszego etapu projektu**, w którym u pacjentów przed i po leczeniu inhibitorem mTOR określony i porównany zostanie profil ekspresji miRNA. Z drugiej strony nadaktywny szlak mTOR poprzez powiązania z wieloma procesami metabolicznymi organizmu może powodować dysregulację licznych metabolitów, a więc zaburzać tzw. profil metabolomiczny organizmu. Metabolomika zajmuje się badaniem zestawu wszystkich metabolitów w organizmie oraz ich wykorzystaniem jako biomarkerów stanów chorobowych. Określenie zmian profilu metabolicznego pacjentów z TSC przed i po leczeniu pozwoli na wybranie metabolitów związanych z alternatywnymi szlakami sygnałowymi aktywnymi w TSC i będzie to zrealizowane jako **drugi etap projektu**. Kolejnym krokiem (**trzeci etap projektu**) będzie analiza bioinformatyczna powiązań znalezionych miRNA z wytypowanymi metabolitami, a następnie próba znalezienia odpowiadających im dróg sygnałowych. Ostatnim etapem badań (**czwarty etap projektu**) będzie potwierdzenie otrzymanych wyników na modelu komórkowym TSC. Badania na liniach komórkowych będą polegały na określeniu profilu ekspresji genów związanych z wyselekcjonowanymi szlakami sygnałowymi.

Wyniki planowanego projektu pozwolą poszerzyć aktualny stan wiedzy na temat istnienia alternatywnych dróg sygnałowych zaangażowanych w patogenezę stwardnienia guzowatego, jak również wyjaśnią ich mechanizm działania. Może to stać się podstawą do rozwoju nowej terapii celowanej bazującej na inaktywacji mikroRNA.