

Delecja genu *APOBEC3B* - analiza jej roli w rodzinnej predyspozycji do raka piersi oraz określenie jej funkcjonalności na poziomie mRNA

Znaczna większość przypadków chorób nowotworowych ma charakter sporadyczny. U ich podłoża leżą różne czynniki środowiskowe oraz styl życia. Niewielka część niektórych typów nowotworów (m.in. raka piersi i/lub jajnika oraz raka jelita grubego) jest dziedziczna i podlega agregacji w rodzinie. Około 5-10% przypadków raka piersi występuje w postaci rodzinnej. Dziedziczny rak piersi jest diagnozowany w młodym wieku i/lub często współwystępuje z rakiem jajnika w rodzinie. Poza genami *BRCA1* i *BRCA2* oraz kilkoma czynnikami genetycznymi warunkującymi dziedziczne syndromy zwiększające ryzyko raka piersi i/lub jajnika, znaczna część czynników genetycznych warunkujących rodzinną agregację raka piersi (~50%) jest wciąż nieznana. Do genów-kandydatów, potencjalnie związanych z predyspozycją do raka piersi, zalicza się gen *APOBEC3B*. Białko *APOBEC3B* zaangażowane jest w wiele ważnych procesów komórkowych oraz w generowanie charakterystycznych somatycznych wzorów hipermutacji „kataegis” w genomach nowotworowych, m.in. w genomie raka piersi. W badaniach wstępnych wykazaliśmy, że około 10% Polaków/Europejczyków dziedziczy przynajmniej jeden chromosom z delecją genu *APOBEC3B* (zamiast dwóch kopii genu, posiada 1 lub nawet 0 kopii genu *APOBEC3B*). Celem naszego projektu jest określenie roli delecji genu *APOBEC3B* w predyspozycji do raka piersi oraz determinacja funkcjonalności delecji genu *APOBEC3B* na poziomie mRNA.

Proponowany projekt obejmuje dwa główne etapy badawcze. W ramach pierwszego etapu, przeprowadzona zostanie analiza związku genu *APOBEC3B* z ryzykiem raka piersi z wykorzystaniem 3000 próbek DNA od kobiet z nieselekcjonowanym rakiem piersi i 3000 próbek kontrolnych. W ramach drugiego etapu wykonamy analizę wpływu delecji genu *APOBEC3B* na poziom ekspresji genów *APOBEC3B* i funkcjonalnie związanego genu *APOBEC3A*. Dodatkowo, określona zostanie struktura mRNA fuzyjnego, ulegającego transkrypcji z allelu z delecją, konsekwencją której jest powstanie hybrydowego transkryptu *APOBEC3A/APOBEC3B* (*APOBEC3A* z 3'UTR *APOBEC3B*).

Wyniki uzyskane w ramach realizacji niniejszego projektu pozwolą poszerzyć dotychczasową wiedzę dotyczącą czynników genetycznych związanych z dziedzicznym rakiem piersi. W przypadku wykazania odpowiedniego związku delecji genu *APOBEC3B* z ryzykiem raka piersi, dalekosiężnym skutkiem przeprowadzonej analizy może być włączenie genu *APOBEC3B* do diagnostyki ryzyka raka piersi. Ponadto uzyskane wyniki pozwolą uzupełnić wiedzę na temat funkcji genu *APOBEC3B*. Weryfikacja związku genotypu genu *APOBEC3B* i ekspresji genów *APOBEC3A* i *APOBEC3B*, jak również określenie struktury hybrydowego transkryptu, pozwolą zgłębić molekularny mechanizm aktywności genów *APOBEC3A* i *APOBEC3B* kodujących białka odpowiedzialne za szereg kluczowych procesów w komórce, zaangażowane w progresję kilku typów nowotworów, a także potencjalnie związane z predyspozycją do chorób człowieka, m.in. raka piersi.