

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Helikazy DNA są grupą enzymów często określanymi mianem „strażników” genomu. Odgrywają fundamentalną rolę w wielu procesach z udziałem DNA, takich jak replikacja, rekombinacja, transkrypcja, naprawa uszkodzeń DNA oraz stabilizacja telomerów. Odpowiadają zatem za utrzymanie stabilności i integralności genomu. Ponieważ działanie helikaz DNA jest rozregulowane w komórkach nowotworowych, stanowią one nowy, potencjalny cel terapeutyczny. Dane literaturowe pokazują, że mutacje w genach kodujących helikazy DNA zwiększają predyspozycje do rozwoju chorób nowotworowych. Jednakże nie jest znany szczegółowy mechanizm udziału tych zaburzeń w procesie nowotworzenia. Ze względu na fakt, iż głównym celem standardowej terapii przeciwnowotworowej (radio- i chemioterapii) jest niszczenie komórek nowotworowych poprzez indukcję uszkodzeń w DNA, wrażliwość i odpowiedź komórek na zastosowane leczenie częściowo zależy od sprawności mechanizmów naprawczych DNA. Zatem geny zaangażowane w naprawę DNA są istotne z punktu widzenia dalszych badań nad mechanizmami nowotworzenia, również guzów mózgu.

Głównym celem projektu jest weryfikacja hipotezy dotyczącej roli nowo odkrytych mutacji genu *RECQL4*, kodującego helikazę, w patogenezie glejaków. Helikazy RECQL są enzymami kontrolującymi procesy powielania DNA, transkrypcji, naprawy DNA i stabilizacji telomerów, co przyczynia się do utrzymywania stabilności i integralności genomu. Niektóre helikazy z rodziny RECQL z powodu mutacji w kodujących je genach lub zwiększonej ekspresji w nowotworach mogą przyczyniać się do utraty kontroli podziałów komórkowych i zwiększonej naprawy DNA, co przyczynia się do powstawania nowotworu i zmniejsza wrażliwość na terapię.

Glejaki są najpowszechniej występującymi nowotworami mózgu, a spośród nich glejak wielopostaciowy (glioblastoma, GBM) jest najbardziej złośliwym nowotworem, wysoce opornym na standardowo stosowane leczenie. Pomimo znaczących postępów w terapii onkologicznej w ostatnich latach, rokowania dla pacjentów z GBM są złe, a średnia przeżycia to 15 miesięcy. W związku z tym istnieje zapotrzebowanie na skuteczną terapię celowaną glejaków w oparciu o nowe cele molekularne.

Wykorzystamy nowoczesne metody sekwencjonowania DNA z wysoką czułością do analizy zgromadzonego materiału z guzów mózgu pod kątem obecności mutacji w genie kodującym helikazę *RECQL4*, zbadamy częstość jej występowania w 100 glejakach o różnym stopniu złośliwości. Ocenimy poziom ekspresji helikazy na poziomie mRNA i białka w guzach mózgu o niskim i wysokim stopniu złośliwości. Określimy rolę helikazy w proliferacji i przeżywalności komórek ludzkiego glejaka dokonując wyciszenia ekspresji genu za pomocą małych interferujących RNA (siRNA). Ocenimy, jak obecność poszczególnych mutacji w *RECQL4* wpływa na aktywność enzymatyczną (helikazową) białka oraz oporność komórek glejaka na chemioterapeutyki. Zbadamy, czy i jak obecność mutacji wpływa na wewnątrzkomórkowe procesy związane z odpowiedzią komórek glejaka na uszkodzenia DNA i procesy naprawcze.

Projekt poszerzy naszą wiedzę i zwiększy rozumienie złożonych regulacji genetycznych i molekularnych, leżących u podstaw zaburzeń mechanizmów kluczowych dla zachowania integralności i stabilności genomu, które potencjalnie mogą brać udział w patogenezie złośliwych glejaków. Wyniki projektu mogą również przyczynić się do opracowania nowej terapii celowanej w przyszłości.