

Popularnonaukowe streszczenie projektu

W Polsce rak pęcherza moczowego u mężczyzn zajmuje czwarte miejsce pod względem zachorowalności oraz piąte pod względem śmiertelności. Dlatego też niezwykle ważne jest poznanie molekularnych mechanizmów związanych z tym stanem patologicznym. Jednym z nietypowych genów supresorowych, którego funkcja nie została do końca poznana w raku pęcherza moczowego szczególnie na poziomie molekularnym jest gen *WWOX*. Badania wykazują, iż poziom jego ekspresji w raku pęcherza moczowego jest regulowany poprzez metylację jego sekwencji promotorowej i eksonu 1 oraz utratę heterozygotyczności, co może mieć związek z paleniem papierosów. Jednym z białek partnerskich z którymi białko *WWOX* oddziałuje jest czynnik transkrypcyjny *AP-2 γ* , którego aktywność jest hamowana poprzez sekwestrację w cytoplazmie. Wstępne wyniki oparte o analizę bioinformatyczną oceny ryzyka wznowy choroby w oparciu o poziom ekspresji *WWOX* w interakcji z czynnikiem *TFAP2A* i *TFAP2C* wykazują odmienną rolę genu *WWOX* (supresora lub onkogenu). Wskazują one na mniejsze ryzyko wznowy choroby przy niskim poziomie *WWOX* i wysokim *TFAP2C* oraz wysokim poziomie *WWOX* i wysokim *TFAP2A*. Ponadto analiza *in silico* wskazuje na regulowanie innych czynników transkrypcyjnych przez gen *WWOX* w powyższych modelach. Dlatego też projekt zakłada stworzenie powyższych modeli komórkowych w różnym stopniu zróżnicowania nowotworu (grade 2,3,4). W celu wyciszenia ekspresji genu zostanie użyta metoda CRISPR-Cas9, zaś podwyższenie natywnej ekspresji uzyskane będzie przy pomocy systemu adeno- lub retro-wirusowego dostarczania cDNA do komórki. Następnie zostanie wykonana globalna analiza ekspresji genów na poziomie transkryptomu i promoteromu oraz testy biologiczne oceny zdolności adhezji do białek macierzy zewnątrzkomórkowej, migracji przez błonę podstawną, proliferacji, apoptozy, wzrostu w zawieszynie, wzrostu 3D. Analiza współlokalizacji białka *WWOX* z *AP2 α* and *AP2 γ* pozwoli na poznanie ich bezpośrednich interakcji w określonych przedziałach komórkowych.