

Charakterystyka funkcji i molekularnego mechanizmu działania białka VPS4B w biologii komórki raka jelita grubego (CRC) i patogenezie CRC

Białka VPS4A i VPS4B należą do enzymów o aktywności ATPaz. Ich rola w komórce polega na współdziałaniu z kompleksem białkowym ESCRT w zmianie kształtu błon biologicznych towarzyszącym wielu procesom jak m.in. endocytoza, autofagia i cytokineza. Procesy te pełnią kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórki, umożliwiając jej odbieranie sygnałów ze środowiska, pobieranie składników odżywczych, degradację uszkodzonych struktur wewnątrzkomórkowych i prawidłowe podziały. W konsekwencji, zaburzenie przebiegu tych procesów np. w wyniku braku jednego z białek ESCRT lub VPS4A/B może prowadzić do zmienionej aktywności komórki, leżącej u podstaw wielu chorób, w tym do nowotworzenia.

Wiele badań wskazuje na zmienioną ekspresję genu *VPS4B* w ludzkich nowotworach m.in. raku płuc, wątroby oraz piersi. Utratę jednej z dwóch kopii genu *VPS4B* zidentyfikowano u prawie 70% nowotworów jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC). Nie wiadomo jednak, jaki jest wpływ obniżonej ekspresji *VPS4B* na rozwój tych nowotworów. **Celem projektu jest charakterystyka funkcji jakie pełni białko VPS4B w komórce nowotworu jelita grubego oraz zbadanie jak obniżona ekspresja *VPS4B* wpływa na wzrost komórek CRC.** Szczegółowe cele projektu obejmują:

- identyfikację funkcji jakie pełni białko VPS4B w komórce raka jelita grubego,
- sprawdzenie jak obniżenie poziomu białka VPS4B wpływa na wzrost komórek CRC *in vitro* oraz *in vivo*,
- sprawdzenie poziomu białka VPS4B w próbkach ludzkich nowotworów jelita grubego.

Badania będą prowadzone z wykorzystaniem ludzkich linii komórek raka jelita grubego z prawidłowym poziomem białka VPS4B. Obniżenie poziomu białka VPS4B w tych komórkach zostanie przeprowadzone z wykorzystaniem krótkich interferujących cząsteczek RNA (siRNA) lub za pomocą trwałego nokautu genu *VPS4B*.

Projekt ten dostarczy nowych danych na temat molekularnych funkcji VPS4 w biologii komórek CRC, jak też udziału VPS4B w patogenezie raka jelita. Przeprowadzona po raz pierwszy analiza ekspresji genów w komórkach z obniżonym poziomem białka VPS4B pozwoli na zidentyfikowanie procesów komórkowych, kontrolowanych przez VPS4B, które mogą ulegać zaburzeniom w komórkach CRC. Zbadanie wzrostu komórek CRC z obniżoną ekspresją *VPS4B* w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykaże czy utrata białka VPS4B wzmacnia potencjał onkogenny tych komórek. Ponadto, zaproponowane badania histologiczne porównają lokalizację i ilość białka VPS4B w zdrowej tkance i próbkach ludzkich nowotworów jelita grubego. Badania te będą powiązane z retrospektywną analizą danych klinicznych przebiegu choroby nowotworowej, w celu wykazania czy VPS4B może być wykorzystywany jako marker w diagnostyce CRC.