

Nasz projekt ma na celu określenie czy zaburzona ekspresja grupy genów: genu gospodarza *MCM7* oraz trzech cząsteczek mikroRNA należących do grupy miR-106b-25 powoduje intensywne „namnażanie” komórek raka nerki, zwiększoną migrację i uodpornienie na mechanizmy prowadzące do śmierci komórki przez co przyczynia się do progresji nowotworu. Chcemy również zbadać czy cząsteczki mikroRNA wchodzące w skład klastra miR-106b-25 współdziałają w regulacji powyższych procesów, poprzez wspólną regulację ekspresji tych samych genów. W naszych badaniach skupiamy się na najczęściej występującym typie raka nerki, mianowicie raku nerki nerkowokomórkowym typu jasnokomórkowego, w skrócie ccRCC. Rak ten stanowi około 2-3% diagnozowanych nowotworów u człowieka. Wykryty we wczesnym stadium choroby guz zlokalizowany wyłącznie w nerce jest wyleczalny. Jednak w większości przypadków skryty przebieg warunkuje późne rozpoznanie choroby i sprawia, że leczenie jest ograniczone i bardzo trudne.

Nieskuteczne metody leczenia, szczególnie w zaawansowanej postaci nowotworu skłaniają do opracowania metod wczesnego wykrywania choroby oraz dokładnego poznania zaburzeń na poziomie molekularnym. Istnieje potrzeba wyznaczenia markerów, które mogłyby posłużyć za źródło informacji o stanie zaawansowania choroby, jej progresji, jak również stałyby się celem nowych terapii celowanych czyli terapii, które umożliwiają dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb poszczególnych pacjentów.

W ostatnim czasie dużą nadzieję w dziedzinie diagnostyki wiąże się z mikroRNA – małymi cząsteczkami RNA o ogromnym potencjale. Regulują one działanie genów w komórkach poprzez ich „włączanie” lub „wyłączanie”. Nieprawidłowa ilość tych cząsteczek prowadzi do zachwiania równowagi pracy genów poprzez ich błędną regulację.

Geny kodujące mikroRNA mogą być położone blisko siebie na chromosomie w obrębie genu gospodarza tworząc grupę bądź występować jako pojedyncze jednostki niezależne. Gdy tworzą grupę, mogą ulegać wspólnej kotranskrypcji, jak i koregulacji co sugeruje, że mogą być zaangażowane w te same procesy i wspólnie regulować geny. Przykładem takiej grupy genów jest gen gospodarz *MCM7* i położone w jego obrębie 3 cząsteczki mikroRNA: miR-25-3p, miR-93-5p, miR-106b. Badania przeprowadzone na innych nowotworach pochodzenia nabłonkowego (a takim jest również badany przez nas ccRCC) wykazały, że zwiększony poziom tych cząsteczek związany jest z intensywnym namnażaniem komórek nowotworowych, zwieszoną migracją i odpornością na śmierć a poprzez jego regulację można te procesy kontrolować. Zakładamy, że w ccRCC zjawisko to również występuje ale według naszej wiedzy nie zostało ono jak dotąd wyjaśnione. Co więcej, chcemy wyznaczyć grupę genów wpływających na proliferację, migrację i śmierć komórek, które są jednocześnie regulowane przez wszystkie trzy cząsteczki klastra miR-106b-25. Wyjaśnienie tego zjawiska niewątpliwie byłoby nowym krokiem w kierunku poznania zaburzeń na poziomie molekularnym w przebiegu tego typu nowotworu, a może nawet w przyszłości byłoby podstawą do opracowania badań nad nową metodą diagnostyczną w wykrywaniu oraz nową metodą leczenia.

Aby zrealizować nasz projekt, wykorzystamy próbki pobrane od pacjentów z ccRCC, którym podczas operacji usunięto guz nowotworowy. W próbkach tych określimy ilość dwóch elementów wspomnianej grupy, a mianowicie genu *MCM7* oraz cząsteczki miR-106b, a także genów regulowanych jednocześnie przez wszystkie mikroRNA należące do klastra miR-106b-25. Zaburzoną ekspresję dwóch pozostałych cząsteczek w tym samym materiale wykazaliśmy w naszych wynikach wstępnych. W kolejnym kroku, w komórkach ccRCC hodowanych w laboratorium, spowodujemy zmianę ilości wszystkich 3 cząsteczek mikroRNA oraz genu *MCM7* by sprawdzić, jak taka zmiana wpływa na namnażanie się komórek nowotworowych, ich migrację i śmierć i czy jest to zależne od stopnia zaawansowania nowotworu.

Wierzmy, że realizacja przedstawionego projektu łączy zarówno nadzieję na wykorzystanie wspomnianych cząsteczek mikroRNA jako markerów do wczesnego wykrywania choroby gdy terapie przynoszą zadowalające efekty, jak może nawet wykorzystanie ich jako celów terapeutycznych. Zaproponowane przez nas badania podstawowe przyczynią się do poszerzenia aktualnego stanu wiedzy na temat zaburzeń molekularnych towarzyszących progresji ccRCC oraz będą pierwszym krokiem do opracowania nowych narzędzi naprawczych.