

## **Analiza somatycznych mutacji w genach miRNA i w genach biogenezy miRNA w celu identyfikacji nowych celów terapii i biomarkerów chorób nowotworowych**

Rozwój raka, obejmującego szerokie spektrum schorzeń nowotworowych (>100), związany jest z gromadzeniem się w genomie nowotworowym szeregu mutacji somatycznych. Mutacje te warunkują niekontrolowane namnażanie się komórek nowotworowych co skutkuje ekspansją klonalną prowadzącą do progresji nowotworu. Niektóre z funkcjonalnych mutacji somatycznych w genomie nowotworowym powodują utratę funkcji genów supresorowych, inne mają charakter aktywujący, prowadząc do nabycia nowych funkcji i aktywacji onkogenów.

Spośród wszystkich typów nowotworów, najczęstszą przyczyną zgonów związanych z nowotworami jest rak płuca. Pogłębienie wiedzy dotyczącej patomechanizmu molekularnego chorób nowotworowych oraz identyfikacja nowych biomarkerów umożliwiających zastosowanie terapii celowanych, przyczyniły się do postępu w diagnostyce i terapii chorób nowotworowych.

Liczne badania wskazują na potencjalną (zarówno onkogeną jak i supresorową) rolę niektórych miRNA w procesie nowotworzenia. miRNA są to niekodujące, jednoniciowe cząsteczki RNA (długość około 21 nt), które pełnią ważną rolę w potranskrypcyjnej regulacji większości genów kodujących białka. Chociaż biologiczna funkcja większości zidentyfikowanych do tej pory miRNA nie została nadal rozpoznana, wykazano, że cząsteczki miRNA warunkują obniżenie ekspresji szeregu genów, jak również biorą udział w stymulacji lub zahamowaniu wielu ważnych procesów biologicznych a także procesów chorobotwórczych, w tym procesu nowotworzenia. Rola miRNA w procesie nowotworzenia stała się ostatnio obiektem zainteresowania wielu badaczy co pozwoliło na identyfikację szeregu miRNA związanych z onkogenezą. Przedmiotem prowadzonych badań była jednak głównie analiza ekspresji miRNA.

W związku z powyższym, prowadzone badania genomów nowotworowych nie doprowadziły do identyfikacji mutacji miRNA prowadzących do nabycia funkcji i aktywacji onkogenów lub utraty funkcji genów supresorowych. Identyfikacja wielu onkogennych mutacji w genach kodujących białkach wskazuje jednak, że somatyczne mutacje miRNA mogą również pełnić ważną rolę w onkogenezie.

Głównym celem naszego projektu jest przeprowadzenie analizy w skali całego genomu oraz identyfikacja znaczących onkogennych mutacji w genach miRNA oraz genach biorących udział w biogenezie miRNA, w dużym panelu liczącym ~400 próbek DNA pochodzących z tkanki raka płuca. W ramach projektu, wykorzystana zostanie technologia sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i stworzona w naszym laboratorium platforma do wzbogacania miRNome, której zastosowanie pozwoli na identyfikację mutacji występujących w niewielkiej frakcji komórek analizowanych próbek z tkanek nowotworowych. Przewidujemy, że wśród zidentyfikowanych mutacji znajdą się kluczowe onkogenne (ang. driver mutations) mutacje warunkujące proces nowotworzenia, biomarkery lub potencjalne cele dla terapii nowotworowych, których identyfikacja była niemożliwa przy zastosowaniu dotychczasowych strategii metodologicznych. Opracowanie i wdrożenie nowych, spersonalizowanych terapii nowotworowych może być dalekosiężnym skutkiem badań przeprowadzonych w ramach projektu.