

Glejaki wielopostaciowe (*glioblastoma* multiforme, GBM) są nie tylko najczęstszymi, ale również najbardziej złośliwymi nowotworami Centralnego Układu Nerwowego (CUN). Średnia życia pacjentów wynosi od 12 do 14 miesięcy od momentu rozpoznania, a pięcioletnie przeżycie odnotowuje się tylko w 5 % przypadków. Nowotwory CUN, stanowią zaledwie 2% wszystkich rozpoznawanych guzów pierwotnych. Pomimo jednak tak niskiej częstotliwości występowania, odpowiedzialne są za blisko 10% zgonów chorych cierpiących na nowotwory. Ze względu na bardzo agresywny i naciekający charakter glejaków, współczesny schemat leczenia obejmujący resekcję guza oraz radio- i chemioterapię, nie daje zadowalających efektów. Agresywny wzrost guzów i trudności w opracowaniu skutecznego schematu leczenia spowodowały, że prowadzone są intensywne badania w celu poznania i zrozumienia zmian zachodzących na poziomie molekularnym, które mogłyby stać się podstawą dla nowych terapii. Liczne badania profilu ekspresji genów wykazały znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi guzami i pozwoliły podzielić glejaki na podtypy, które w tradycyjnych metodach histopatologicznych są nierozróżnialne.

Ostatnie lata rozwoju biologii molekularnej przyniosły sukces w postaci poznania genomu ludzkiego i co za tym idzie, ogromne nadzieje i oczekiwania w kontekście medycyny i terapii. Projekt sekwencjonowania genomu dostarczył, z jednej strony informacji o genomie, ale z drugiej strony wskazał, że część, którą uważano za najważniejszą- kodującą białka, to zaledwie 2% całego genomu. Pozostała część, w dalszym ciągu pozostaje słabo poznana. Obecnie, uważa się, iż wiele z cząsteczek wpływających m.in. na rozwój nowotworu, znajduje się w obrębie tej części genomu i pełni funkcję regulatorów ekspresji genów.

Ze zmianami w poziomie ekspresji genów bezpośrednio powiązane są również zmiany na poziomie mikro RNA (miRNA) - krótkich, niekodujących RNA, modyfikujących ekspresję informacji genetycznej. W komórkach nowotworowych glejaków stwierdzono obecność wielu cząsteczek kluczowych dla rozwoju guza będących potencjalnymi celami terapeutycznymi, jak np. mikroRNA (miRNA). W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o istnieniu tzw. cząsteczek podobnych do miRNA (*miRNA-like*) oraz o cyrkularnych RNA (circRNA). Zarówno jedne, jak i drugie stanowią klasę niekodujących RNA o potencjalnej zdolności regulatorowej i niezdefiniowanej dotychczas roli w rozwoju i progresji guzów mózgu. Jedną z głównych cech, odróżniających glejaka wielopostaciowego od innych nowotworów jest jego wyjątkowa różnorodność pod względem tworzących go komórek (tzw. heterogenność guza). Przypuszcza się obecnie, iż jedną z najważniejszych grup komórek dla rozwoju GBM są tzw. komórki macierzyste glejaka (ang. *glioblastoma stem cells*; GSC). Niezwykle istotna jest charakterystyka GSC, ponieważ to one decydują o takich procesach jak: nieograniczone podziały komórek, zdolność do tworzenia guzów wtórnych, czy w końcu odporność na stosowane chemioterapeutyki.

Głównym celem projektu jest identyfikacja oraz charakterystyka funkcji dwóch nowych klas ncRNA: circRNA oraz sno-miRNA w GBM, ale co ważniejsze w komórkach macierzystych glejaka GSC. W celu poznania funkcji oraz mechanizmów regulacyjnych badanych ncRNA, w celu wyłączenia tych stymulujących rozwój nowotworu oraz podniesienia poziomu RNA, które wpływają na ograniczenie jego rozwoju zostaną wykorzystane technologie oparte o kwasy nukleinowe: inhibitory sno-miRNA (antago-sno-miR(ASO) oraz dwuniciowe syntetyczne RNA (ago-sno-miRNA, mimiki RNA). Dla obniżenia poziomu ekspresji kluczowych dla rozwoju GBM circRNA, zastosowane zostanie nowoczesna technologia edycji genomu – CRISPR/Cas9. Rola badanych RNA w rozwoju nowotworu będzie ewaluowana z wykorzystaniem zwierząt eksperymentalnych.

Zastosowanie wyżej wymienionych narzędzi pozwoli na opisanie i zrozumienie nowych interakcji w biologii GBM, a przewidziane do realizacji badania w modelu mysim, w perspektywie mogą zostać wykorzystane do selekcjonowania potencjalnych celów terapeutycznych i projektowania nowych leków.