

Tytuł projektu: Multi-onko-mapa: Mapowanie funkcji głównych onkogenów w chorobach nowotworowych człowieka metodami multi-omiki

Choroby nowotworowe są jedną z głównych przyczyn śmierci w krajach zachodnich. W ostatnich latach poprawa diagnostyki i nowe metody terapeutyczne spowodowały zwiększenie szans na wyzdrowienie w wielu rodzajach raka, choć część nadal pozostaje oporna na współczesne terapie. Rak płuca, jelita grubego i trzustki staną się w najbliższych latach najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Unii Europejskiej. Nowe terapie ukierunkowane na wiodące onkogeny tych typów nowotworów są nieskuteczne, między innymi przez uaktywniane mechanizmy oporności, pozwalające na dalszy rozwój nowotworów. Jest to sytuacja paradoksalna - naukowcy znają od dziesięcioleci główne cząsteczki odpowiedzialne za rozwój raka - takie jak zmutowane białko p53, Ras czy Myc - i nadal nie są w stanie hamować ich aktywności za pomocą skutecznych leków.

Poniższy projekt stara się zaproponować rozwiązanie tego problemu poprzez systematyczne poznanie programów molekularnych wspomnianych powyżej wiodących onkogenów – kierujących transformacją nowotworową i agresywnością komórek rakowych. Trzy onkogeny zostaną usunięte metodą inżynierii genetycznej CRISPR-Cas9 z komórek rakowych każdego z trzech najbardziej niebezpiecznych typów raka, hodowanych *in vitro*. Następnie genetyczna i białkowa zawartość tych komórek będzie zmierzona przez najbardziej zaawansowane z dostępnych metod wysokoskalowych we współczesnej biologii - nowej generacji sekwencjonowanie RNA i analizę proteomiczną całych komórek. Zebrane dane po analizie komputerowej pozwolą zrozumieć, które geny i białka są sterowane w komórkach przez badane onkogeny. Połączenie kilku typów nowotworów i onkogenów pozwoli zbudować mapę, dzięki której określone zostaną punkty przecięcia molekularnych programów onkogenów, a także programy specyficzne w badanych nowotworach (Multi-onko-mapa). Zarówno uniwersalne jak specyficzne programy onkogenne będą użyte do określenia węzłów molekularnych, które mogą być potencjalnymi celami dla nowych leków lub tych już znanych, możliwych do użycia w nowych kontekstach. Kilka z najbardziej obiecujących protokołów terapeutycznych wynikających z multi-onko-mapy będzie testowanych już w ramach tego projektu, między innymi w organoidach – specjalnie wyhodowanych *in vitro* strukturach pseudo-takankowych, z nowotworów polskich pacjentów.

W ten sposób multi-onko-mapa stanie się źródłem informacji na temat onkogennych węzłów molekularnych w kilku typach nowotworów i stanie się wstępem dla nowych protokołów terapeutycznych mających szansę na ratowanie życia pacjentom chorym na raka.