

Tytuł: Poznanie funkcji genu kodującego transbłonowe białko TMEM244 i jego roli w rozwoju nowotworów limfoidalnych

Postęp cywilizacyjny i postęp nauk medycznych doprowadziły do znacznego wydłużenia życia ludzkiego. Jednoczesne drastyczne obniżenie przyrostu naturalnego spowodowało wzrost odsetka osób starszych w społeczeństwie. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko zachorowania na nowotwory, dlatego w starzejącym się społeczeństwie obserwujemy stały wzrost częstości ich występowania. Niestety, pomimo znacznego postępu w leczeniu, cały czas rośnie również śmiertelność z powodu chorób nowotworowych. W Polsce stanowią one drugą przyczynę zgonów, po chorobach krążenia, ale w niektórych krajach wysokorozwiniętych wysunęły się już na pierwsze miejsce. Coraz częściej występują nowotwory, które kiedyś obserwowane były sporadycznie. Do rzadkich nowotworów, rozwijających się głównie u osób starszych, których częstość występowania wzrosła trzykrotnie w ciągu ostatniego ćwierćwiecza, zaliczają się chłoniaki skórne z komórek T, a wśród nich zespół Sézary'ego.

Nazwany od Alberta Sézary, lekarza który jako pierwszy opisał tę jednostkę, chłoniak ten rozwija się z osiadłych w skórze pomocniczych komórek T. Choroba charakteryzuje się czerwonym zabarwieniem skóry, któremu towarzyszy bardzo silny świąd, oraz powiększeniem węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. We krwi wykrywa się charakterystyczne atypowe limfocyty T – komórki Sézary'ego. Choroba ma agresywny przebieg i jest nieuleczalna, ze średnim przeżyciem ok. 3 lat. Pomimo wielu badań cytogenetycznych i molekularnych, wykazujących bardzo liczne uszkodzenia genomu komórek nowotworowych, dotychczas nie udało się znaleźć przyczyny rozwoju zespołu Sézary'ego. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest ogromne zróżnicowanie uszkodzeń chromosomów i mutacji DNA u poszczególnych pacjentów. Utrudnia to odróżnienie zmian przyczyniających się do rozwoju choroby, od wtórnych, powstałych w trakcie jej trwania.

W trakcie realizacji naszego wcześniejszego projektu, polegającego na przeszukiwaniu całego genomu i transkryptomu komórek Sézary'ego metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS), wykryliśmy w komórkach nowotworowych ekspresję genu kodującego transbłonowe białko *TMEM244* (*transmembrane protein 244*). Ekspresję *TMEM244* stwierdziliśmy u wszystkich pacjentów z zespołem Sézary'ego (ZS), a nie wykryliśmy jej w prawidłowych komórkach T (CD3+) od zdrowych dawców. Wyniki te potwierdziliśmy metodą ilościowego PCR w czasie rzeczywistym, poszerzając grupę badaną o nowe przypadki ZS i grupę kontrolną o pomocnicze komórki T (CD3+/CD4+) i komórki jednojądrzaste od zdrowych dawców. Dotychczas funkcja genu *TMEM244* jest całkowicie nieznana, a nasza publikacja jest jedyną dotyczącą tego genu.

Celem obecnego projektu jest poznanie funkcji biologicznej genu *TMEM244* i ustalenie jego roli w rozwoju ZS. Nasza hipoteza badawcza zakłada, że w wyniku pojawienia się w błonie komórek Sézary'ego białka *TMEM244* dochodzi do powstania nowej ścieżki sygnałowej, nieistniejącej w prawidłowych komórkach limfoidalnych. Aktywacja tej nowej ścieżki sygnałowej daje ciągły sygnał komórkom Sézary'ego do podziałów. Dzielące się komórki nabywają z czasem kolejnych uszkodzeń genetycznych, powodujących ich unieśmiertnienie poprzez zahamowanie zaprogramowanej śmierci (apoptozy), i w konsekwencji rozwój nowotworu. Dodatkowo zamierzamy sprawdzić czy *TMEM244* ulega ekspresji w innych nowotworach limfoidalnych. W naszych badaniach, przy pomocy technik inżynierii genetycznej (siRNA, wirusowe wektory ekspresyjne) zamierzamy zbadać efekty włączenia genu *TMEM244* w prawidłowych limfocytach T, które nie wykazują jego ekspresji. Zamierzamy też wyłączyć *TMEM244* w nowotworowych komórkach Sézary'ego i linii komórkowej, w których ulega ekspresji, co łącznie pozwoli poznać funkcję biologiczną badanego genu. Dalej, przy wykorzystaniu nowoczesnych technik proteomicznych, koimmunoprecypitacji i zaawansowanej spektrometrii mas (MALDI-TOF MS), zamierzamy zidentyfikować białka, które wiążą się do *TMEM244* i ustalić ich interakcje i mechanizm działania.

Poza pionierskim opisem funkcji biologicznej genu *TMEM244*, wyjaśnienie jego udziału w rozwoju ZS, i ewentualnie innych nowotworów limfoidalnych, pozwoli na lepsze poznanie patogenez tych chorób, a w przyszłości na opracowanie leków swoicie oddziaływujących na gen lub białko *TMEM244*. Wysoka swoistość ekspresji *TMEM244* może zostać wykorzystana w diagnostyce nowotworów limfoidalnych, które często sprawiają problemy diagnostyczne, ze względu na podobieństwo makro i mikroskopowe do reaktywnych nacieków limfatycznych.