

## STRESZCZENIE

Jedną z kluczowych przeszkód w rozwoju terapii nowotworów mózgu jest ograniczone zrozumienie transformacji pomiędzy normalnymi komórkami neuronalnymi i komórkami nowotworowymi, a w szczególności zrozumienie roli różnych cząsteczek (w tym genów nie kodujących białka) w tym procesie. W ostatnich latach nastąpił bezprecedensowy postęp w zrozumieniu funkcjonowania RNA nie-kodującego białka (non-protein coding RNA), które stanowią większość ludzkiego transkryptomu (w tym także mikro- i długich nie-kodujących RNAs (microRNA i long non-coding RNAs), ale ich rola w patobiologii glejaka (GBM) pozostaje nieznana.

Ostatnio przeprowadzone badania transkryptomu ujawniły niezwykle niejednorodność glejaka a także rzuciły nowe światło na złożoność transkryptomu zarówno kodującego- jak i nie-kodującego białka. Glejaki są więc zarówno genetycznie jak i fenotypowo niejednorodne, składając się między innymi z komórek o charakterze macierzystym (GBM stem-like cells - GSCs) które są klasyfikowane do podtypów zdefiniowanych przez analizę transkryptomu. Komórki te posiadają zdolność do plastycznej adaptacji do mikrośrodowiska guza mózgu.

Dotychczas zidentyfikowaliśmy niekodujące RNA (ncRNA)-miR-128, które jest wygaszone w najbardziej agresywnych glejakach mezenchymalnych. Jego ponowne wprowadzenie do mezenchymalnych komórek GSCs wiązało się ze znaczną de-represją genów neuronalnych, w tym także długiego nie-kodującego RNA MEG3 (lncMEG3). Wyniki te wskazują konieczność kontynuowania tego kierunku badań nad rolą komórek macierzystych w kontekście niszy neurogenicznej, która łączy w sobie zagadnienia rozwoju i nowotworzenia mózgu. Nasza hipoteza robocza zakłada, że utrata ekspresji tych dwóch ncRNAs w procesach nowotworzenia glejaka, które są dynamicznie regulowane podczas neurogenezy, zaburza terminalne różnicowanie i promuje nowotworzenie. Wykorzystując pobrany od pacjentów materiał biologiczny (fragmenty glejaka jak i sąsiadujących z nowotworem tkanek), a także GSCs i nie-złośliwych neuronalnych komórek progenitorowych, scharakteryzowaliśmy ekspresję miR-128 i lncMEG3. Zidentyfikowaliśmy również białko BRAF35, (które hamuje różnicowanie neuronów) które oddziałuje z lncMEG3 co stanowiło punkt wyjścia do badań nad rolą sieci miR-128-lncMEG3 w kontekście utraty zdolności do terminalnego różnicowania neuronalnych komórek macierzystych i komórek macierzystych glejaka.

Naukowym celem niniejszego projektu jest weryfikacja powyższej hipotezy roboczej, która zostanie osiągnięta poprzez realizację następujących celów cząstkowych polegających na:

- weryfikacji białkowego interaktomu lncMEG3 w normalnych i nowotworowych komórkach macierzystych;
- określeniu czy zahamowanie współpracy miR-128/lncMEG3 powoduje inicjację i progresję guza;
- ocenie potencjału ekspresji lncMEG3 jako czynnika terapeutycznego.

Oczekujemy, że realizacja niniejszego projektu pozwoli na lepsze poznanie roli nie-kodujących RNA specyficznych dla neuronów w inicjacji i progresji nowotworu. Utrata zdolności komórek do ostatecznego różnicowania jest kluczowym wydarzeniem podczas nowotworzenia, występującym podczas zmian pro-mezenchymalnych. Proponowane badania pozwolą na ujawnienie praktycznie nieznanych aspektów biologii nowotworów mózgu, których poznanie może zmienić podejście do sposobu ich leczenia i wytypować nowe cele terapeutyczne.

Poznanie roli nowotworowych komórek macierzystych powstających z neuronalnych komórek macierzystych, które przechodzą wadliwy proces różnicowania w inicjacji guza mózgu może umożliwić określenie nowych celów terapeutycznych i opracowanie nowych strategii terapeutycznych w chorobach nowotworowych. Proponowane badania mogą dostarczyć dowodów, że de-regulowana funkcja ncRNAs zaburza zróżnicowanie i dlatego może być istotnym celem terapeutycznym na wczesnym etapie nowotworzenia glejaka.