

### **Rola kinazy seryny 10 histonu H3 (H3S10) w deregulacji transkrypcji w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B.**

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B to agresywne nowotwory wywodzące się z komórek układu odpornościowego i pierwotnie lokalizujące się zwykle w węzłach chłonnych. Nowotwory te charakteryzują się znacznym zróżnicowaniem przebiegu klinicznego. Przy użyciu dostępnych współcześnie metod potrafimy wyleczyć tylko około połowy chorych. W ostatnich latach nasze zrozumienie genetycznych podstaw tego nowotworu uległo znacznemu poszerzeniu. Zróżnicowanie kliniczne tych nowotworów znajduje swoje potwierdzenie w ogromnej złożoności zaburzeń genetycznych i mutacji leżących u ich podstaw.

Aby zaburzenia i mutacje w DNA przełożyły się na funkcjonowanie komórki i doprowadziły do jej nowotworowej transformacji, geny, które uległy mutacjom muszą, zostać „przepisane” najpierw na matrycowy RNA (mRNA), a następnie na białko. Proces transkrypcji, czyli przepisywania informacji z DNA na mRNA ma zatem fundamentalne znaczenie, by zmutowane geny mogły zacząć działać i doprowadzić do powstania w komórce zmutowanych białek. Co istotne – w komórkach nowotworowych nie dochodzi do mutacji białek samego aparatu transkrypcyjnego, które mogłyby doprowadzić do jego uszkodzenia, co wskazuje, iż zachowanie procesu transkrypcji jest fundamentem przetrwania komórki nowotworowej.

Funkcjonowanie aparatu transkrypcyjnego ma bardzo złożony charakter i zależy od wielu współdziałających ze sobą, wyspecjalizowanych białek, które wpływają na rozluźnienie upakowanego w jądrze komórkowym DNA, rozpoznanie odpowiednich genów, uruchomienie i podtrzymanie transkrypcji. Niektóre z tych białek „oznaczają” specjalnymi modyfikacjami geny mające ulec transkrypcji, podczas gdy inne białka te sygnały odczytują i rozpoczynają rekrutację i organizację całych kompleksów transkrypcyjnych. Celem projektu jest zrozumienie sposobu, w jaki białka wprowadzające jedno z tych oznaczeń (fosforylacja histonu H3 w pozycji seryny 10), regulują transkrypcję i działanie genów w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B. Oznaczenie to lokalizuje się w genach aktywnych transkrypcyjnie. Farmakologiczne zablokowanie białek wprowadzających to oznaczenie może zatem zablokować rozregulowany proces transkrypcji w tym nowotworze i stanowić uniwersalną strategię terapeutyczną, niezależną od genetycznych mutacji leżących u podstaw tego nowotworu.