

Popularnonaukowe streszczenie projektu (w języku polskim)

Zmiany epigenetyczne, w tym metylacja DNA, są jednym z najbardziej powszechnych mechanizmów molekularnych, które biorą udział w rozwoju raka. Metylacja genu *BRCA1*, którą można wykryć we krwi obwodowej, koreluje ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. Jednak mechanizm powodujący to zjawisko nie jest całkowicie poznany. W niniejszym projekcie zbadamy mechanizm molekularny, który prowadzi do konstytucyjnej metylacji *BRCA1* związanej z ryzykiem raka piersi. Aby osiągnąć ten cel, zbadamy zmiany germinalne zlokalizowane w promotorze genu *BRCA1* i przeprowadzimy analizę metylacji w całym genomie.

Aby zidentyfikować germinalne zmiany związane z konstytucyjną metylacją genu *BRCA1*, u 100 pacjentek zostanie przeprowadzona ilościowa analiza metylacji przy użyciu pirosekwencjonowania oraz ocena ekspresji białka BRCA1 w tkance raka piersi za pomocą immunohistochemii. Następnie, zidentyfikowane warianty będą genotypowane w grupie 2000 pacjentek z rakiem piersi oraz 2000 kobiet zdrowych w celu oceny ich potencjalnej korelacji z ryzykiem raka piersi. Analiza wzoru metylacji w całym genomie będzie przeprowadzona u 10 pacjentek z rakiem piersi i 10 zdrowych kontroli z wykrytą konstytucyjną metylacją genu *BRCA1* przy użyciu Infinium MethylationEPIC Kit (Illumina), który obejmuje ponad 800 000 miejsc CpG w genomie.

Pomimo wielu badań przeprowadzonych w ciągu ostatnich dwudziestu lat, epigenetyka nadal nie jest w pełni poznana dziedziną, szczególnie w kontekście mechanizmów powstawania. Dlatego warto rozszerzyć badania na nowe populacje, aby potwierdzić obecną wiedzę lub znaleźć nowe informacje, które mogą pomóc w zrozumieniu mechanizmów metylacji genów. Identyfikacja nowych germinalnych wariantów w genie *BRCA1* umożliwi określenie genetycznej przyczyny konstytucyjnej metylacji, która prowadzi do raka piersi i wyjaśni pośredni sposób dziedziczenia konstytucyjnej metylacji poprzez dziedziczenie zidentyfikowanych wariantów genetycznych. Analiza metylacji całego genomu u pacjentów z rakiem sutka i zdrowych kontroli z wykrytą metylacją *BRCA1* pozwoli dowiedzieć się, czy metylacja *BRCA1* jest izolowanym zjawiskiem lub jest częścią jakiegoś określonego mechanizmu będącego konsekwencją zaburzonych procesów metylacji wpływających także na inne geny. Uzyskane wyniki mogą również wskazywać regiony/geny, które mogą być związane z rozwojem raka piersi, podobnie jak gen *BRCA1*.