

Opracowanie skutecznych metod leczenia wielu chorób, w tym nowotworowych, opiera się na znajomości mechanizmów molekularnych odpowiadających za ich etiologię. Badania prowadzone na poziomie komórkowym, umożliwiające poznanie ścieżek regulacji, mechanizmów działania i ich znaczenia w procesie nowotworzenia mają olbrzymie znaczenie w postępie medycyny. Istotną kwestią prowadzenia testów *in vitro* jest jak najlepsze odzwierciedlenie warunków panujących wewnątrz guza. Charakterystyczną cechą mikrośrodowiska nowotworu jest niedotlenienie (hipoksja), czyli niskie, nie-fizjologiczne ciśnienie tlenu, która kształtuje przebieg choroby. Celem tego projektu jest sprawdzenie potencjalnej, nowej ścieżki regulacji ekspresji genu *SERPINE1* w raku nerki w warunkach hipoksji.

*SERPINE1* koduje białko PAI-1 (Inhibitor aktywatora plazminogenu-1), biorące udział w procesie fibrylizy, ale jest również uznawane za marker złego rokowania w wielu typach nowotworów, w tym w raku nerki. PAI-1 bierze udział w ważnych procesach związanych ze wzrostem guza, jego unaczynieniem, agresywnością komórek nowotworowych i ryzykiem przerzutów. Regulacja ekspresji *SERPINE1* zachodzi na kilku poziomach, w różnych typach nowotworów. Udowodniono, że czynniki wzrostu, interleukiny, chemokiny a także miRNA (mikroRNA) wpływają na ekspresję tego genu.

GAPDH (Dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego) jest enzymem zaangażowanym w procesy metaboliczne komórki (glikoliza), ale może pełnić inne, dodatkowe funkcje m.in. regulować ekspresję genów, poprzez wiązanie się z charakterystycznymi sekwencjami cząsteczki mRNA genu. Dane literaturowe wskazują, że mRNA *SERPINE1* posiada te charakterystyczne sekwencje zatem może być potencjalnym celem działania GAPDH. Uzyskane przez nas wyniki wstępne pokazują zwiększoną ekspresję zarówno *Serpine1* jak i *Gadph* w mysim modelu raka nerki w warunkach hipoksji, a analiza bioinformatyczna pokazała istnienie zależności między tymi dwoma genami.

Hipoteza badawcza zakłada, że GAPDH jest zaangażowane w regulację ekspresji *SERPINE1* poprzez wiązanie się z mRNA i przez to wpływa na progresję guza.

Celem projektu jest potwierdzenie interakcji GAPDH – *SERPINE1* z użyciem różnych modeli raka nerki i sprawdzenie jak ta nowa potencjalna ścieżka regulacji *SERPINE1* wpływa na funkcjonowanie komórek nowotworowych. W tym celu metodami inżynierii genetycznej zostanie osłabiona ekspresja genów *SERPINE1* i *GAPDH* a testami funkcjonalnymi (oceniającymi tempo wzrostu, zdolność migracji, agresywność, wpływ na tworzenie naczyń krwionośnych) zostanie sprawdzony ich wpływ na komórki nowotworowe.

Projekt ma charakter nowatorski - interakcja GAPDH-*SERPINE1* nie została wcześniej zbadana w żadnym typie nowotworu. Poznanie nowej ścieżki regulacji *SERPINE1* pozwoli lepiej zrozumieć mechanizmy działania PAI-1 w raku nerki i pokaże potencjalne cele terapeutyczne. Proponowany projekt, biorąc pod uwagę udokumentowane klinicznie znaczenie PAI-1 w nowotworze nerki (marker złego rokowania), może w przyszłości przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia.