

## **Wpływ nowotworowych mutacji somatycznych w genach miRNA na funkcjonowanie tych cząsteczek i ich potencjalną rolę w nowotworach**

Rozwój raka związany jest z akumulacją mutacji, które do niedawna identyfikowano głównie w genach kodujących białka. Jednak ostatnio również pozostała, niekodująca białek część genomu (uważana kiedyś za „śmieciowe DNA”) jest intensywnie badana pod kątem jej znaczenia dla procesów fizjologicznych oraz rozwoju chorób w tym chorób nowotworowych. Jednym z rodzajów elementów jakie występują w niekodującym białek genomie są geny kodujące krótkie ~22 nt. regulatorowe cząsteczki mikroRNA (miRNA). Cząsteczki te regulują większość procesów fizjologicznych w komórkach takich jak wzrost, zdolność do podziałów czy różnicowania dlatego prowadzono intensywne badania nad udziałem miRNA w procesie nowotworzenia. Powszechnie obserwowanym zjawiskiem w chorobach nowotworowych są zmiany poziomu cząsteczek miRNA. Poziom ten może być zarówno podwyższony jak i obniżony i może skutkować zahamowaniem jak i intensyfikacją procesu nowotworzenia. Jednak w przeciwieństwie do intensywnie badanej roli poziomów miRNA w nowotworach do niedawna bardzo mało było wiadomo (prawie nic) na temat mutacji somatycznych występujących w genach kodujących miRNA.

Ten ważny i mało zbadany temat został ostatnio poruszony w dwóch naszych najnowszych publikacjach, w których opisaliśmy > 10 000 mutacji somatycznych w genach miRNA w ponad 13 000 próbek pochodzących z różnych typów nowotworów. Wykazaliśmy że ~30% badanych raków posiada przynajmniej jedną mutację w genach miRNA. Zidentyfikowaliśmy dziesiątki powtarzalnie mutowanych genów miRNA wraz z często występującymi w nich mutacjami. Przedstawione przez nas wyniki zostały uzyskane na podstawie bioinformatycznych analiz danych pochodzących z dużych projektów sekwencjonowania genomów dlatego konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań eksperymentalnych.

Zadania planowane w ramach tego projektu koncentrują się na zbadaniu jakie konsekwencje dla funkcjonowania komórek nowotworowych niosą ze sobą znalezione mutacje. Przeprowadzimy analizy wpływu mutacji na kluczowe cechy prekursorów miRNA kontrolujących ich właściwe uwalnianie w komórkach oraz wpływ na regulację ekspresji innych genów przez dojrzałe miRNA. Przewidywane wyniki pozwolą na rozróżnienie mutacji neutralnych, łagodnych, i patogennych a w skrajnych przypadkach na identyfikację genów sprawczych nowotworu (tzw. genów driverowych). Uzyskane wyniki nie tylko pozwolą na pogłębienie wiedzy dotyczącej roli miRNA w nowotworach ale mogą również doprowadzić do znalezienia nowych potencjalnych celów terapeutycznych jak i biomarkerów nowotworowych.