

Oś *NORAD*-granule stresowe i jej rola w indukowanym hipertermią radio-/chemiuczulaniu komórek nowotworowych.

Począwszy od odkrycia tRNA i rRNA w latach 50. XX wieku, główny dogmat biologii molekularnej, w którym uważano, że geny przede wszystkim kodują transkrypty kodujące funkcjonalne białka, został nieodwracalnie podważony. Chociaż struktura i funkcja tRNA i rRNA zostały odkryte i dobrze ugruntowane w latach 70. XX wieku, inne rodzaje zidentyfikowanych **niekodujących RNA** były w tym czasie przedmiotem dyskusji i w dużej mierze uważano je za zanieczyszczenia badanych próbek lub pozostałości transkryptów pochodzące z przerwanej transkrypcji. Pytanie, czy takie RNA naprawdę istnieją i czy mają rzeczywiste znaczenie biologiczne przez długi czas pozostawało bez odpowiedzi. W XXI wieku, wraz z pojawieniem się wysokoprzepustowej technologii sekwencjonowania RNA zapewniającej rewolucyjne podejście do systematycznego odkrywania nowych transkryptów dowiedzieliśmy się, że **ponad 90% ludzkiego genomu ulega transkrypcji, ale tylko niewielka jego część, mniej niż 3%, ma potencjał do kodowania białek. Nasza wiedza na temat niekodujących transkryptów pozostaje wciąż bardzo skąpa.** Przypuszcza się, że niekodujące transkrypty są zaangażowane w rozwój chorób, ale określone funkcje biologiczne i mechanizmy biochemiczne zostały odkryte tylko dla niewielu z nich.

***NORAD* jest nowo zidentyfikowanym niekodującym RNA** aktywowanym przez uszkodzenia DNA kluczowym dla utrzymania stabilności genomu i naprawy DNA w ludzkich komórkach. *NORAD* jest ewolucyjnie konserwowanym transkryptem ulegającym silnej ekspresji w wielu typach komórek i tkanek, a jego niekontrolowana ekspresja jest łączona z procesem nowotworzenia. **Te intrygujące cechy sprawiają, że *NORAD* jest wyjątkowy wśród innych poznanych niekodujących RNA.** Najnowsze doniesienia sugerują, że *NORAD* może wykorzystywać nowy mechanizm do regulacji funkcji białek. Normalnie *NORAD* występuje zarówno w jądrze, jak i cytoplazmie. Indukcja pęknięć DNA prowadzi do niemal całkowitego przeniesienia tego RNA do jądra komórkowego. **Zaobserwowana zmiana lokalizacji wewnątrzkomórkowej *NORAD* wciąż nie jest do końca zrozumiana.**

NORAD przykuł naszą uwagę podczas badań dotyczących wpływu hipertermii (HT) na komórki nowotworowe. HT, czyli podniesienie temperatury nowotworu powyżej temperatury fizjologicznej (zwykle do około 41–43°C) jest pręźnie rozwijającą się metodą uzupełniającą terapii onkologicznych. Hipertermia w niewyjaśniony do tej pory sposób hamuje naprawę dwuniciowych pęknięć DNA, co czyni ją silnym chemio-/radiouczulaczem o udowodnionym klinicznie działaniu. Nasze niepełne zrozumienie procesów biologicznych leżących u podstaw działania HT ogranicza jej powszechne stosowanie kliniczne. Odkryliśmy, że najskuteczniejszy schemat leczenia skojarzonego z HT wymaga poddania komórek rakowych godzinnej hipertermii zaraz po napromieniowaniu lub zastosowaniu chemioterapeutyka. Nasze wyniki wskazują, że jedna godzina HT zastosowana w tym reżimie terapeutycznym prowadzi również do prawie całkowitej zmiany lokalizacji *NORAD* i uwięzienia tego transkryptu w tzw. granulach stresowych czyli cytoplazmatycznych strukturach, w których komórki przechowują transkrypty w czasie działania niekorzystnych warunków. **W tym projekcie zbadamy rolę osi *NORAD*-granule stresowe w indukowanym przez HT radio- i chemiuczulaniu komórek nowotworowych.**

Lepsze zrozumienie zawiłości działania *NORAD* nie tylko wzbogaci naszą wiedzę na temat tego konkretnego niekodującego RNA, ale także rzuci nowe światło na słabo poznane funkcje biologiczne i mechanizmy biochemiczne leżące u podstaw funkcjonowania niekodujących transkryptów. Ponadto mamy nadzieję, że zbadanie do tej pory nieopisanego osi *NORAD*-granule stresowe pozwoli na zidentyfikowanie potencjalnych nowych celów/strategii molekularnych dla terapii przeciwnowotworowej skojarzonej z hipertermią.