

Streszczenie popularnonaukowe (OPUS): Analiza funkcjonalna nowych, potencjalnie onkogennych miRNA w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Cel i uzasadnienie projektu oraz opis badań

Klasyczny chłoniak Hodgkina (cHL) jest jednym z częstszych chłoniaków szczególnie wśród młodych dorosłych. Chorobę tę charakteryzuje jeszcze nie do końca poznana sieć interakcji między deregulowanymi czynnikami genetycznymi i epigenetycznymi. W naszym ostatnim projekcie zidentyfikowaliśmy w cHL grupę deregulowanych miRNA czyli krótkich RNA o funkcji regulatorowej, będących istotnymi składnikami maszynerii epigenetycznej komórki. W obrębie tej grupy zidentyfikowaliśmy także miRNA dotychczas niekojarzone z chłoniakiem Hodgkina o wysokiej ekspresji w tym chłoniaku, natomiast we wszystkich wykorzystanych kontrolach dane miRNA wykazywały istotnie niższą ekspresję. Na tej podstawie stawiamy hipotezę, że zidentyfikowane miRNA to potencjalne oncomiRy, a więc miRNA o funkcji onkogennej. Stąd, celem projektu jest identyfikacja biologicznej funkcji tych miRNA w kontekście patogenezy cHL.

Aby rozszyfrować funkcję danych miRNA, w pierwszej części projektu wyciszymy ich ekspresję w wybranych liniach komórkowych cHL i przeprowadzimy analizy funkcjonalne mające na celu wykazanie zmian w żywotności komórek. MiRNA, których wyciszenie będzie miało największy wpływ na żywotność komórek będą dalej badane przy użyciu techniki nazwanej AGO2-RIP-seq połączonej z globalną analizą proteomu (LC-MS/MS). Zbiór zidentyfikowanych mRNA i odpowiadających im białek regulowanych przez badane miRNA zostanie następnie zbadany za pomocą analiz bioinformatycznych, które wykażą biologiczną funkcję danego miRNA.

W ostatnim etapie projektu potwierdzimy eksperymentalnie wybrane interakcje miRNA-mRNA przy użyciu testu reporterowego.

Spodziewane efekty

Funkcja miRNA będących przedmiotem analiz w tym projekcie w kontekście patogenezy cHL jest całkowicie nieznana. Spodziewamy się rozszyfrować ich funkcję jak również wykazać znaczenie w cHL. Tym samym niniejszy projekt zbliży nas do pełnego poznania czynników (epi)genetycznych rozregulowanych w tej chorobie. Wyniki uzyskane w niniejszym projekcie mogą także przyczynić się do wskazania nowych celów dla terapii celowanej w cHL.