

Analiza roli cyklicznego RNA *MALATI* w przerzutach raka piersi do mózgu

Rak piersi był najczęściej diagnozowanym typem nowotworu na świecie w 2020 roku (ponad 2,2 miliona przypadków co stanowi 11.7% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory). W tym samym czasie odnotowano 380 000 zgonów z powodu raka piersi, a szacuje się, że do 2030 roku liczba ta wzrośnie do 550 000. Niewątpliwie rak piersi jest więc poważnym problemem zdrowotnym, a rosnąca liczba przypadków oraz wysoka śmiertelność podkreślają pilną potrzebę opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Rak piersi może być klasyfikowany według rozmaitych kryteriów. Bardzo przydatnym narzędziem w ocenie rokowania i doborze terapii jest sprawdzenie, czy komórki nowotworu reagują na sygnały hormonalne dzięki specjalnym receptorom umieszczonym w błonie komórkowej. Połączenie wiedzy na temat obecności receptorów hormonalnych z dodatkowymi, specjalistycznymi badaniami mikroskopowymi pozwoliło na opracowanie klasyfikacji molekularnej raka piersi. Jednym z opisanych w ten sposób podtypów jest bazalny rak piersi. Jest on uważany za najgorzej rokujący, gdyż u 70%-80% przypadków nie stwierdza się ekspresji żadnego z trzech rodzajów receptorów (estrogenowy, progesteronowy oraz HER2). Co ważne, podtyp ten charakteryzuje się częstą obecnością odległych przerzutów, w tym przerzutów do mózgu, które są główną przyczyną wysokiej śmiertelności pacjentów z bazalnym rakiem piersi. Dlatego poszukiwanie nowych celów terapeutycznych w terapii przerzutów raka piersi do mózgu ma kluczowe znaczenie.

Ponieważ badania nad genami kodującymi białka przyniosły jedynie stopniowy postęp w rozwoju terapii przerzutów raka piersi do mózgu, wiele uwagi poświęca się obecnie zrozumieniu roli niekodujących RNA, w tym mikroRNA, a ostatnio także cyklicznych RNA w tym procesie. Jak nazwa wskazuje, niekodujące RNA, są to molekuly na bazie których nie powstają białka. Natomiast ze względu na ich zdolność do regulowania wielu genów kodujących białka, uznaje się je za kluczowych strażników decyzji o losie komórek. MikroRNAom – czyli wszystkie mikroRNA obecne w komórce w danym momencie – jest ważnym wskaźnikiem równowagi komórkowej, a jego skład jest regulowany głównie przez enzym DICER. Coraz więcej dowodów sugeruje, że nowa klasa niekodujących RNA, a mianowicie cykliczne RNA są również zaangażowane w regulację mikroRNAomu. Utrata mikroRNA hamujących rozwój nowotworu prowadzi do rozregulowania składu mikroRNAomu komórek nowotworowych, sprzyjając przerzutom i indukując oporność na leczenie.

Pionierskie badania naszego zespołu wykazały, że cykliczny RNA (cykliczna forma *MALATI*) uczestniczy w utracie mikroRNAomu poprzez zmianę lokalizacji DICER, uniemożliwiając prawidłowe powstawanie mikroRNA w komórkach macierzystych nowotworu mózgu (glejaka), zwiększając ich potencjał rakotwórczy. W badaniach wstępnych wykazaliśmy zwiększoną ekspresję tego cyklicznego RNA w komórkach nowotworowych pobranych od pacjentów z przerzutami raka piersi do mózgu i wykryliśmy równoczesne rozregulowanie składu ich mikroRNAomu. **Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, stawiamy hipotezę, że cykliczny *MALATI* uczestniczy w kształtowaniu cech molekularnych w przerzutach raka piersi do mózgu.**

Planowane badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem unikalnej kolekcji komórek pochodzących od pacjentów z przerzutami raka piersi do mózgu, które zostały zidentyfikowane jako najbardziej istotny klinicznie podtyp bazalny. Najważniejszym elementem, dzięki któremu możliwe jest opracowanie nowych strategii leczenia jest poznanie swojego wroga. Dlatego, początkowo naszym celem będzie scharakteryzowanie komórek pochodzących od pacjentów, co jest niezbędne do zrozumienia ich natury, określeniu cech molekularnych i podatności na leczenie. Dodatkowo określimy profil mikroRNAomu i rolę cyklicznego *MALATI* w kształtowaniu jego składu. Na koniec ocenimy wpływ zahamowania cyklicznego *MALATI* na cechy molekularne komórek przerzutów raka piersi do mózgu i odpowiedź na standardową chemioterapię.

Wyniki proponowanego projektu pozwolą na zrozumienie roli nowej grupy niekodujących RNA – cyklicznych RNA w przerzutach raka piersi do mózgu, które stanowią istotny problem kliniczny. Ponadto, projekt ten pomoże w identyfikacji nowych potencjalnych celów terapeutycznych oraz w określeniu roli zahamowania cyklicznej formy *MALATI* w uwrażliwieniu komórek z przerzutów raka piersi do mózgu na chemioterapię.