

## **Streszczenie popularnonaukowe projektu**

Kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) jest podstawowym nośnikiem informacji genetycznej w komórkach organizmów żywych. Cząsteczki DNA stale narażone są na różnego rodzaju uszkodzenia, które powstają na skutek wewnątrzkomórkowych procesów i zewnętrznych czynników stresowych oddziałujących na komórki. Podwójne pęknięcia nici DNA są jednym z najbardziej destruktywnych rodzajów uszkodzeń materiału genetycznego, a ich akumulacja może prowadzić do zaburzenia struktury genomu, nowotworzenia lub śmierci komórek. W związku z tym, komórki eukariotyczne wykształciły w toku ewolucji wysoce wyspecjalizowane mechanizmy naprawy podwójnych pęknięć nici DNA, które odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury materiału genetycznego.

Z drugiej strony, nasilona aktywacja procesów naprawy DNA może przyczyniać się do zwiększonej oporności nowotworów na chemioterapię, ponieważ działanie większości chemioterapeutyków polega na indukcji uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych. Ostatnie badania pokazują, że specyficzne zahamowanie szlaków naprawy DNA uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie chemioterapii i może stanowić skuteczną metodę leczenia nowotworów. Aby w pełni wykorzystać potencjał terapii ukierunkowanych na mechanizmy naprawy DNA, konieczne wydaje się lepsze zrozumienie funkcjonowania złożonej sieci białek, które regulują ten proces.

Mixed-lineage kinase 4 (MLK4) to kinaza białkowa o stosunkowo słabo poznanej funkcji. We wcześniejszych badaniach wykazaliśmy, że komórki raka piersi charakteryzują się wysoką ekspresją tej kinazy. Co więcej, nasze najnowsze dane wskazują, że aktywność kinazy MLK4 prowadzi do zwiększonej oporności komórek nowotworowych na chemioterapię i może odpowiadać za regulację naprawy uszkodzeń DNA indukowanych przez leki. Wydaje się zatem że kinaza ta może działać jako regulator wewnątrzkomórkowych mechanizmów naprawy DNA.

Proponowany projekt zakłada szczegółowe zbadanie roli kinazy MLK4 w regulacji procesu naprawy DNA. W tym celu ocenimy aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych związanych z naprawą DNA w komórkach z wyciszoną i zachowaną ekspresją genu MLK4. Ponadto, ocenimy w jaki sposób wyciszenie ekspresji genu MLK4 wpływa na akumulację uszkodzeń DNA w komórkach zdrowych i nowotworowych. Przeprowadzone badania pozwolą również na stwierdzenie czy aktywność kinazy MLK4 chroni komórki przed uszkodzeniami DNA indukowanymi przez czynniki zewnętrzne (np. leki, stres oksydacyjny). Dodatkowo, ocenione zostanie przeciwnowotworowe działanie inhibitorów kinazy MLK4 w połączeniu z innymi związkami blokującymi wewnątrzkomórkowe mechanizmy naprawy DNA.

Realizacja proponowanego projektu pozwoli na lepsze zrozumienie funkcji kinazy MLK4 i może przyczynić się do opisanie nowych mechanizmów regulujących naprawę DNA. Uzyskane wyniki będą miały istotne znaczenie poznawcze i potencjalne implikacje kliniczne, ponieważ wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe regulujące naprawę podwójnych pęknięć nici DNA odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworów i nabywaniu oporności na terapie przeciwnowotworowe.