

Nowe czynniki regulujące punkty kontrolne cyklu komórkowego w odpowiedzi na uszkodzenia w DNA.

W tym projekcie skupimy się na studiowaniu mechanizmów odpowiedzi komórkowej na uszkodzenia w DNA. W każdej komórce organizmu na skutek generowania wolnych rodników (produkt uboczny metabolizmu oksydacyjnego) oraz działania enzymów typu nukleaz lub topoizomeraz dochodzi codziennie do wielu uszkodzeń w DNA. Również ekspozycja tkanek na działanie promieniowania o dużej energii (na przykład podczas radioterapii nowotworowej) prowadzi do powstawania skomplikowanych uszkodzeń w DNA. Uszkodzenia w DNA, oprócz zagrożenia utrwalaniem mutacji stanowią też barierę dla szeregu procesów fizjologicznych komórki takich jak replikacja genomu czy transkrypcja, dlatego też muszą one podlegać szybkiej naprawie. W komórkach, w których doszło do uszkodzenia DNA aktywowane są mechanizmy zbiorczo określane mianem odpowiedzi na uszkodzenia w DNA (po angielsku skrótowo nazywane DDR). Obejmują one inicjację procesu naprawy DNA oraz zatrzymanie cyklu komórkowego (indukcja tzw. punktu kontrolnego). Zatrzymanie cyklu komórkowego ma na celu zapobieżenie sytuacji, w której komórki rozpoczynają proces duplikacji genomu (wejście do fazy S cyklu komórkowego) albo proces podziału (wejście do fazy M) mając w genomie dużo uszkodzeń DNA. Indukcja punktów kontrolnych jest inicjowana przez kinazy aktywowane bezpośrednio przez uszkodzenia DNA (ATM, ATR i DNA-PK), które fosforylują tzw. kinazy efektorowe Chk1/2. Kinazy efektorowe z kolei blokują progresję cyklu komórkowego inaktywując kompleksy kinaz zależnych od cyklin (na przykład Cdk1). Procesy te są też niezależnie regulowane przez kompleksy fosfataz antagonizujących aktywność wspomnianych kinaz.

Punkt kontrolny indukowany na granicy faz G2/M cyklu komórkowego jest szczególnie ważny, gdyż w komórkach nowotworowych na skutek mutacji genu *p53* mamy do czynienia z częstą funkcjonalną inaktywacją punktu kontrolnego G1. Zatem komórki nowotworowe są niejako zdane na punkt kontrolny G2/M w celu uniknięcia konsekwencji uszkodzeń w DNA. Dlatego też studiowanie mechanizmów indukcji punktu kontrolnego G2/M jest bardzo istotne dla zrozumienia funkcjonowania komórkowej odpowiedzi na uszkodzenia DNA oraz odkrywanie nowych możliwości wytwarzania skutecznych leków przeciwnowotworowych.

Nasze laboratorium od lat specjalizuje się w studiowaniu kompozycji i funkcji kompleksów białkowych zaangażowanych w naprawę DNA. Niedawno udało nam się zidentyfikować dwa nowe białka LZIC i LYAR, które zaangażowane są w proces indukcji punktu kontrolnego G2/M w odpowiedzi na uszkodzenia DNA wywoływane promieniowaniem o wysokiej energii. W tym projekcie będziemy się starali odpowiedzieć na pytania:

- jaki jest mechanizm molekularny działania białek LZIC/LYAR ?
- czy białka te mogą być w jakiś sposób przydatne do diagnostyki nowotworowej jako biomarkery efektywności radioterapii ?
- czy geny kodujące LZIC/LYAR mogą oddziaływać genetycznie z innymi genami zaangażowanymi w DDR w taki sposób, że pojawi się możliwość wykreowania nowych leków na nowotwory bazując na mutacjach genów odpowiedzialnych za DDR ?