

W ramach projektu “Ekspresja, regulacja i funkcja niekodujących RNA z obszarów super-enhancerów [tj. seRNA] w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B” zamierzam zbadać rolę seRNA w kancerogenezie chłoniaków oraz rolę białek PIM w produkcji seRNA, a także przeanalizować zaburzenia ekspresji seRNA pod kątem potencjalnego wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej.

Badania zostaną przeprowadzone na chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL), najczęstszym chłoniaku B-komórkowym u dorosłych. Dzięki nowoczesnej terapii możliwe jest wyleczenie 50-55% przypadków DLBCL. Niestety pozostali pacjenci ostatecznie poddają się chorobie, co podkreśla potrzebę opracowania jeszcze lepszych terapii. Jedną z trudności w wynalezieniu skutecznego, uniwersalnego leczenia jest fakt, że mimo podobnej manifestacji klinicznej, przypadki DLBCL znacznie różnią się na poziomie molekularnym. Z tego powodu komórki pochodzące od różnych pacjentów mają różne czułe punkty. Istnieje jednak kilka podobieństw między “gatunkami” DLBCL, które można byłoby wykorzystać w terapii. Jednym z nich jest uzależnienie komórek nowotworowych od utrzymywania bardzo wysokiego poziomu aktywnych onkogenów.

Choć komórki w obrębie jednego organizmu mają zazwyczaj identyczny materiał genetyczny, to różne typy komórek wykazują odmienne właściwości, takie jak funkcja, kształt czy metabolizm. Zjawisko to jest możliwe dzięki specyficznej dla danego typu komórki regulacji ekspresji genów, m.in. dzięki “wzmacniaczom”, rozlokowanym w genomie w różnych miejscach w zależności od typu komórki, które pobudzają transkrypcję pobliskich genów. Każda zdrowa komórka, ale także, co ważne, patogenne komórki nowotworowe w ogromnym stopniu polegają na wzmacniaczach zwanych super-enhancerami (SE), umieszczonych w pobliżu najbardziej kluczowych dla danej komórki genów - w przypadku nowotworów, w pobliżu onkogenów. Poza regulacją transkrypcji SE same mogą być matrycą dla transkryptów - powstają wtedy RNA należące do klasy niekodujących RNA, ze względu na pochodzenie nazywane seRNA, które zwykle działają w dodatnim sprzężeniu na “matczyne” SE, wspierając ich aktywność. Co istotne, wydaje się, że pozbawienie komórek nowotworowych możliwości produkcji niekodujących RNA osłabia je (co ułatwia niszczenie nowotworu innymi środkami) lub wręcz zabija. Na szczęście być może dysponujemy lekiem zaburzającym produkcję seRNA, który działa w DLBCL, a mianowicie inhibitorem białek PIM.

Choć SE są obecne we wszystkich komórkach, to obecność białek PIM (w małych ilościach) jest już nieodłącznym elementem przede wszystkim komórek krwi i szpiku kostnego, natomiast duże ilości tego białka są charakterystyczne dla komórek nowotworowych. PIM-y odgrywają rolę w wielu ważnych procesach komórkowych. Ponadto niedawno nasza grupa rozpoczęła badania nad nowymi, niekanonicznymi funkcjami PIM w epigenetycznej regulacji ekspresji genów. Otrzymane przez nas wyniki wskazują m.in. na to, że PIM-y mogą być zaangażowane w produkcję seRNA. Inhibicja PIMów jest zatem niemal specyficznym sposobem na namierzenie i pozbycie się komórek nowotworów krwi poprzez zaburzenie najbardziej kluczowych funkcji komórkowych - być może włączając w to także deregulację seRNA.

W celu kompleksowego scharakteryzowania roli białek PIM w ekspresji seRNA przeprowadzę 4-ro etapowy projekt, łączący pracę laboratoryjną i dogłębne analizy bioinformatyczne. Po pierwsze dzięki tzw. sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS) zidentyfikuję seRNA w DLBCL. Następnie, również przy użyciu NGS, znajdę seRNA zależne od kinaz PIM. Z dwóch wyłonionych grup wybiorę część wspólną, czyli seRNA regulowane przez PIM. Na tym etapie będę również szukała korelacji seRNA zależnych od PIM z ekspresją genów kodujących białka (zwykle to białka są efektorami aktywności komórki). W ten sposób zbadam, czy spodziewane zaburzenia w poziomie seRNA mogą tłumaczyć obniżony poziom ważnych dla DLBCL białek, który obserwowaliśmy po zahamowaniu PIMów w naszych poprzednich badaniach. Na koniec zweryfikuję wspomnianą wyliczoną statystycznie korelację pomiędzy poziomem seRNA i białek poprzez przeprowadzenie eksperymentów laboratoryjnych.

Opisywany projekt będzie pierwszym, który dostarczy wyczerpujących informacji na temat roli PIM w powstawaniu seRNA. Dopełni on trwające badania nad SE w DLBCL - tematem, który wciąż nie jest wystarczająco dobrze opisany, mimo dużego potencjału terapeutycznego. Uzyskana wiedza będzie cenna w lepszym zrozumieniu mechanizmów onkogennych w DLBCL, a także w leczeniu DLBCL z zastosowaniem inhibitorów PIM.