

Proces retropozycji, w którym przetworzony mRNA istniejącego genu (gen rodzicielski) podlega odwrotnej transkrypcji do cDNA i ponownej integracji z genomem, skutkuje powstaniem dodatkowej kopii (retrokopii). Wiele retrokopii jest zagnieżdżonych w intronach innych genów, tzw. genów gospodarzy. Liczne badania pokazują, że retrokopie, początkowo uznawane za nieaktywne transkrypcyjnie, w trakcie ewolucji często stają się funkcjonalne – mówimy wówczas o retrogenach. Rosnąca liczba danych z wysokoprzepustowych eksperymentów umożliwia identyfikację nowych funkcjonalnych retrogenów. W literaturze opisano związek pomiędzy poziomem ekspresji retrogenów a występowaniem nowotworów. Retrogeny mogą regulować ekspresję innych genów, w tym genów rodzicielskich i genów gospodarzy. Jest to szczególnie istotne, gdy geny rodzicielskie lub geny gospodarza mają kluczowe znaczenie w procesie nowotworzenia. Co ciekawe, zjawisko retropozycji było szczególnie wzmożone podczas ewolucji naczelnych. Postawiono zatem hipotezy badawcze związane z tym, że wiele retrogenów o zmienionym poziomie ekspresji w nowotworach reprezentuje ważne niekodujące RNA regulujące inne geny związane z nowotworami. Spekulujemy także, że wysoki wskaźnik transformacji nowotworowej u człowieka może wynikać z obecności dużej liczby takich retrokopii w genomie naszego gatunku.

Nasze pilotażowe badania pozwoliły na zidentyfikowanie retrogenów o zmienionym poziomie ekspresji w dwóch nowotworach człowieka, obejmujących zarówno retrogeny specyficzne dla naczelnych jak i stare ewolucyjnie retrogeny. Pokazano również, że geny opisane w literaturze jako powiązane z nowotworami, mogą być regulowane przez ich retrogeny.

Celem proponowanego projektu jest wielkoskalowa analiza profilu ekspresji retrogenów w nowotworach człowieka, by ustalić, czy istnieje jakikolwiek związek między wysokim odsetkiem retrokopii a przemianami nowotworowymi u człowieka. Projekt oparty będzie na analizach bioinformatycznych danych transkryptomicznych (RNA-Seq) z repozytoriów tj. The Cancer Genome Atlas, NCBI GEO, jak i badaniach eksperymentalnych mających na celu rozszyfrowanie funkcjonalnego znaczenia wybranych retrogenów. Uzyskane wyniki zostaną zebrane w postaci bazy danych ilustrującej profil ekspresji retrogenów w nowotworach człowieka.

Temat tego projektu, tj. związek między dużą liczbą retrokopii a transformacją nowotworową u człowieka, nie był nigdy wcześniej badany. Kompleksowe analizy bioinformatyczne i eksperymentalne retrogenów oraz ich genów rodzicielskich/genów gospodarzy mogą pozwolić na ocenę roli retrogenów w nowotworach człowieka. Identyfikacja nowych, funkcjonalnych retrogenów będzie miała znaczenie poznawcze oraz być może dostarczy nowych informacji na temat ścieżek regulujących znane już geny, pełniące role w komórkach nowotworowych.