

Podczas rozwoju i progresji nowotworu komórki dostosowują się do zwiększonego zapotrzebowania na produkcję białek i lipidów poprzez intensywne wykorzystanie funkcji retikulum endoplazmatycznego (ER). Angażują w tym celu wielofunkcyjną ścieżkę sygnalizacyjną zwaną odpowiedzią na niezwinęte białka (UPR). Funkcją UPR jest promowanie przeżycia komórek i przywrócenie prawidłowej funkcji ER lub alternatywnie podczas nieodwracalnego stresu wywołanie śmierci komórki. Co ciekawe, chociaż aktywacja UPR jest powszechną cechą mikrośrodowiska guzów, komórki nowotworowe mają zdolność unikania indukowanego przez UPR przejścia do apoptozy. Dlatego też strategie hamujące wspomniane mechanizmy wspierające przeżycie komórek nowotworowych stały się atrakcyjnym celem dla nowych terapii przeciwnowotworowych. Chociaż UPR dostarcza wielu atrakcyjnych celów terapeutycznych, to aktywność IRE1 jest ostatnio w centrum zainteresowania. Enzym ten promuje fenotyp nowotworowy w guzach, a ponadto podwyższone poziomy IRE1 są związane ze złymi rokowaniami. IRE1 procesuje nieaktywną, formę czynnika XBP1u do aktywnej (XBP1s) o funkcji antyapoptycznej. Funkcją XBP1 jest wzmacnianie ekspresji białek opiekuńczych rezydujących w ER i promowanie ekspansji ER. Jednak IRE1 degradowuje również inne mRNA zlokalizowane na błonie ER w procesie RIDD. Ta aktywność ire1 może służyć zarówno zależnej of UPR adaptacji, jak i apoptozie. Dlatego hamowanie aktywności IRE1 ma konsekwencje dla obu aspektów UPR, i tym samym wiąże się z wysokim ryzykiem efektów ubocznych.

Nowatorskim celem tej aplikacji jest określenie znaczenia sygnalizacji XBP1s dla przeżywalności komórek nowotworowych oraz zdefiniowanie mechanizmów regulujących ekspresję tego białka, które można wykorzystać do opracowania nowych strategii terapeutycznych. Opierając się na naszych danych wstępnych, nasza hipoteza zakłada, że geny zależne od XBP1s skutecznie chronią komórki nowotworowe przed śmiercią wywołaną stresem, a tym samym zapobiegają gromadzeniu się XBP1s bez upośledzania innych aktywności IRE1, można stworzyć podstawę dla nowych, bezpieczniejszych terapii przeciwnowotworowych.

Składanie *XBP1s* za pośrednictwem IRE1 polega na usunięciu sekwencji 26 nt z transkryptu *XBP1* w celu wytworzenia mRNA *XBP1s*. Jesteśmy przekonani, że syntetyczne molekuly (morfoliny) skierowane przeciwko miejscom rozpoznawanym przez IRE1 w mRNA *XBP1u* mogą zapobiegać akumulacji transkryptu *XBP1s* w komórkach nowotworowych, bez wpływu na inne aspekty aktywności IRE1.

1. Zbadanie hipotezy, że geny zależne od XBP1 chronią komórki nowotworowe przed śmiercią komórkową związaną ze stresem ER. Określimy specyficzne zmiany w profilach ekspresji genów podczas długotrwałego stresu ER. Wybierzemy geny zależne od XBP1s i zweryfikujemy ich rolę w przeżywalności komórek. Na koniec zweryfikujemy ich funkcjonalność w szerokim panelu linii komórek nowotworowych, które są reprezentatywne dla nowotworów z rozregulowaną ekspresją *XBP1* lub aktywnością IRE1, w tym GBM i potrójnie ujemnego raka piersi.
2. Określenie, czy modulacja poziomów XBP1 przez określone miRNA może być wykorzystana do kontrolowania losu komórek podczas UPR. Zidentyfikujemy różnice w określonych dystrybucjach miRNA między *XBP1u* i *XBP1s*. Następnie, po walidacji, ustalimy, czy te miRNA można wykorzystać do modulowania zakresu sygnalizacji XBP1s, a tym samym do zmiany decyzji o losie komórki.
3. Wreszcie, jako alternatywę dla inhibitorów IRE1, przetestujemy, czy można zapobiec składaniu XBP1s za pomocą docelowych masek skierowanych przeciwko konsensusowemu motywom IRE1 w sekwencji *XBP1u*.

Biorąc pod uwagę, że ten aspekt szlaku UPR nie był wcześniej badany i ma potencjalnie daleko idące implikacje w wielu typach nowotworów, w tym GBM, proponowane tutaj badania są aktualne i znaczące w kontekście opracowania nowych terapii przeciwnowotworowych.