

Ultraczule profilowanie mutacji napędzających nowotworzenie w dziedzicznych zespołach związanych z inaktywacją genów supresorowych

Zespół Birt-Hogg-Dubé (BHD) to jeden z dziedzicznych zespołów związanych z inaktywacją genów supresorowych, czyli genów, które pomagają chronić komórki naszego ciała przed nowotworzeniem. Gen supresorowy folikuliny (*FLCN*) jest kluczowym genem w patogenezie BHD. Osoby z zespołem BHD są nosicielami guzów w kilku organach, w tym w skórze i nerkach, oraz torbieli w płucach. **Istnieje założenie, że rozwój guzów skóry oraz torbieli w płucach związanych z BHD, jest związany z występowaniem mutacji somatycznych (mutacji ‘drugiego uderzenia’) w *FLCN*, jednak genetyczny patomechanizm ich rozwoju nie został dotąd poznany.** Zespół BHD wykazuje podobieństwo do zespołu stwardnienia guzowatego (TSC), w którym występowanie guzów związane jest z mutacjami somatycznymi w genach supresorowych *TSC1* oraz *TSC2*. W ostatnim czasie opracowałam nową metodę (tj., **metodę ‘MHPA’**) do **ultraczulego wykrywania mutacji somatycznych**. Z użyciem niniejszej metody, przeprowadziłam analizę mutacji somatycznych w próbkach skóry twarzy od pacjentów z TSC. Analiza ta doprowadziła do odkrycia, że promieniowanie UV światła słonecznego generuje liczne mutacje somatyczne w genie *TSC2* w skórze twarzy, co prowadzi do powstania >10,000 guzów skóry twarzy u większości pacjentów z TSC. Wykrycie niniejszych mutacji możliwe było dzięki wysokiej czułości metody MHPA.

Ze względu na występowanie licznych guzów skóry w częściach ciała ekspozowanych na światło słoneczne (twarz, szyja, klatka piersiowa) u pacjentów z BHD, moja hipoteza zakłada, że **promieniowanie UV światła słonecznego prowadzi do występowania mutacji w genie *FLCN* w guzach skóry w BHD**. W celu potwierdzenia tej hipotezy czy modelu rozwoju guzów skóry w BHD, w niniejszym projekcie planuję wykorzystanie nowo opracowanej metody MHPA do analizy *FLCN* w dużym panelu próbek guzów skóry od pacjentów z BHD. Potwierdzenie mojej hipotezy pozwoliłoby na **dostarczenie całkowicie nowych obserwacji określających proces rozwoju guzów skóry w BHD**. Planuję również zastosowanie metody MHPA do analizy dużego zbioru próbek płuca od pacjentów z BHD. Moja hipoteza zakłada, że w **BHD mutacje somatyczne w genie *FLCN* są również związane z rozwojem torbieli w płucach**.

Dodatkowo, w ramach projektu, planuję również przeprowadzić **ultraczule profilowanie mutacji w skórze w innych zespołach związanych z inaktywacją genów supresorowych, tj. TSC oraz dziedziczną mięśniakowatością gładkokomórkową z rakiem nerkowokomórkowym (HLRCC)**. Analiza MHPA zostanie przeprowadzona dla genów związanych z występowaniem tych syndromów, tj. genu *TSC1* w TSC oraz genu *FH* w HLRCC. Przeprowadzone analizy pozwolą na **poszerzenie wiedzy na temat obecnie nierozpoznanego spektrum mutacji somatycznych oraz genetycznych patomechanizmów** dla niniejszych dwóch dodatkowych zespołów związanych z inaktywacją genów supresorowych, oraz umożliwi porównanie wyników dla wszystkich trzech zespołów analizowanych w projekcie.

Dodatkowo, z użyciem naszych wyników oraz opublikowanych wcześniej danych, stworzymy **katalog mutacji somatycznych oraz genów powtarzalnie mutowanych w skórze ‘normalnej’, łagodnych guzach skóry** (takich jak guzy obserwowane w BHD, TSC i HLRCC), oraz **złośliwych guzach skóry** (takich jak rak podstawnocomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, oraz czerniak). Porównanie i podsumowanie niniejszych mutacji i genów odpowiedzialnych za proces nowotworzenia w skórze jest niezwykle istotne biorąc pod uwagę fakt, że rak skóry jest jednym z najczęściej obserwowanych typów nowotworów w Polsce i innych populacjach.