

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na rok 2020, rak żołądka jest piątym, co do powszechności występowania, rakiem na świecie. Jest on również czwartym najbardziej śmiertelnościami nowotworem, w roku 2020 był przyczyną 770 000 śmierci na świecie. Tak wysoka śmiertelność podkreśla jak niezbędne są dalsze badania nad rakiem żołądka i rozwój nowych protokołów terapeutycznych.

Białko supresora nowotworów p53 (kodowane przez gen *TP53*) jest bardzo ważnym czynnikiem chroniącym przed rozwojem nowotworów; jednakże mutacje w *TP53* mogą prowadzić nie tylko do utraty przez p53 swojej funkcji ochronnej, ale również do nabycia przez p53 właściwości onkogennych na późniejszych etapach rozwoju guza. Najczęściej zmutowanym genem w raku żołądka jest właśnie *TP53* (około 60%), większość tych mutacji to mutacje nabycia funkcji. Rola białka p53, które nabyło właściwości onkogennych na drodze mutacji, w procesach nowotworzenia staje się coraz bardziej doceniana; równocześnie uświadamiamy sobie jak słabo mechanizm jego działania jest zbadany. Kluczowe staje się poznanie jak działa mutant p53 nabycia funkcji, w kontekście innych, wiodących onkogenów (takich jak *CMYC*), w jaki sposób zachodzi ich współpraca, ale także rywalizacja. Lepsze poznanie i zrozumienie złożonej sieci wzajemnych relacji pomiędzy tymi onkogenami może pomóc w przyszłości w zaprojektowaniu nowych, bardziej skutecznych i bezpiecznych protokołów leczenia nowotworów.

Planowany projekt próbuje odpowiedzieć na pytanie: czy jest możliwe, że równoległe do współpracy mutantu nabycia funkcji p53 z onkogenem *CMYC*, istnieje dodatkowo mechanizm rywalizacji pomiędzy tymi onkogenami, który kształtuje kontrolowane przez nie programy ekspresji genów?

Czerpiąc z naszych poprzednich proteomicznych i transkryptomicznych wyników, które sugerują, że mutant p53 nabycia funkcji rzeczywiście rywalizuje z innymi onkogenami, mamy bardzo solidne podstawy do przeprowadzenia tych badań z sukcesem.

By tego dokonać użyte zostaną zaawansowane techniki biologii molekularnej (qPCR, CHIP, wyciszenie ekspresji genów przy użyciu siRNA, analizy Western blot i techniki mikroskopowe), jak również najnowocześniejsze modele rakowe – 2D linie komórkowe raka żołądka i 3D kultury organoidowe. Wyniki otrzymane podczas trwania tego projektu rozszerzą naszą wiedzę dotyczącą mutantu nabycia funkcji p53, jego funkcji i mechanizmów działania w nowotworzeniu; jak również mogą przyczynić się do odkrycia nowych, potencjalnych celów terapeutycznych.