

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Modyfikacje epitranskryptomiczne to zmiany składu chemicznego kwasu rybonukleinowego (RNA), wpływające na los i funkcje modyfikowanych cząsteczek RNA. Jedną z najczęściej występujących modyfikacji epitranskryptomicznych jest N6-metyloadenozyna (m6A), która po raz pierwszy została zidentyfikowana w cząsteczkach matrycowego RNA (mRNA) w 1974 roku. Modyfikacja m6A jest dynamiczna i odwracalna. Za jej powstawanie odpowiada kompleks enzymów zwanych m6A 'writers', do których należą, między innymi, białka METTL3, METTL14 i WTAP. Dotychczas zidentyfikowano również dwa białka (FTO i ALKBH5) odpowiedzialne za usuwanie modyfikacji m6A z cząsteczek RNA i są one nazywane m6A 'erasers'. Kolejną ważną grupą regulatorów m6A są m6A 'readers', które rozpoznają modyfikację m6A i wpływają na rolę modyfikowanych transkryptów.

Ostatnie badania wykazały, że poza obecnością w mRNA, m6A występuje także w obrębie niekodujących RNA (ncRNA). Jednym z typów ncRNAs są długie niekodujące RNA (lncRNAs), cząsteczki o długości ponad 200 nukleotydów, które nie posiadają zdolności kodowania białek. Wiadomo, że pełnią ważną funkcję w regulacji ekspresji genów. Ponadto, przypisuje im się rolę w chorobach człowieka, również nowotworowych. Pomimo rosnącej liczby doniesień wskazujących na związek m6A oraz lncRNAs w powstawaniu oraz progresji nowotworów, zagadnienie to nadal nie zostało wyjaśnione, a większość badań w tym obszarze polega na wyciszeniu białek odpowiedzialnych za powstawanie, usuwanie oraz rozpoznawanie m6A i obserwowaniu spowodowanych zmian. Ponadto, większość technik stosowanych do określenia lokalizacji miejsc m6A w RNA oparta jest na zastosowaniu przeciwciał i ma poważne ograniczenia, takie jak słaba powtarzalność czy rozdzielczość. W konsekwencji, funkcje pojedynczych miejsc m6A w obrębie lncRNAs są bardzo słabo poznane.

Celem tego projektu jest poznanie dokładnej lokalizacji modyfikacji m6A w obrębie wybranych lncRNAs związanych z kancerogenezą oraz funkcjonalna charakterystyka zidentyfikowanych miejsc m6A. W projekcie zostanie zastosowane innowacyjne podejście, niezależne od przeciwciał, które umożliwi zmapowanie miejsc m6A z dokładnością do jednego nukleotydu. Zadanie to zostanie przeprowadzone przy użyciu linii komórkowych pochodzących z raka piersi oraz RNA wyizolowanego z tkanek pochodzących od pacjentek z rakiem piersi. Następnym krokiem będzie określenie ilościowe zidentyfikowanych modyfikacji, na podstawie którego zostaną wybrane miejsca m6A do dalszych funkcjonalnych analiz.

Wyniki tego projektu przyczynią się do poszerzenia wiedzy na temat: modyfikacji epitranskryptomicznych w obrębie lncRNAs związanych z procesem kancerogenezy; wpływu pojedynczych miejsc m6A na biologię modyfikowanych lncRNAs; wpływu modyfikacji m6A w obrębie badanych długich niekodujących RNA na proces powstawania i progresji nowotworów.