

Projekt badawczy zatytułowany „Rola zależnego od LTR circTNFRSF11A w patogenezie klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL)” dotyczy kolistych RNA (circRNA) i ich potencjalnej funkcji w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL), nowotworu atakującego układ limfatyczny. Skupiamy się na circTNFRSF11A, który, jak wynika z naszych wstępnych danych, może odgrywać ważną rolę w rozwoju tego chłoniaka.

CircRNA to rodzaj cząsteczek RNA, które tworzą zamknięte pętle, w przeciwieństwie do zwykłych liniowych nici RNA. Ta unikalna struktura sprawia, że są one bardzo stabilne i zdolne do pełnienia ważnych funkcji w naszych komórkach. Jedną z ich dobrze zbadanych ról jest działanie jako „gąbki” dla mikroRNA (miRNA). MiRNA regulują ekspresję genów, poprzez interakcję z docelowymi mRNA, ale circRNA mogą wiązać się z tymi miRNA i blokować ich funkcję, co może znacząco wpływać na procesy komórkowe.

Chłoniak Hodgkina (HL) jest stosunkowo rzadką chorobą, ale jest najczęstszym chłoniakiem dotykającym nastolatków i młodych dorosłych. Charakteryzuje się obecnością komórek Hodgkina i Reeda-Sternberga (HRS), które pochodzą z komórek B, czyli typu białych krwinek. Transformacja ta jest częściowo napędzana przez szlak komórkowy znany jako NF- κ B, który promuje przeżycie i dzielenie się komórek. Nadaktywność tego szlaku jest jedną z głównych cech charakterystycznych tej choroby. W cHL występuje nadekspresja genu *TNFRSF11A*, który jest receptorem kluczowym dla aktywacji szlaku NF- κ B. Nasze wstępne dane sugerują, że ta nadekspresja jest spowodowana specyficznym mechanizmem obejmującym długie powtórzenia końcowe (LTR), czyli sekwencje w genomie, które po aktywacji mogą zwiększać ekspresję sąsiednich genów. Co ciekawe, odkryliśmy, że ekspresja circTNFRSF11A, pochodzącego z genu *TNFRSF11A*, również może być napędzana przez aktywowany LTR. Cząsteczka ta może odgrywać kluczową rolę w rozwoju cHL poprzez interakcję z miRNA i potencjalnie działać jako gąbka miRNA.

Cele projektu:

1. Charakterystyka circTNFRSF11A: Zweryfikujemy kolistą strukturę, sekwencję oraz rozmiar circTNFRSF11A
2. Potwierdzenie mechanizmu ekspresji: Naszym celem jest wykazanie, że ekspresja circTNFRSF11A jest napędzana przez aktywację LTR przy użyciu zaawansowanych technik genetycznych, takich jak CRISPR.
3. Walidacja funkcjonalna: Wyciszymy ekspresję circTNFRSF11A w liniach komórkowych cHL i zbadamy jak wpływa to na wzrost i przeżycie komórek, co pomoże nam zrozumieć funkcję tej cząsteczki w rozwoju cHL.
4. Identyfikacja targetów miRNA: Zidentyfikujemy, które miRNA oddziałują z circTNFRSF11A, stosując nowatorskie techniki, takie jak testy pull-down i sekwencjonowanie RNA i potwierdzimy te interakcje w dalszych testach.

Odkrycie roli circTNFRSF11A w cHL nie tylko poszerza naszą wiedzę na temat biologii cHL, ale może również przyczynić się do odkrycia nowych, mniej toksycznych narzędzi diagnostycznych i terapii. Jeśli wykażemy, że circTNFRSF11A znacząco przyczynia się do przeżycia i wzrostu komórek HRS, będzie to stanowiło podstawę do dalszych badań nad wykorzystaniem tego circRNA w diagnostyce i leczeniu cHL.