

Załącznik nr 4

Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowego

Moim głównym celem naukowym było określenie jaką funkcję pełni struktura regionu terminalnego 5' mRNA p53 w ekspresji genu *TP53*, w szczególności na etapie procesu syntezy białka p53 i jego izoformy, $\Delta 40p53$.

Wykorzystując strategię opartą na oligonukleotydach antysensowych, wykazałam, że spinka U180-A218 i fragment jednoniciowy A219-U228 stanowią istotne elementy struktury II-rzędowej regionu końcowego 5' mRNA p53 dla translacji z kodonu AUG1 i AUG2, szczególnie w warunkach stresu komórkowego, co wskazuje na ich regulacyjną funkcję. Wykazałam również, że te elementy strukturalne mogą stanowić miejsce ataku dla narzędzi oligonukleotydowych w celu kontrolowanego modulowania ekspresji p53 jako potencjalne wsparcie dla terapii przeciwnowotworowych.

W dalszych etapach swoich badań skupiłam się na zbadaniu zależności pomiędzy strukturą wariantów regionu terminalnego 5' mRNA p53, a efektywnością i szybkością procesu inicjacji translacji. Udowodniłam, że struktura II-rzędowa jest odpowiedzialna za czas i szybkość skanowania przez rybosom regionu terminalnego 5' mRNA p53. Zademonstrowałam także, że efektywność i całkowity czas translacji białka p53 ściśle zależy od otoczenia strukturalnego kodonu inicjacyjnego AUG1.

Porównałam również strukturę regionu końcowego 5' w mysim i ludzkim transkrypcie p53. Wykazałam podobieństwa, ale także różnice pomiędzy ekspresją mysiego i ludzkiego genu *Trp53/TP53*. Uzyskane wyniki mogą być wykorzystane w kontekście badań nad ludzkim białkiem p53 z zastosowaniem modelu mysiego.

W ostatnich latach moje badania naukowe poszerzyłam o identyfikację białek, które oddziałując z regionem terminalnym 5' mRNA p53 wpływają na ekspresję genu *TP53*. Wykazałam, że białko hnRNP K ma zdolność przyłączania się do tego regionu wpływając na syntezę białka p53 w warunkach stresowych. Wykazałam również, że hnRNP K oddziałuje z regionem promotora genu *TP53*, regulując transkrypcję mRNA p53. Poznanie roli hnRNP K w kontekście regulacji ekspresji genu *TP53* może pomóc w dalszych badaniach dotyczących odpowiedzi komórki na stres zależnej od białka p53.