

Charakterystyka wybranych kolistych RNA w glejaku wielopostaciowym - biogeneza kolistych RNA i ich potencjalne funkcje

Streszczenie

Glejak wielopostaciowy (GBM) to najbardziej agresywny i śmiertelny typ guza mózgu, który mimo znacznego rozwoju medycyny nadal pozostaje nowotworem, w przypadku którego dostępne ścieżki leczenia są nieskuteczne. Spowodowane jest to wieloma czynnikami takimi jak obecność bariery krew-mózg, wysoka heterogenność molekularna w obrębie guza, ogromna agresywność i szybkie naciekanie zdrowej tkanki, a także częsty rozwój oporności komórek na chemio- i radioterapię. Procesy te są ściśle związane z obecnością komórek macierzystych glejaka, w dużej mierze odpowiedzialnych za progresję guza, a także występowaniem zjawiska nazywanego przejściem nabłonkowo-mezenchymalnym, które powoduje utratę adhezji komórek oraz wzrost ich potencjału migracyjnego. Dlatego też niezwykle ważne jest jeszcze dokładniejsze poznanie i zrozumienie podstaw molekularnych odpowiadających za rozwój GBM, co może być kluczowe w dalszym poszukiwaniu celów terapeutycznych i diagnostycznych.

GBM charakteryzuje się nieprawidłową ekspresją wielu niekodujących RNA, w tym kolistych RNA (circRNA). Koliste RNA to klasa kowalencyjnie zamkniętych, pozbawionych końców 5' i 3' RNA, które ulegają obfitej ekspresji w mózgu, a w ostatnim czasie odkryto, że pełnią też różnorodne role związane z rozwojem i progresją nowotworów. Mogą one wpływać na różne procesy komórkowe poprzez interakcję z innymi cząsteczkami - do tej pory szeroko opisano ich oddziaływanie z microRNA, jednak wiadomo, że mogą także wpływać na białka wiążące RNA (RBP), które jednocześnie są modulatorami biogenezy circRNA. Wartość diagnostyczna circRNA i kompleksów circRNA/RBP jest nadal w dużej mierze nieznana. Dlatego też w niniejszej pracy skupiono się na porównaniu profilu ekspresji circRNA i RBP na podstawie sekwencjonowania RNA z pobranych od pacjentów guzów i próbek zdrowego mózgu. Umożliwiło to wstępne określenie relacji między tymi cząsteczkami oraz potencjalny

wpływ RBP na poziom ekspresji circRNA. Wykonana analiza pozwoliła ponadto na wyselekcjonowanie kandydatów circRNA o obniżonym poziomie ekspresji.

Kolejna część pracy poświęcona została badaniu wybranych kolistych RNA – circATXN10 oraz circFAM188A, w przypadku których skupiono się na ich potencjalnej roli w procesach związanych z rozwojem GBM. Dzięki zastosowaniu szeregu testów funkcjonalnych oraz eksperymentów opartych na podejściu typu „utrata funkcji” oraz „nabycie funkcji” określono ich relację z liniowymi odpowiednikami oraz oddziaływanie z innymi cząsteczkami takimi jak białka czy miRNA, a także ustalono ich potencjalny wpływ na procesy związane z migracją oraz inwazją komórek GBM.

W ostatniej części niniejsze dysertacji skupiono się na badaniu wpływu wybranych RBP na circRNA o obniżonym poziomie ekspresji. Umożliwiło to wstępne określenie jednego z prawdopodobnych powodów zmienionego profilu ekspresji circATXN10 oraz circFAM188A w guzach GBM.

Uzyskane wyniki dostarczyły informacji o profilu ekspresji RBP oraz circRNA, co może być podstawą do dalszych badań wybranych cząsteczek w kontekście rozwoju GBM. Wykonana analiza potwierdziła wysoką heterogenność guzów GBM na poziomie molekularnym. Ponadto udowodniono udział wybranych circRNA w procesach związanych z progresją guza, a także wpływ RBP na biogenezę kolistych RNA, co dodatkowo świadczy o dalszej potrzebie badania tych cząsteczek w celu lepszego zrozumienia podłoża molekularnego tego nowotworu.