

## **Udział de-represji lncMEG3 (maternal expressed 3 long non-coding RNA) w terapeutycznym działaniu microRNA-128 w komórkach macierzystych glejaka**

Opiekun –Prof. dr hab. Elżbieta Salińska,  
Opiekun pomocniczy –dr Agnieszka Bronisz

Jedną z kluczowych przeszkód w rozwoju terapii nowotworów mózgu jest ograniczone zrozumienie transformacji pomiędzy normalnymi komórkami neuronalnymi i komórkami nowotworowymi, a w szczególności zrozumienie roli różnych cząsteczek (w tym genów nie kodujących białka) w tym procesie. W ostatnich latach nastąpił bezprecedensowy postęp w zrozumieniu funkcjonowania RNA nie-kodującego białka (non-protein coding RNA), które stanowią większość ludzkiego transkryptomu (w tym także microRNA i long non-coding RNAs), ale ich rola w patobiologii glejaka (GBM) pozostaje nieznana.

Niejednorodność glejaka a także złożoność transkryptomu zarówno kodującego- jak i nie-kodującego białka sprawiają, że glejaki są zarówno genetycznie jak i fenotypowo niejednorodne, zbudowane z różnych komórek, między innymi z komórek o charakterze macierzystym (GBM stem-like cells - GSCs) które są klasyfikowane do podtypów zdefiniowanych przez analizę transkryptomu. Komórki te posiadają zdolność do plastycznej adaptacji do mikrośrodowiska guza mózgu. Dotychczas zidentyfikowano niekodujące RNA (ncRNA) - miR-128, które jest wygaszone w najbardziej agresywnych glejakach mezenchymalnych. Jego ponowne wprowadzenie do mezenchymalnych komórek GSCs wiąże się ze znaczną de-represją genów neuronalnych, w tym także długiego nie-kodującego RNA MEG3 (lncMEG3).

Hipoteza robocza zakłada, że utrata ekspresji miR-128 i lncMEG3 w procesach nowotworzenia glejaka, które są dynamicznie regulowane podczas neurogenezy, zaburza terminalne różnicowanie i promuje nowotworzenie. Naukowym celem projektu jest weryfikacja powyższej hipotezy roboczej, która zostanie osiągnięta poprzez realizację następujących celów cząstkowych polegających na:

- weryfikacji białkowego interaktomu lncMEG3 w normalnych i nowotworowych komórkach macierzystych;
- określeniu czy zahamowanie współpracy miR-128/lncMEG3 powoduje inicjację i progresję guza;
- ocenieniu potencjału ekspresji lncMEG3 jako czynnika terapeutycznego.

Proponowane badania pozwolą na ujawnienie praktycznie nieznanych aspektów biologii nowotworów mózgu, których poznanie może zmienić podejście do sposobu ich leczenia i wytypować nowe cele terapeutyczne.

Stypendium doktoranckie z grantu NCN 2018/29/B/NZ1/01016