

Klaudia Staszak

Powiązania pomiędzy retrogenami i nowotworami – kontekst ewolucyjny

STRESZCZENIE

Proces retropozycji, w którym dojrzały mRNA podlega odwrotnej transkrypcji do cDNA i ponownej integracji z genomem, skutkuje powstaniem dodatkowej kopii istniejącego genu (genu rodzicielskiego). Kopie takie, nazywane retrokopiami lub retrogenami, często osadzają się w intronach innych genów, zwanych genami gospodarzy. Retrokopie, dotychczas opisywane jako нефunkcjonalne elementy, są obecnie uznawane za istotne w kontekście ewolucji, a ich rola w kształtowaniu genomów, transkryptomów i proteomów staje się coraz bardziej widoczna. Rosnąca liczba danych z wysokoprzepustowych eksperymentów umożliwia identyfikację nowych funkcjonalnych retrogenów. Bardzo często regulują one poziom ekspresji swoich genów rodzicielskich działając jako gąbki miRNA czy antysensowne transkrypty oraz mogą brać udział w regulacji epigenetycznej, modyfikacji alternatywnego splicingu czy w formacji transkryptów fuzyjnych. Zjawisko retropozycji było szczególnie wzmożone podczas ewolucji naczelnych. Związek między wyjątkowo dużą liczbą retrokopii człowieka, w porównaniu do innych gatunków zwierząt, a transformacją nowotworową u naszego gatunku, nie jest dobrze poznany. Dlatego głównym celem pracy było sprawdzenie na ile intensywny proces retropozycji u naczelnych może być powiązany ze wzmożonymi, w porównaniu z innymi gatunkami, procesami nowotworzenia u człowieka.

Materiał do badań stanowiły dane transkryptomiczne człowieka, psa oraz kury. Ekspresję retrogenów związanych z nowotworami zweryfikowano także eksperymentalnie w ludzkich liniach komórkowych, w panelu cDNA pochodzącego z różnych narządów badanych gatunków oraz w świeżo mrożonych próbach nowotworowych i tkankach okalających pobranych od psów i szczurów. Ekspresję wybranych retrogenów wyciszono w ludzkich liniach komórkowych, by zbadać wpływ na ekspresję genu rodzicielskiego lub genu gospodarza.

W oparciu o wyniki analizy ekspresji różnicowej zidentyfikowano 135 retrogenów o zmienionej ekspresji w nowotworach człowieka. Spośród nich ponad trzykrotnie więcej należy do retrogenów specyficznych dla naczelnych. Retrogeny *HSPA2*, *RHOB* i *CALML5* wskazano jako retrogeny powiązane z nowotworami odległych ewolucyjnie gatunków kręgowców. Ponadto, wskazano retrogeny powiązane z nowotworami, które są specyficzne dla badanych gatunków kręgowców a także retrogeny, które mogą działać jako ważne niekodujące RNA regulujące geny znane jako pełniące role w komórkach nowotworowych. Wyniki uzyskane w ramach niniejszej pracy umożliwiły po raz pierwszy w tak dużej skali spojrzeć na profil ekspresji retrogenów w nowotworach w kontekście ewolucyjnym.