

Naukowcy z Instytutu Nenckiego PAN, Uniwersytetu Warszawskiego oraz Instytutu Podstaw Informatyki PAN opracowali pierwszy, kompleksowy „Atlas obszarów regulatorowych aktywnych w glejakach o różnym stopniu złośliwości”, który ujawnił zaburzenia ekspresji genów i nowy mechanizm regulujący inwazyjność złośliwych guzów mózgu. Wyniki badań zostały opublikowane w „Nature Communications” 15 czerwca 2021.

Interdyscyplinarny projekt Symfonia 3 pt. „Atlas obszarów regulatorowych specyficznych dla mózgu ludzkiego – nowe narzędzie odkrywania ścieżek powodujących wybrane choroby mózgu” jest realizowany przez zespoły: prof. Bożeny Kamińskiej (Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk), dr. hab. Bartosza Wilczyńskiego (Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki UW) i dr. Michała J Dąbrowskiego (Instytut Podstaw Informatyki Polskiej Akademii Nauk). Projekt był finansowany Narodowego Centrum Badań (NCN).

Najważniejsze wyniki:

- Wskazanie mechanizmów regulacji ekspresji genów w glejakach o niskiej i wysokiej złośliwości.
- Przewidzenie nowej ścieżki regulacji ekspresji genów powiązanej ze stopniem złośliwości glejaków i potwierdzenie, że w komórkach glejaków kontroluje migrację i inwazyjność komórek.
- Stworzenie i udostępnienie atlasu aktywnych obszarów regulatorowych w glejakach o różnym stopniu złośliwości i w mózgu [<http://regulomics.mimuw>].

Ludzki genom to ogromny zbiór instrukcji, które są odczytywane i interpretowane, aby wyprodukować białka komórkowe i umożliwić różnorodne funkcje komórek i tkanek. DNA kodujące białka stanowi mniej niż 2% ludzkiego genomu, a odszyfrowanie funkcji pozostałych, niekodujących regionów, stanowi wielkie wyzwanie. W każdej tkance aktywnych jest kilkadziesiąt tysięcy genów, a zrozumienie sposobu ich regulacji pozwala lepiej wniknąć w funkcje komórki. W komórce nić DNA jest owinięta wokół białek zwanych histonami i tworzy wysoce zorganizowaną strukturę zwaną chromatyną. Zmiany biochemiczne histonów przyczyniają się do otwartości lub braku dostępu do chromatyny, i mogą pobudzać lub hamować ekspresję genów (procesy te nazywamy epigenetycznymi). Enzymy mogą odczytywać instrukcje zawarte w DNA tylko w miejscach chromatyny, które są otwarte, co oznacza, że są dostępne dla enzymów. Mapowanie regionów regulatorowych i otwartej chromatyny w skali całego genomu zapewnia wgląd w to, jak geny są regulowane w określonych komórkach i stanach fizjologicznych lub patologicznych. Zmiany w dostępności chromatyny są regulowane przez procesy epigenetyczne, które zapewniają ich trwałość, wpływają na odczytywanie konkretnych genów, a w konsekwencji na procesy komórkowe. Rozregulowanie ekspresji genów często towarzyszy rozwojowi nowotworów. Procesy regulujące otwartość chromatyny są odwracalne i można je kontrolować czynnikami zewnętrznymi, zatem sterowanie dostępnością chromatyny ma duży potencjał kliniczny.

Glejaki są guzami mózgu, w których często dochodzi do zaburzenia kontroli ekspresji genów, co powoduje niekontrolowany rozrost guza i zaburzenia funkcji mózgu. Złośliwe glejaki najczęściej występują u osób starszych, są odporne na standardowe terapie i dlatego mają bardzo złe rokowania. Łagodne glejaki występują głównie u dzieci i mają lepsze rokowania, choć nieleczone, mogą przekształcić się w złośliwe nowotwory.

Współpracując z neurochirurgami z warszawskich ośrodków klinicznych zebrano unikalną kolekcję próbek i przeprowadzono kompleksową, cało-genomową analizę wzorców epigenetycznych w próbkach guzów łagodnych i złośliwych. Porównanie wzorców pozwoliło wskazać konkretne procesy powiązane ze złośliwością glejaków. W projekcie po raz pierwszy zbadano jednocześnie wzorce otwartości chromatyny, stanu histonów, metylacji DNA i ekspresji genów w ponad 30 próbkach guzów mózgu. Wykorzystano wszystkie wskazówki molekularne, aby zidentyfikować elementy regulatorowe, takie jak **promotory**, które

kontrolują ekspresję sąsiednich genów i **wzmacniacze**, które sterują ekspresją odległych genów.

Stworzony przez naukowców Atlas, do którego można uzyskać dostęp za pośrednictwem serwera internetowego, pozwala lepiej zrozumieć znaczenie niekodujących regionów genomu, które są aktywne w mózgu. Ujawnił też nowe mechanizmy sterujące nowotworzeniem w guzach mózgu.

„Nasze badania doprowadziły do powstania pierwszego, kompleksowego atlasu aktywnych elementów regulatorowych w glejakach, który umożliwił identyfikację funkcjonalnych wzmacniaczy ekspresji i promotorów w próbkach pacjentów. To kompleksowe podejście ujawniło wzorce epigenetyczne wpływające na ekspresję genów w łagodnych glejakach oraz nowy mechanizm powiązany ze złośliwością guzów obejmujący ścieżkę sygnałową kierowaną przez czynnik FOXM1 i kontrolująca inwazyjność i migrację komórek glejaka. Atlas dostarcza ogromnego zbioru danych, które można wykorzystać do kolejnych analiz i porównań z istniejącymi i nowymi zbiorami danych. Pozwoli to na nowe odkrycia i lepsze zrozumienie mechanizmów rozwoju glejaków”-mówią dr Karolina Stępniaak i dr Jakub Mieczkowski, główni autorzy publikacji.

Stworzenie i udostępnienie atlasu aktywnych obszarów regulatorowych w glejakach o różnym stopniu złośliwości i w mózgu [<http://regulomics.mimuw>] umożliwi dokonywanie nowych odkryć i lepsze zrozumienie mechanizmów kluczowych dla rozwoju glejaków.

Karolina Stępniaak, Magdalena A. Machnicka, Jakub Mieczkowski, Anna Macioszek, Bartosz Wojtaś, Bartłomiej Gielniewski, Katarzyna Poleszak, Malgorzata Perycz, Sylwia K. Król, Rafał Guzik, Michał J. Dąbrowski, Michał Dramiński, Marta Jardanowska, Ilona Grabowicz, Agata Dziedzic, Hanna Kranas, Karolina Sienkiewicz, Klev Diamanti, Katarzyna Kotulska, Wiesława Grajkowska, Marcin Roszkowski, Tomasz Czernicki, Andrzej Marchel, Jan Komorowski, Bożena Kaminska#, Bartek Wilczyński#. **Mapping chromatin accessibility and active regulatory elements reveals pathological mechanisms in human gliomas.** DOI: 10.1038/s41467-021-23922-2