

Wpływ O-GlcNAcytacji na procesy komórkowe na przykładzie jasnokomórkowego raka nerki

**Słowa kluczowe:** jasnokomórkowy rak nerki, O-GlcNAc transferaza, kinaza mTOR, inhibitory, naprawa DNA, homologiczna rekombinacja

## Streszczenie

Mimo zwiększającego się na przestrzeni lat postępu diagnostyki i leczenia, rak nerki wciąż stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny. Rak ten obecnie stanowi 2 – 3% wszystkich zdiagnozowanych przypadków raka w ogóle, a w momencie rozpoznania u ok 1/3 pacjentów wykrywa się przerzuty. Nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiety, a istnienie chorób współtowarzyszących takich jak cukrzyca, nadciśnienie, choroby przewlekłe nerek, otyłość, ale także palenie papierosów predysponują do powstawania tego nowotworu.

Najczęściej występującym podtypem raka nerki jest jasnokomórkowy rak nerki (ccRCC) występujący w ok 75 – 80% przypadków. Charakteryzuje się silnymi zaburzeniami metabolicznymi takimi jak akumulacja kwasów tłuszczowych i glikogenu, a także zmianami w ekspresji wielu genów kodujących białka niezbędne do przekazywania sygnałów w szlakach sygnałowych, syntezie i naprawie DNA, odpowiedzi na stres, biorących udział w modyfikacjach potranslacyjnych, czy śmierci komórki. Jednymi z najczęściej występujących mutacji w ccRCC są mutacje w genach: *VHL*, *PBRM1* (gen kodujący podjednostkę kompleksu SWI/SNF BAF180), *mTOR*, *BAP1*, *TP53*, *CDKN2A*. Ponadto, w tym nowotworze obserwowany jest tzw. efekt Warburga, co powoduje, że w komórkach jasnokomórkowego raka nerki metabolizm glukozy jest zaburzony.

O-GlcNAc transferaza (OGT) jest enzymem katalizującym O-GlcNAcytację, potranslacyjną modyfikację białek polegającą na przyłączeniu reszty cukrowej GlcNAc do reszt Ser/Thr białek wewnątrzkomórkowych, konkurując tym samym z szeregiem kinaz o miejsca wiązania. Biorąc pod uwagę fakt, że OGT i działająca do niej antagonistycznie OGA są jedynymi enzymami odpowiedzialnymi za O-GlcNAcytację, można przyjąć, że zaburzenia w jej dystrybucji oraz zmiana w ekspresji *OGT* będą miały kluczowe znaczenie w rozwoju i progresji wielu nowotworów, szczególnie nowotworów charakteryzujących się zmianami metabolicznymi. OGT podobnie jak kompleks remodelujący chromatynę typu SWI/SNF jest związana ze szlakiem kinazy mTOR i bierze udział w odpowiedzi na uszkodzenia DNA.

W niniejszej pracy podjęto próbę analizy ekspresji genu *OGT* oraz ilości enzymu OGT oraz O-GlcNAcylation w komórkach ccRCC oraz sprawdzenia jak zmienia się metabolizm w tych komórkach. Ponadto przeprowadzono analizę elementów szlaków zależnych od OGT w liniach ccRCC oraz sprawdzono, czy istnieją przesłanki do stosowania olaparibu lub olaparibu skojarzonego z inhibitorem kinazy mTOR – ewerolimusem.