

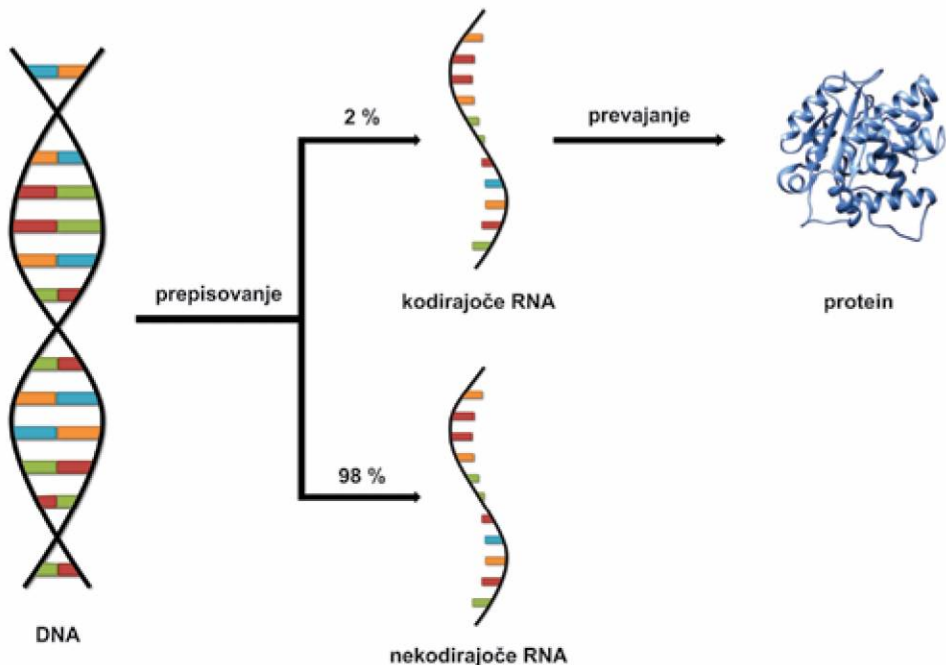
Nov pogled na raka: vloga dolgih nekodirajočih molekul RNA

Ana Grom, Maja Kostanjevec, Mirjana Malnar, Rok Razpotnik

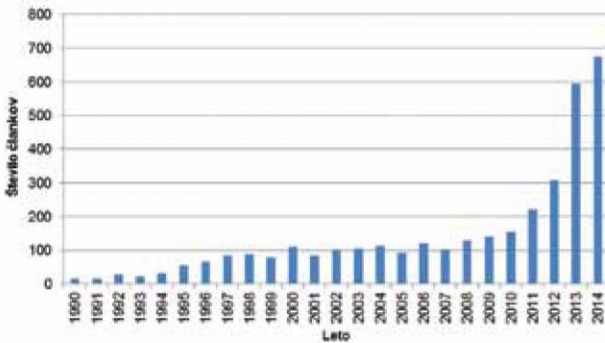
Osrednja dogma molekularne biologije trdi, da je genetska informacija shranjena v genih, ki zapisujejo aminokislinsko zaporedje proteinov. Proteine predstavlja kot glavne izvrševalce celičnih funkcij ter molekule RNA zgolj kot vmesni člen med nukleotidnim zapisom DNA in aminokislinskim zapisom proteina. Tako se je na nekodirajoče molekule RNA še nedavno gledalo kot na nefunkcionalni produkt genoma. To misel so ob odkritju številnih vlog nekodirajočih molekul RNA kasneje opustili.

Rezultati projekta ENCODE, katerega naloga je določitev funkcijskih elementov genoma, kažejo, da se prepisuje približno 70 odstotkov človeškega genoma, pri čemer se manj kot 2 odstotka prevedeta naprej v proteine. Tako torej približno 98 odstotkov prepisa predstavljajo nekodirajoče molekule RNA. Med njimi so najbolj raziskane male interferenčne molekule RNA (siRNA) ter molekule mikro RNA (miRNA). Največji delež prepisa predstavljajo dolge nekodirajoče molekule RNA (lncRNA), katerih število v človeškem transkriptomu ocenjujejo

Potek genetske informacije. Geni se lahko prepisejo v kodirajoče oziroma nekodirajoče molekule RNA, pri čemer se kodirajoče nadalje prevedejo v proteine. Približno 98 odstotkov prepisa predstavljajo nekodirajoče molekule RNA in le približno 2 odstotka prepisa se prevedeta nadalje v proteine.



na 20.000. Še vedno je ugotovljenih in raziskanih le peščica molekul lncRNA. Raziskovanje molekularnih mehanizmov molekul lncRNA je namreč težje, saj imajo te nižjo raven izražanja in so manj ohranjene v primerjavi z molekulami miRNA. Udeleženos molekul miRNA in lncRNA pri rakavih obolenjih je predmet mnogih nedavnih raziskav.



Histogram prikazuje strmo naraščanje števila objavljenih člankov o molekulah lncRNA v zadnjih 24 letih.

Molekule miRNA

Molekule mikro RNA so kratke, približno 20 nukleotidov dolge nekodirajoče molekule RNA, ki so jih odkrili leta 1993. Njihova glavna naloga je vezava na tarčne kodirajoče molekule RNA, kar onemogoči njihovo prevajanje ali pa vodi v njihovo razgradnjo. Tako proteini ne morejo nastati. Rezultati številnih raziskav so potrdili vlogo molekul miRNA v različnih procesih, ki potekajo v večceličnih organizmih. Tako uravnavajo normalne celične procese, kot so celična namnožitev, celična smrt ter metabolizem, pa tudi tvorba krvnih žil, ki je, kot vsi omenjeni procesi, še posebej pomembna pri bolezenskih procesih, ki vodijo v različna rakava obolenja.

Molekule miRNA delimo na molekule, ki zavirajo nastanek tumorjev, in onkogene molekule miRNA. Prve s svojim delovanjem na tarčne kodirajoče molekule RNA zausta-

vljajo nastanek in širjenje raka v organizmu in so v rakavih celicah zato manj izražene. Druge pa z delovanjem na tarčne kodirajoče molekule RNA spodbudijo nastanek in širjenje raka, zato so v rakavih celicah močnejše izražene. Spremenjene ravni izražanja molekul miRNA pri raku so lahko posledica sprememb pri prepisovanju zapisa za molekule miRNA iz DNA v RNA, lahko pa

pride do sprememb v delovanju proteinov in encimov, ki sodelujejo v procesu nastajanja delujočih molekul miRNA (zorenju molekul miRNA). Spremenjeno delovanje sodelujočih encimov in proteinov je pogosto tudi posledica različnih mutacij, ki so jim podvrženi. Prav tako je možno, da pride do spremenjenega delovanja molekul miRNA zaradi različnih mutacij v nezrelih oblikah molekul miRNA ali mutacij

na delih kodirajočih molekul RNA, kamor se vežejo molekule miRNA. Molekule miRNA imajo na podlagi svojih lastnosti velike možnosti kot biološki označevalci in tarče zdravljenja pri mnogih boleznih.

Molekule lncRNA

Molekule lncRNA predstavljajo zelo raznovrstno skupino molekul RNA z zelo raznolikim spektrom molekulskih in celičnih funkcij. Definiramo jih kot molekule RNA, ki so daljše od 200 nukleotidov in se ne prevedejo v proteine. Navadno obsegajo od 200 do 100.000 nukleotidov. Nahajajo se večinoma v jedru celic. Izražanje molekul lncRNA je tkivno specifično, pri čemer je njihova raven izražanja navadno precej nižja kot pri kodirajočih molekulah RNA.

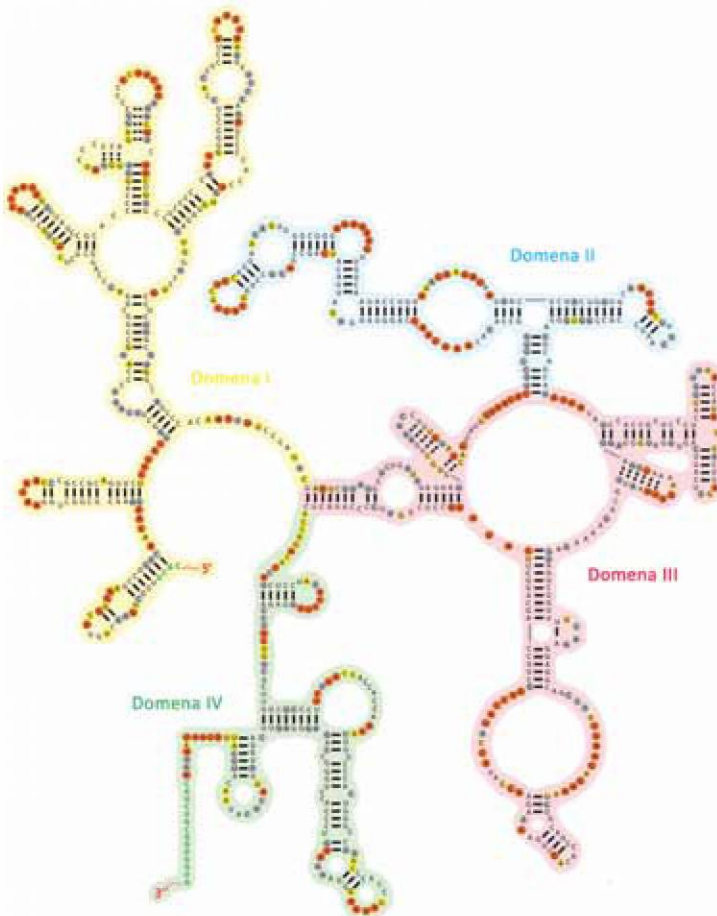
Glede na mesto v genomu molekule lncRNA delimo v pet kategorij: smerne in protismerne, ko se njihov zapis prekriva z eksonom protein kodirajočega gena na isti oziroma nasprotni verigi; dvosmerne, ko se izražanje zapisa molekule lncRNA in sosednjega gena, ki kodira protein, na nasprotni

verigi začne na bližnjem mestu v genomu; intronske, ko zapis molekule lncRNA izvira iz intronske regije gena, ki kodira protein; ter intergenske, ko zapis molekule lncRNA predstavlja samostojno enoto med genoma, ki kodirata protein.

Kar loči molekule lncRNA od malih nekodirajočih molekul RNA, je tudi njihovo termodinamsko stabilno zvitje visoko urejene sekundarne strukture, ki omogoča širši spekter in s tem večjo možnost vezave na interakcijske partnerje. Tako ima kompleksna sekundarna struktura molekul lncRNA pomembno vlogo pri njihovem delovanju. Ta skupaj s prilagodljivostjo molekul lncRNA ne omogoča le tvorbe interakcij z DNA in

RNA, temveč tudi interakcije s proteini. Tako lahko molekule lncRNA vodijo proteine do specifičnih zaporedij na DNA oziroma RNA.

Stopnja kompleksnosti organizma se dobro ujema z relativnim deležem genoma, ki se prepiše v nekodirajoče molekule RNA. Molekule lncRNA zaznamuje majhna ohranjenost zaporedja, kar nakazuje na njihovo hitro in nedavno evolucijsko spremembo. Ob evolucijskem pritisku so te molekule bolj prilagodljive in dovzetne za spremembo nukleotidnega zaporedja kot kodirajoče molekule RNA, ki se prevedejo v proteine. Kljub manjši ohranjenosti zaporedja se je v evoluciji ohranilo njihovo mesto v genomu



Primer kompleksne sekundarne strukture molekule lncRNA, ki je sestavljena iz štirih domen in vsebuje različne elemente sekundarne strukture, kot so stebila in zanke. Prirejeno po Novikovi, I., in sodelavcih, 2012: Nucleic Acids Research.

glede na sosednje gene. Vse to kaže na pomembno vlogo molekul lncRNA pri evoluciji evkariontov.

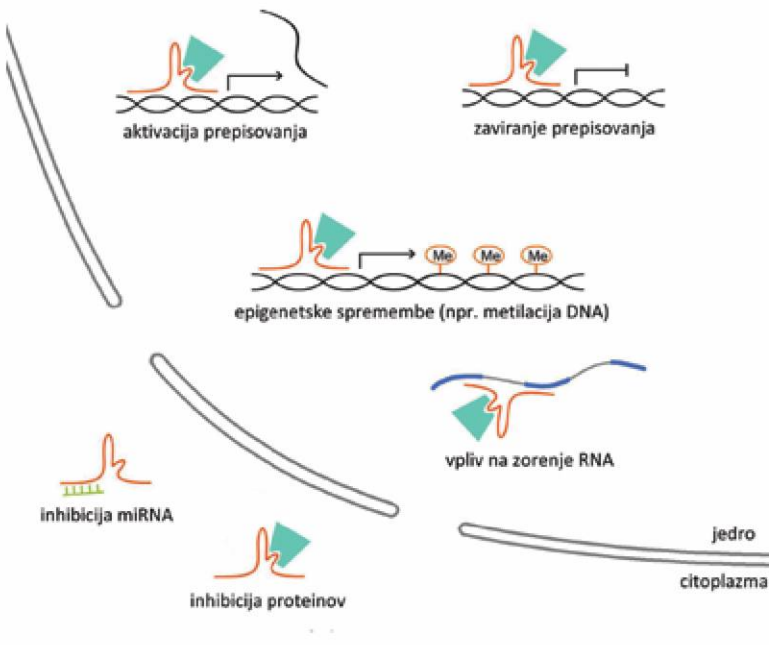
Vloga molekul lncRNA

Molekule lncRNA s svojimi raznovrstnimi funkcijami vplivajo na številne celične procese, kot so celični cikel, preživetje, giblji-
vost in metabolizem. Poleg tkivno in razvojno specifičnega izražanja imajo tudi specifični vzorec izražanja pri številnih boleznih. Udeležene so predvsem pri raku ter srčno-žilnih in živčnodegenerativnih boleznih. V splošnem lahko uravnavajo izražanje genov, vplivajo na umeščanje proteinov in so pomembne pri nastajanju celičnih podstruktur ter proteinskih kompleksov. Na izražanje genov vplivajo na več ravneh, tako posredno

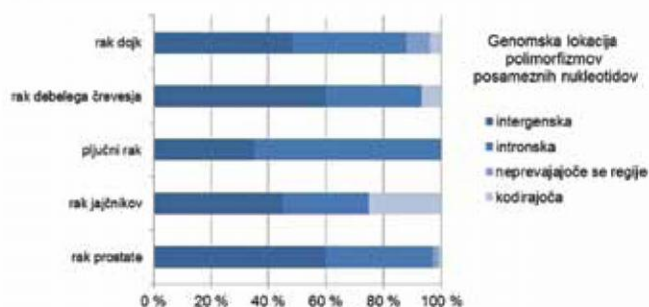
preko uravnavanja epigenetskih sprememb, kot so preurejanje kromatina, spremembe histonov in metilacija DNA, kot tudi neposredno na prepisovanje in zorenje molekul RNA. Sodelujejo pri aktivaciji in zaviranju prepisovanja, pri čemer uravnavajo tako genomsko bližnje kot genomsko oddaljene gene. Molekule lncRNA lahko z vezavo zavirajo (inhibirajo) proteine in molekule miRNA.

Molekule lncRNA in rak

Dednost je pomembna pri nastanku in razvoju raka. Med drugim se dedujejo polimorfizmi posameznih nukleotidov na določenem mestu genoma in so del genetske raznolikosti med posamezniki. Le 3,3 odstotka do sedaj ugotovljenih polimorfizmov



Schematski prikaz raznolikih funkcij molekul lncRNA v jedru in citoplazmi celice.



Prikaz porazdelitev polimorfizmov posameznih nukleotidov v genomu pri različnih vrstah raka.

posameznih nukleotidov spremeni aminokislinsko zaporedje proteinov. Večina se jih nahaja v intronih (40 odstotkov) in intergenskih regijah (44 odstotkov), kjer znaten delež teh predstavlja zapis za molekule lncRNA. Nekateri takšni polimorfizmi so povezani z večjo dovzetnostjo za nastanek raka.

V preteklih letih so izvedli več obsežnih raziskav, ki so primerjale raven izražanja nekaterih molekul lncRNA v rakavih in nerakavih tkivih. Ugotovili so različen vzorec in raven izražanja molekul lncRNA v človeških tumorjih, kjer lahko zavirajo nastanek tumorja ali pa spodbudijo njegov nastanek. Onkogeno delujejo molekule lncRNA, ki se v tumorjih povišano izražajo in pospešujejo napredovanje raka, izražanje molekul lncR-

NA, ki zavirajo nastanek tumorja, pa je pri raku znižano in s tem sta možna razvoj in napredovanje raka. Slednje pomeni, da njihova prisotnost v normalnem delovanju organizma preprečuje nastanek in/ali razvoj rakavega obolenja. Pomembno vlogo imajo pri vseh glavnih značilnostih raka, kot sta jih zapisala Hanahan in Weinberg leta 2000. Tabela prikazuje nekatere molekule lncRNA, ki imajo pomembno vlogo pri raku.

Primeri nekaterih dereguliranih molekul lncRNA pri različnih vrstah raka, podani z molekularnim mehanizmom delovanja ter spremembo ravni izražanja v tumorju.

Značilnost raka	Vzdrževanje signaliziranja za celično delitev	Izogibanje rastnim zaviralcem	Neomejena zmožnost delitev	Zmožnost invazije in metastaze	Tvorba krvnih žil	Izogibanje celični smrti	Genomska nestabilnost
<i>Primer deregulirane lncRNA</i>	SRA	ANRIL	TERRA	HOTAIR	α HIF	PANDA	PCAT-1
<i>Mehanizem delovanja</i>	koaktivacija steroidnih receptorjev	zaviranje izražanja zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz	inhibicija telomeraze	zaviranje izražanja supresorskih genov metastaze	negativna regulacija prepisa transkripcijskega faktorja HIF1 α	zaviranje izražanja proapoptotičnih genov	negativna regulacija prepisa gena BRCA2, ki zavira nastanek raka
<i>Raven izražanja</i>	povišana	povišana	znižana	povišana	povišana	povišana	povišana
<i>Ugotovljena vrsta raka</i>	rak dojke, rak jajčnikov	rak prostate, levkemija	pljučni rak, rak materničnega vratu, rak dojke ...	pljučni rak, rak dojke, rak debelega črevesja ...	rak dojke	duktalni karcinom	rak prostate

Molekule lncRNA kot biološki označevalci

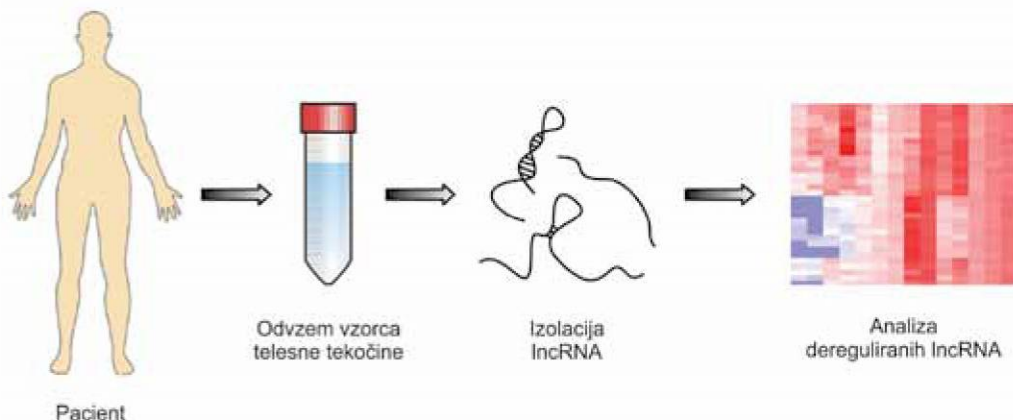
Zdravljenje raka ni dovolj uspešno zaradi premalo specifičnega ciljanja rakavih celic (brez vplivanja na normalne funkcije tkiv), premalo specifične dostave protitumorskih učinkovin ter težavnega ugotavljanja vrste raka. Pri tem bi lahko pomembno vlogo imele tudi molekule lncRNA, ki predstavljajo možne diagnostične, prognostične in napovedovalne označevalce, pa tudi specifične terapevtske tarče.

Večino bioloških označevalcev pri raku trenutno predstavljajo geni, ki kodirajo proteine, njihovi prepisi ali sami proteini, v ospredje pa vedno bolj prihajajo tudi nekodirajoče regije genoma. Prednost uporabe molekul lncRNA za diagnostične namene je predvsem ta, da njihova raven izražanja neposredno predstavlja količino aktivnih molekul, medtem ko je pri kodirajočih molekulah RNA to le posredno. Izražanje molekul lncRNA kaže tkivno specifični vzorec, ki je različen od molekul miRNA in kodirajočih molekul RNA, poleg tega pa so tudi bolj celično specifične. Dokazali so, da so molekule lncRNA deregulirane pri številnih vrstah raka, pri čemer so nekatere

že povezali s točno določeno vrsto, kar jim daje potencial za označevalce pri diagnozi in prognozi raka. Nekatere molekule lncRNA imajo tudi to lastnost, da jih najdemo v človeških tekočinah, kot sta krvni serum in urin, kar pomeni, da lahko njihov vzorec dobimo po neinvazivni poti, ki je za paciente prijetnejša.

Visoko specifično izražanje in enostavno zaznavanje molekul lncRNA torej omogočata uporabo vzorcev izražanja molekul lncRNA pri klasifikaciji bolezni, zaradi česar se na tem področju trenutno še veliko raziskuje, kljub temu pa so molekule lncRNA v klinični medicini že začeli uporabljati. Progenisa PCA3 je prvi odobreni diagnostični test za določanje ravni molekul lncRNA PCA3. Ta se je pokazal za veliko bolj občutljivo in specifično metodo za diagnosticiranje raka prostate v primerjavi z merjenjem ravni široko uporabljanega proteina PSA (protein, značilen za prostatu). Raven izražanja PCA3 v primerjavi z normalnim tkivom prostate se namreč poveča do 66-krat tako v primarnih rakavih tkivih kot v metastazah, medtem ko se raven izražanja PSA v rakavem tkivu poveča do 10-krat. Test hkrati omogo-

Shema postopka uporabe molekul lncRNA kot bioloških označevalcev za diagnozo vrste raka. Pacientu najprej odvzamemo vzorec telesne tekočine (kri, urin ...), iz katerega z uporabo različnih metod izolirajo molekule lncRNA. Te nato analizirajo z mikromrežami (na sliki), RNA-sekvenciranjem ali kvantitativnim PCR-jem v realnem času. Rezultati nam povedo, katere molekule lncRNA imajo višjo ali nižjo raven od običajne, iz česar lahko sklepamo na vrsto raka.

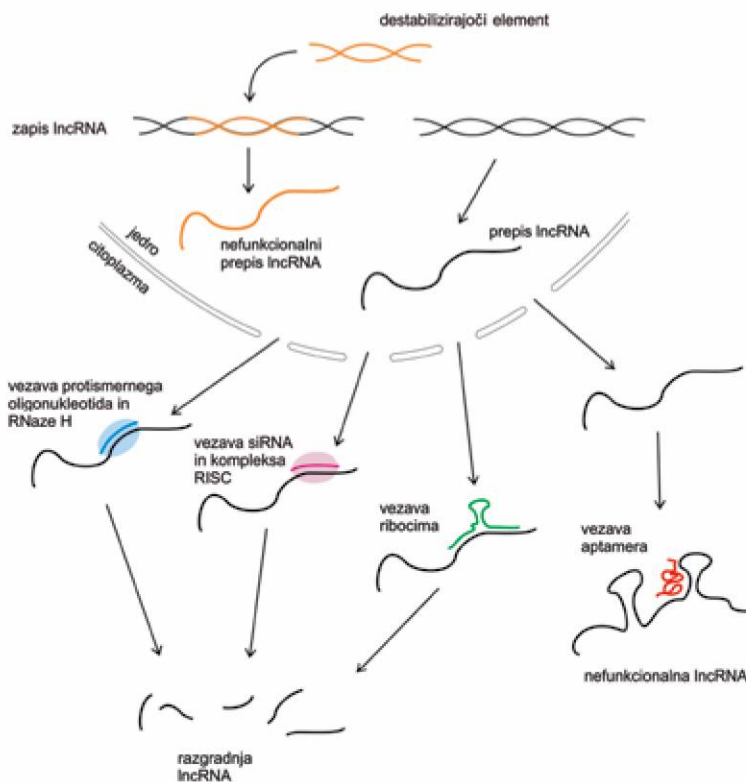


ča rutinsko določanje ravni označevalca v vzorcih urina namesto nepotrebne biopsije. Kljub novemu zanimanju za uporabo molekul lncRNA pri ugotavljanju bolezni pa je ta še nekoliko omejena zaradi nezadostnega znanja o njihovi biologiji.

Zdravljenje na podlagi molekul lncRNA

Ena od lastnosti, zaradi katerih so molekule lncRNA ustrezne tarče za zdravljenje, je specifično izražanje posameznih molekul lncRNA v rakavih celicah, kar omogoča razvoj zdravil, ki ne bodo toksična za zdrave celice. Njihova velika prednost v vlogi terapevtikov je tudi v tem, da nekatere lahko vežejo več molekul miRNA in tako uravnavajo njihovo raven v celici. Posamezne molekule miRNA lahko uravnavajo do tisoč genov naenkrat, torej lahko molekule

lncRNA z vezavo več molekul miRNA delujejo na tisoče genov hkrati. Do sedaj so se pokazale kot uspešne tarče za zdravljenje na živalskih modelih, nekateri terapevtiki pa so prišli tudi do druge faze kliničnih raziskav. Glede na povišano ali znižano izražanje molekul lncRNA v rakavem tkivu lahko uporabimo različne strategije za zdravljenje. V primeru prevelikega delovanja oziroma izražanja posameznih molekul lncRNA v bolezenskem stanju (na primer onkogene molekule lncRNA) lahko uporabimo zdravila, ki se bodo vezala na tarčne molekule lncRNA in znižala njihovo izražanje oziroma preprečila delovanje. Izražanje posameznih molekul lncRNA pa je v celici lahko znižano (na primer molekule lncRNA, ki zavirajo nastanek tumorja), zato jih želimo nadomestiti z eksogenimi produkti. Do



Prikaz različnih mehanizmov delovanja na molekulo lncRNA, ki kažejo potencial za terapevtsko uporabo. Predlagani terapevtiki lahko delujejo na zapis molekule lncRNA v jedru, pri čemer povzročijo nepravilno prepisovanje molekule lncRNA. V primeru, da se molekula lncRNA pravilno prepíše, pa ta izstopi iz jedra čez jedrne pore v citoplazmo. Na molekule lncRNA v citoplazmi delujejo različni terapevtiki, kot so molekula siRNA, protismerni oligonukleotidi, ribocimi in aptameri.

sedaj so predlagali različne mehanizme, ki lahko delujejo na zapis DNA za določeno molekulo lncRNA, prepisano nezvito molekulo lncRNA ali sekundarno strukturo zvite molekule lncRNA.

V prvem primeru lahko v zapis na ravni DNA vključimo destabilizirajoče elemente, ki povzročijo, da se RNA ne prepíše pravilno in je zato tudi njeno delovanje onemogočeno. Delovanje pravilno prepisanih molekul lncRNA pa lahko onemogočimo z molekulami, ki vsebujejo nukleotidno zaporedje, komplementarno tarčnemu zaporedju na določeni molekuli lncRNA. Tako se te molekule lahko vežejo na tarčno molekulo lncRNA in preprečijo njeno delovanje ali pa povzročijo razgradnjo.

Primer so male interferenčne molekule RNA (siRNA), ki se z zaporedjem, dolgim približno 20 nukleotidov, vežejo na določeno molekulo lncRNA, hkrati pa vežejo tudi multiproteinski kompleks RISC (angleško *RNA-induced silencing complex*). Tako do tarčnega zaporedja privedejo multiproteinski kompleks, ki to zaporedje razgradi.

Nadalje lahko molekulo lncRNA uravnava mo s protismernimi oligonukleotidi. Protismerni oligonukleotidi so sintetično pripravljene molekule RNA ali DNA, dolge od 8 do 50 nukleotidov in komplementarne zaporedju na tarčni molekuli lncRNA. Z vezavo na tarčno molekulo lncRNA lahko preprečijo vezavo določene molekule miRNA, torej delujejo kot sterična ovira. Lahko pa povzročijo razgradnjo vezane molekule lncRNA, saj kompleks RNA in vezanega oligonukleotida prepozna ribonukleaza H – encim, ki razgradi vezano molekulo lncRNA. Prav tako lahko za razgradnjo tarčne molekule lncRNA uporabimo ribocime. Ribocimi so katalitične molekule RNA, ki se z dvema zaporedjima, ločenima z zanko, vežejo na komplementarni tarčni zaporedji na molekulo lncRNA in katalizirajo njeno cepitev.

Omenjeni terapevtiki niso zelo obstojni po vnosu v pacienta. Preden pridejo do tarčnih

celic, jih lahko razgradijo nukleaze – encimi, ki cepijo nukleinske kisline in so naravno navzoče v krvi in tkivih. Da bi povečali njihovo obstojnost, so omenjene terapevtike kemijsko modificirali – pri sintezi so na nukleotidno zaporedje dodali še druge kemijske skupine. Z uvedbo kemijskih modifikacij so, poleg večje obstojnosti, dosegli večjo afiniteto terapevtikov do tarčne molekule lncRNA ter izboljšali farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti.

Do sedaj omenjeni terapevtiki se vežejo na dostopni del verige molekule lncRNA, ki ni vključen v sekundarno strukturo. Obsežna sekundarna struktura molekule lncRNA pa lahko predstavlja tarčo za aptamere – proteinske ali polinukleotidne molekule, ki se zvijejo v terciarno strukturo in se v taki obliki vežejo na proteine ali RNA. Prednost aptamerov je enostavnost proizvodnje, prav tako pa so ugotovili, da so aptameri bolj specifični od prej opisanih terapevtikov.

Za molekule lncRNA, katerih izražanje je v obolelem tkivu znižano, je primeren pristop načrtovanje sintetičnih molekul RNA, ki tvorijo zankaste strukture in delujejo kot nadomestne molekule, ki posnemajo delovanje določenih molekul lncRNA. Ker so te posnemalne molekule lncRNA dolge molekule, ključno težavo pri njihovi sintezi in uporabi predstavlja obstojnost molekule.

V primeru spremenjenega izražanja določene molekule lncRNA, ki ni specifična za rakave celice, temveč se izraža tudi v zdravih celicah, moramo zdravila na podlagi molekule lncRNA dostaviti specifično do rakavih celic in tako preprečiti toksičnost za zdrave celice. V ta namen so bili predlagani različni dostavni sistemi, predvsem liposomi in polimerni nanodelci. To so sferične strukture z votlo sredico, v katero lahko zapakiramo zdravilo, razlikujejo pa se v gradnikih – liposomi so sestavljeni iz lipidnih molekul, polimerni nanodelci pa iz polimerov. Oba opisana dostavna sistema sta majhna (10 do 100 nanometrov), kar jima omogoča prehajanje sten žil in vstop v celice. Na površino

liposomov oziroma polimernih nanodelcev lahko vežemo protitelesa ali ligande, ki usmerijo zdravilo do specifičnih celic, saj se v tem primeru vežejo na specifične antigene ali receptorje na površini celice.

Čeprav je zdravljenje na podlagi nekodirajočih molekul RNA zelo obetajoče, bo potrebnih še veliko raziskav, da bi premagali težave, kot so obstojnost terapevtikov, specifičnost dostave in toksičnost za zdrave celice. Veliko pozornosti je usmerjene v načrtovanje dostavnih sistemov za terapevtike na podlagi molekul lncRNA, saj lahko tudi ti povzročijo toksičnost in imunski odgovor. Ne nazadnje je treba upoštevati tudi ceno razvoja določenih dostavnih sistemov.

Zaključek

V zadnjem času prihajajo v ospredje nekodirajoče molekule RNA, med njimi še posebej molekule miRNA in lncRNA, ki imajo pomembno vlogo pri uravnavanju različnih celičnih procesov. Njihovo izražanje je spremenjeno pri več vrstah bolezni, največ raziskav pa je narejenih prav na področju rakavih obolenj. Do pred desetimi leti so bile raziskave na področju nekodirajočih molekul RNA potisnjene v ozadje, saj so se te na področju raka osredotočale predvsem na gene, ki kodirajo proteine, in njihove spremembe. Izkoriščanje edinstvenih lastnosti molekul lncRNA, med drugim tkivne specifičnosti in enostavnega načina ugotavljanja, bi omogočilo natančno diagnozo in zdravljenje bolezni. Poudariti je treba, da je bil do sedaj odkrit in ugotovljen le majhen delež molekul lncRNA, od katerih je mehanizem delovanja znan le pri peščici. Velika neraziskanost področja nekodirajočih molekul RNA tako predstavlja številne možnosti za nova odkritja, ki bi obetala boljše razumevanje njihovega delovanja pri razvoju in nastanku raka.

Zahvala

Za pobudo, vse nasvete in pomoč se najlepše zahvaljujemo profesorici dr. Tamari Lah Turnšek z Nacionalnega inštituta za biologijo in Fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani, ki nas je pri predmetu biokemije raka navdušila za pravo tega prispevka.

Literatura:

- Cheetham, S. W., Grubl, F., Mattick, J. S., Dinger, M. E., 2013: *Long noncoding RNAs and the genetics of cancer. British Journal of Cancer*, 108 (12): 2419-2425.
- Gutschner, T., Diederichs, S., 2012: *The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA biology*, 9 (6): 703-719.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A., Francisco, S., 2000: *The Hallmarks of Cancer. Cell*, 100: 57-70.
- Jansson, M. D., Lund, A. H., 2012: *MicroRNA nad cancer. Molecular Oncology*, 6 (6): 590-610.
- Li, X., Wu, Z., Fu, X., Han, W., 2014: *lncRNAs: insights into their function and mechanics in underlying disorders. Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 762: 1-21.
- Li, Z., Rana, T. M., 2014: *Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. Nature Reviews Drug Discovery*, 13 (8): 622-638.
- Novikova, I. V., Hennelly, S. P., Sanbonmatsu, K. Y., 2012: *Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator. Nucleic Acids Research*, 40 (11): 5034-5051.
- Qi, P., Du, X., 2013: *The long non-coding RNAs, a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine. Modern Pathology*, 26(2): 155-165.
- Vitiello, M., Tuccoli, A., Poliseno, L., 2014: *Long non-coding RNAs in cancer: implications for personalized therapy. Cellular Oncology [v pošiljanju]*.

Slovarček

- Biološki označevalci.** Molekule, ki odražajo fiziološko stanje organizma. Omogočajo lahko diagnozo vrste raka (diagnostični), ocenijo hitrost napredovanja (prognostični) ali napovejo pacientov odgovor na zdravljenje (napovedovalni).
- Eksogen.** Zunanji, ni del celice oziroma organizma.
- Ekson.** Zaporedje nukleotidov zrele molekule RNA, ki se prevede v aminokislinsko zaporedje.
- Farmakodinamika.** Veda, ki preučuje delovanje učinkovine na organizem.
- Farmakokinetika.** Veda, ki preučuje, kako organizem deluje na učinkovino.

Intron. Zaporedje nukleotidov molekule RNA, ki se ob zorenju izreže in se ne prevede v aminokislinsko zaporedje.

Kodirajoče RNA. Molekule RNA, ki se prevedejo v aminokislinsko zaporedje.

Nekodirajoče RNA. Molekule RNA, ki se ne prevedejo v aminokislinsko zaporedje.

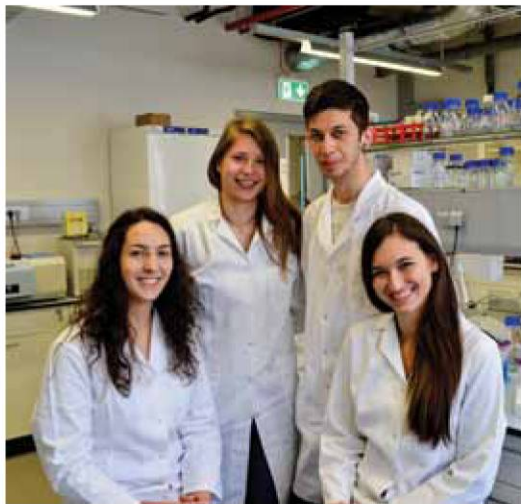
Polimorfizmi posameznih nukleotidov. Mesta na molekuli

DNA, kjer se med posamezniki pojavijo razlike v nukleotidnem zaporedju.

RNaza. Encim, ki cepi RNA.

Sekundarna struktura RNA. Struktura molekule RNA, ki poda informacijo o interakcijah med nukleotidi v zaporedju.

Transkriptom. Nabor molekul RNA, ki jih proizvode biološki sistem.



Mirjana Malnar, Ana Grom, Rok Razpotnik in Maja Kostanjevec (na sliki od leve proti desni) so diplomirani biokemiki (UN), ki svoj študij nadaljujejo na drugi stopnji magistrskega študijskega programa Biokemija na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. Raziskovalno delo opravljajo na različnih področjih. Mirjana preučuje strukturo in vlogo proteinov pri neurodegenerativnih boleznih, Ana vpliv različnih molekul na encimsko aktivnost, Rok diagnostično in terapevtsko uporabo monoklonskih protiteles pri neurodegenerativnih boleznih, Maja pa strukturne in funkcijske vidike proteinskih interakcij. Poleg navdušenja do raziskovanja in odkrivanja sveta na molekularni ravni jih družijo tudi številne obštudijske dejavnosti ter veselje do potovanja. So nadebudni, zagnani, ambiciozni in nasmejani študentje, ki komaj čakajo prihajajoče izzive.

Malaria • Medicina

Malaria

Nina Jerala

Po izbruhu ebola v Zahodni Afriki zajezitev epidemije kaže prve uspešne rezultate, saj vse ogrožene države poročajo o manj opaženih primerih in smrtnih žrtvah. Tako se je po vsestranskem preplahu pozornost sveta ponovno obrnila proč od Zahodne Afrike, kjer se soočajo s posledicami okužbe. Poleg predvidenih posledic, kot so dolgoletne zdravstvene težave preživelih in odtujitev od nezaupljive skupnosti, ki ne verjame v njihovo popolno ozdravljenje, in nekaterih primerov potravnatske stresne motnje ob izgubi sorodnikov in prijateljev se bodo zahodnoafriške države soočale še z nepredvi-

deno posledico. Zaradi visokih stroškov in splošnega kaosa, ki jih je povzročila ebola, se javni zdravstveni sistem težko sooča s hujšo in nevarnejšo krizo, ki je v Podсахarski Afriki stalno navzoča – malarijo. Ta zahteva tisoče smrtnih žrtev vsako leto, kar je še posebej tragično, ker je bolezen sama razmeroma lahko ozdravljiva in je bila v razvitih državah celo popolnoma odstranjena, v državah v razvoju pa je še vedno eden od največjih medicinskih problemov, ki še sam povečuje revščino in bedo prebivalcev teh držav.