

Glejak wielopostaciowy jest najczęstszym nowotworem mózgu, statystycznie rzecz ujmując połowa zdiagnozowanych pacjentów żyje nie dłużej niż półtora roku od diagnozy. Istnieje pilna potrzeba znalezienia nowej metody leczenia tego śmiertelnego nowotworu. Oprócz bezpośrednich zmian w kodzie DNA, istnieją regulacje epigenetyczne, zachodzące zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych, które nie wpływają na samą sekwencję DNA, ale powodują zmiany w ekspresji genów, np. poprzez zmianę metylacji DNA lub acetylacji/metylacji histonów. Epigenetykę uznano za siłę napędową złośliwych właściwości komórek nowotworowych. Z drugiej strony wiadomo, że czynniki transkrypcyjne, czyli białka aktywujące lub hamujące ekspresję genów, modyfikują krajobraz epigenetyczny. Dwa czynniki transkrypcyjne, które my oraz inni uznaliśmy za ważne w przypadku glejaka wielopostaciowego, a także innych nowotworów, to: REST i KAISO. W ramach tego projektu planujemy scharakteryzować rolę REST i KAISO w kształtowaniu krajobrazu metylacji DNA, modyfikacji chromatyny i wzajemnych zależności między nimi. Planujemy scharakteryzować właściwości macierzyste i związane z plastycznością komórek glejaka wielopostaciowego oraz w jaki sposób możemy zakłócać te właściwości, wpływając na REST i KAISO. Uważa się, że właściwości macierzystości i związane z plastycznością są jedną z głównych przyczyn niepowodzeń w naszych próbach leczenia glejaków. Być może lepiej zrozumiemy, w jaki sposób plastyczność glejaka jest utrzymywana poprzez wykorzystywanie czynników transkrypcyjnych REST/KAISO, a wiedza o tym może dać nowe wskazówki dotyczące ukierunkowania tych właściwości za pomocą terapii precyzyjnej.

Projekt sekwencjonowania ludzkiego genomu zakończył się prawie dwie dekady temu, a amerykańskiemu konsorcjum naukowemu zajęło 13 lat odczytanie ludzkiego genomu o wielkości około 3 GB (3 miliardy zasad DNA o długości). Od tego momentu technologia i nasza wiedza poszły do przodu i obecnie jesteśmy w stanie wykonać podobne zadanie w jeden dzień. W ciągu dwudziestu lat od rozpoczęcia projektu Human Genome Sequencing odkryto, że nowotwory mają bardzo różne genomy, zawierające obce zmiany w sekwencji DNA, w porównaniu z genomami nienowotworowymi. Od tego czasu dowiadujemy się coraz więcej o tym, jak i dlaczego nowotwory różnią się od normalnych tkanek pod względem epigenetyki. Ponadto technologia sekwencjonowania umożliwiła badanie zmian epigenetycznych w sposób wysoko-przepustowy obejmujący cały genom. W projekcie wykorzystując tę technologię będziemy badać dokładne mechanizmy molekularne związane z ekspresją genów REST i KAISO oraz regulacją epigenetyki. Planujemy wyłączyć każdy z czynników transkrypcyjnych osobno i razem, aby szukać synergicznych efektów tego podejścia w celu ukierunkowania potencjalnych strategii terapeutycznych.

W ramach tego projektu planujemy poznać kluczowe procesy związane z plastycznością komórek glejaka i właściwościami macierzystymi. Mamy nadzieję, że badanie czynników transkrypcyjnych REST i KAISO wpływających na te właściwości stworzy impuls do otwarcia nowych ścieżek w leczeniu glejaka.