

Glejakii pediatriczne o wysokim stopniu złośliwości (z ang. paediatric high-grade gliomas, pHGGs) występujące w pniu mózgu są jedną z głównych przyczyn śmiertelności u dzieci wywołanej przez choroby nowotworowe. Znaczącym problemem w leczeniu tych guzów jest brak możliwości ich chirurgicznego usunięcia, gdyż wiązałoby się to z ogromnym ryzykiem naruszenia struktur pnia mózgu i zaburzenia podstawowych czynności życiowych u pacjentów. Główną metodą leczenia jest radioterapia, czyli precyzyjne naświetlanie mózgu promieniowaniem jonizującym, które uszkadza szybko dzielące się komórki nowotworowe. Jednak radioterapia jedynie tymczasowo hamuje przebieg choroby, która w większości przypadków nawraca po kilku miesiącach. Dlatego też istnieje ogromna potrzeba, aby wspomóc radioterapię poprzez wynalezienie leków, które pozwoliłyby na całkowite usunięcie komórek nowotworowych przy minimalnych skutkach ubocznych dla pacjenta.

Dzięki najnowszym osiągnięciom technologicznym z ostatniej dekady, umożliwiającym szczegółowe zbadanie materiału genetycznego w pojedynczych komórkach guza, odkryto, że większość przypadków pHGG posiada specyficzną mutację w genach kodujących białko nazywane histonem trzecim (H3). Histon H3 jest o tyle ważny w normalnym funkcjonowaniu naszych organizmów, gdyż jest jednym z kilku białek, wokół których owinięta jest nić naszego DNA w każdym jądrze komórkowym. Dodatkowe cząsteczki tymczasowo doczepione do histonu H3 na skutek różnych sygnałów przekazywanych w komórkach (tak zwane modyfikacje epigenetyczne histonów), decydują o tym jak ciasno jest upakowana nić DNA oraz które geny ulegają aktywacji w danym momencie, aby umożliwić określone funkcje komórek. W przypadku komórek pHGG okazało się, że mutacja wykryta w H3 (nazwana mutacją H3K27M) znacznie zaburza modyfikacje epigenetyczne H3 i przez to globalnie zmienia upakowanie nici DNA, co powoduje błędną aktywację genów i wpływa na wzrost guza. Dzieciące pHGG z H3K27M są obecnie klasyfikowane jako złośliwe glejaki linii środkowej (DMG) ze zmienionym H3K27.

Na etapie diagnozy, guzy DMG osiągają duże rozmiary i zawierają rozległe obszary z obniżonym poziomem tlenu, tak zwaną hipoksją. Z wyników badań w innych rodzajach guzów wiemy, że hipoksja ma też ogromny wpływ na epigenetyczne modyfikacje histonów, przez co dodatkowo programuje właściwości i upakowanie DNA oraz aktywację poszczególnych genów. Bardzo ważne jest szczegółowe poznanie reakcji komórkowych na hipoksję, gdyż dane kliniczne pokazują, że im większe jest niedotlenienie guza, tym mniejsze są szanse na przeżycie pacjenta. Obecność hipoksji ma też szczególne znaczenie w guzach leczonych radioterapią, gdyż brak tlenu znacznie obniża szkodliwość promieniowania jonizującego dla komórek nowotworowych, przez co spada efektywność terapii. Co ważne, rola hipoksji w kształtowaniu DMG jest wciąż mało znana.

W naszym projekcie skupimy się na zbadaniu słabych punktów w DMG, które są zależne zarówno od obecności H3K27M oraz są zależne od hipoksji. W tym celu przeprowadzimy analizę wpływu hipoksji na zmiany epigenetyczne w histonach, w upakowaniu DNA oraz w aktywacji ekspresji genów w komórkach nowotworowych z mutacją H3K27M. Spodziewamy się, że wyniki naszych badań jasno określą nowe ważne pomysły na zabicie komórek DMG, a zwłaszcza tych które są narażone na hipoksję i są odporne na radioterapię. Poznanie takich różnic pozwoli nam dobrać i przetestować właściwe narzędzia/inhibitory/leki, które pozwolą zwiększyć śmiertelność komórek w hipoksji i przez to potencjalnie zwiększyć efektywność radioterapii. Przy użyciu specjalistycznych sprzętów do wytworzenia warunków hipoksji oraz do radioterapii przetestujemy nasze nowe odkrycia najpierw na komórkach nowotworowych a następnie zweryfikujemy nasze wyniki w guzach u myszy. Niektóre z naszych pomysłów będziemy także testować na biopsjach pacjentów z DMG.

W odrębnym celu, zbadamy możliwości usunięcia zmutowanego białka H3K27M. Nasze dane wstępne pokazują, że użycie pewnej grupy leków, która zwiększa modyfikacje epigenetyczne histonów, powoduje tymczasową eliminację zmutowanego białka histonu H3K27M z komórek nowotworowych. W tym projekcie szczegółowo zbadamy mechanizm usuwania zmutowanego H3K27M. Przetestujemy specyficzne związki, które mogłyby blokować funkcję potencjalnych enzymów wytypowanych na kandydatów „tnących” zmutowany histon. Następnie użyjemy metodę opartą na spektrometrii mas w celu zidentyfikowania białek znajdujących się w pobliżu degradowanego H3K27M. Obniżenie poziomu H3K27M w komórkach na skutek terapii epigenetycznej jest oryginalnym odkryciem i zgłębienie mechanizmu tego procesu może wskazać nowe kierunki w leczeniu nowotworów z mutacją H3K27M.