

Czerniak złośliwy jest nowotworem wywodzącym się z komórek barwnikowych - melanocytów. Zwykle umiejscowiony jest na skórze, tym niemniej spotykany jest także w błonach śluzowych układu pokarmowego i gałce oczu. Wykryty we wczesnej fazie wzrostu jest niemal całkowicie wyleczalny. Niestety czerniak w późniejszym stadium, zwłaszcza dając przerzuty: do okolicznych węzłów chłonnych lub odległe, nadal stanowi dla pacjentów wyrok śmierci. Głównym problemem w terapii czerniaka jest znacznie wyższa niż w innych nowotworach oporność jego komórek na stosowane konwencjonalnie chemioterapeutyki, które ze względu na niską skuteczność stosuje się jako leczenie paliatywne, którego celem jest spowolnienie progresji choroby i złagodzenie jej objawów.

Oporność na terapię komórek nowotworowych może objawić się zaraz po jej wdrożeniu (oporność samoistna) lub rozwinąć się po wstępnej, pozytywnej odpowiedzi na terapię (oporność nabyta) i prowadzi do obniżenia odpowiedzi komórek na stosowane leki. Do tej pory opisano wiele mechanizmów prowadzących do wykształcenia oporności lekowej nowotworów i do najczęstszych zalicza się: zwiększoną ekspresję białek antyapoptotycznych, nadekspresję białek transportujących aktywnie leki poza komórki (głównie rodzina transporterów ABC), zwiększony poziom zredukowanego glutationu, zwiększoną naprawę uszkodzonego DNA, mutacje w genach kodujących białka docelowe (na które działają leki), aktywację niektórych szlaków przekazywania sygnału. Niestety, nie znamy mechanizmów, które tłumaczyłyby tak silną samoistną oporność czerniaków względem komórek innych nowotworów. Być może wynika to z samej fizjologii melanocytów, komórek z których czerniaki powstają. Melanocyty zawierają specyficzne dla siebie organelle zwane melanosomami, w których dochodzi do syntezy pigmentu - melaniny. Sam proces syntezy generuje duże ilości silnie toksycznych związków, które w przypadku wydostania się z melanosomów, indukują tzw. endogenną cytotoxycyzozę w procesie melanogenezy, przeciwko której komórki muszą wykształcić mechanizmy obronne. Wytworzone mechanizmy kontroli i detoksykacji toksycznych intermediatów w zdrowych komórkach stają się elementem niepożądanym w komórkach rakowych - czerniakach i prawdopodobnie przyczyniają się do niepowodzenia stosowanych rutynowo terapii przeciwko temu nowotworowi.

W badaniach przesiewowych z użyciem biblioteki chemicznej zidentyfikowali my inhibitor sirtuiny 2 - AC-93253, jako substancję, która wykazywała szereg pożądanych cech w terapii przeciwko czerniakowi. AC-93253 hamował proliferację komórek, indukował w nich apoptozę, obniżał ekspresję szeregu genów, które podejrzewa się o nadawanie oporności czerniakom na terapię oraz zaangażowanych w ich proliferację i co najważniejsze, uwalniał komórki na doksorubicynę, powszechnie stosowaną w terapii przeciwnowotworowej, cytostatyk. Jest to pierwsze na świecie doniesienie o skuteczności sirtuiny 2 i czerniaki, choć rola tej deacetylazy w rozwoju innych nowotworów, jest dość dobrze udokumentowana. Celami niniejszego projektu są:

1. identyfikacja w komórkach czerniaka informacji genetycznej zależnej od sirtuiny 2
2. określenie czy sirtuina 2 jest dobrą celowaną terapią przeciwko zaawansowanym formom czerniaka

Plan naszych działań zakłada wytworzenie linii komórek czerniaków (w fazie początkowej i fazie przerzutowania) ze stabilnie wyciszoną ekspresją genu SIRT2. Wytworzone przez nas linie zostaną scharakteryzowane pod kątem zmian w transkryptomie. Następnie określony zostanie fenotyp komórek czerniaka z wyciszoną ekspresją SIRT2 względem ich odpowiedzi na zestaw chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu czerniaka i skorelowany z wynikami analizy ontologicznej transkryptomu, co pozwoli na dokładne określenie przydatności sirtuiny 2 jako docelowej terapii w leczeniu czerniaków.