

## Mechanizmy epigenetyczne determinujące upośledzoną odpowiedź komórek układu odpornościowego w złośliwych glejakach

**1/ Cel projektu.** Celem projektu jest sprawdzenie, jaki jest molekularny mechanizm przeprogramowania komórek układu odporności wrodzonej przez nowotwór. Nasz układ odpornościowy jest wyposażony w specyficzne komórki zwane makrofagami, które rozpoznają wirusy, bakterie i patogeny i aktywują program eliminacji zagrożenia przez indukcję stanu zapalnego. Mogą też uczestniczyć w procesach naprawczych. Makrofagi powinny też eliminować nowotwór, ale czynniki produkowane przez komórki nowotworowe sprawiają, że makrofagi ulegają przekształceniu, hamują odpowiedź przeciwnowotworową i wspierają rozwój nowotworu. Makrofagi wykazują „pamięć” o napotkanych czynnikach patogennych, która uaktywnia się w przypadku ponownego kontaktu z podobnym, choć niekoniecznie tym samym bodźcem, jest niezależna od limfocytów. W mózgu są specyficzne, lokalne makrofagi zwane mikroglejami, które także naciekają guzy mózgu (złośliwe glejaki), a ich podwyższona liczba z gorszą przeżywalnością pacjentów i osłabieniem odporności. We wcześniejszych badaniach pokazaliśmy, że produkują cząsteczki, które przekształcają mikroglej w komórki hamujące odpowiedź przeciwnowotworową i wspierające rozwój nowotworu. Ponadto pod wpływem glejaka tworzy się „śląd pamięciowy” utrudniająca odpowiedź na kolejny sygnał zapalny. Może to utrudniać przewrócenie prawidłowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ponieważ jest to zjawisko dość trwałe, sądzimy, że przyczyną są zmiany w regulacji ekspresji genów i trwałe zablokowanie programu odpowiedzi przeciwnowotworowej. Na podstawie wstępnych badań sformułowaliśmy **hipotezę, że w tworzeniu się „śladu pamięciowego” pod wpływem glejaka uczestniczą mechanizmy epigenetyczne, bo potrafią one zapewnić trwale zmiany.** Określone modyfikacje chemiczne białek strukturalnych – histonów, wokół których owinięty jest DNA mogą wpływać na włączenie lub wyłączenie ekspresji danego genu, co skutkuje brakiem danego białka. Postulujemy, że nowotwór aktywnie wpływa zahamowanie ekspresji genów odpowiedzi przeciwnowotworowej w makrofagach i stymuluje ekspresję genów wspierających rozwój nowotworu. Ponieważ jest to oparte o modyfikacje chemiczne, można je odblokować stosując określone substancje chemiczne, działające jako inhibitory.

**2/ Opis, jakie badania realizowane będą w projekcie.** Aby zbadać molekularne podstawy tego procesu, planujemy w dwóch doświadczalnych modelach glejaka u myszy zbadać, co zmienia się w funkcjonowaniu makrofagów mózgowych, jak zmienia się ekspresja genów w skali całego genomu i które mechanizmy są za to odpowiedzialne. Badając te procesy w organizmach żywych jesteśmy w stanie odtworzyć złożoność interakcji i kompleksowość odpowiedzi organizmu na obecność nowotworu. Z kolei stosując najnowocześniejsze techniki oparte o sekwencjonowanie nowej generacji (NGS), będziemy mogli zbadać proces molekularny w całej złożoności, gdyż określimy, jak zmienia się ekspresja wszystkich genów w komórkach mikrogleju wysortowanych z glejaków w modelu mysim. Zastosowane modele mysiego glejaka lub ludzkiego glejaka rosnącego w myszy odzwierciedlają w dużym stopniu wzrost guza mózgu u człowieka. Podobne badania przeprowadzimy na tkance od pacjentów z glejakami, aby sprawdzić, czy podobne mechanizmy działają u ludzi. Określimy mechanizmy za to odpowiedzialne i ocenimy skuteczności modulowania tych procesów przez inhibitory, które mogą być zastosowane w klinice.

**3/ Powody podjęcia danej tematyki badawczej.** Niniejszy projekt jest oryginalny i innowacyjny, gdyż po raz pierwszy badane będą mechanizmy epigenetyczne regulujące przeprogramowanie mikrogleju do fenotypu wspierającego wzrost guza. Zjawisko tworzenia się „pamięci” kontaktu z nowotworem to nie było wcześniej badane, jest to nowatorska hipoteza, której weryfikacja będzie miała ogromny wpływ na rozumienie złożonych interakcji nowotwór-gospodarz. Kierownik projektu jest jednym z światowych liderów pola badań interakcji glejak-mikroglej-układ odpornościowy gospodarza i prowadzi nowatorskie badania nad zrozumieniem tych procesów. Planujemy zastosować nowoczesną metodologię opartą o NGS, by zbadać, jak globalnie zmienia się struktura chromatyny, które geny są indukowane i dlaczego zmiany te pojawiają się po kontakcie z nowotworem. Chcemy następnie zidentyfikować czynniki kluczowe dla przeprogramowania do fenotypu wspierającego nowotwór, zrozumieć jak działają na poziomie molekularnym, aby nauczyć się manipulować tym procesem i przywracać organizmowi zdolność do walki z nowotworem. **Badania te dostarczą nowych informacji na temat nieznanych mechanizmów patogenezy glejaka oraz mogą wskazać nowe cele terapeutyczne dla terapii przeciwnowotworowych.**